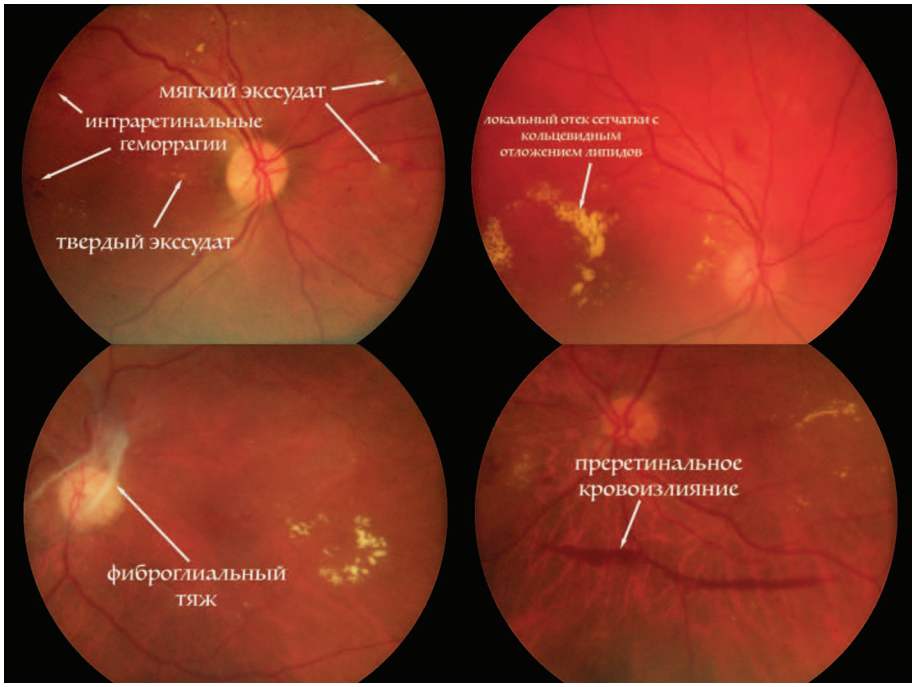
ISSN 1816-5095 (print)
ISSN 2500-0845 (online)

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY
IN RUSSIA

Volume 18, Number 3 (September), 2021
Том 18, номер 3 (сентябрь), 2021 год



Офтальмоскопические признаки диабетической ретинопатии
Ophthalmoscopic signs of diabetic retinopathy (p. 463)

http://www.ophthalmojournal.com



ПРЕДСТАВЛЯЕМ

TECHNOLAS 317
TENEO

Производитель:
Технолас Перфект Вижн ГмбХ, Германия

BAUSCH+LOMB

Свяжитесь с вашим представителем Bausch+Lomb, чтобы узнать больше о TECHNOLAS TENEO 317.
Методики коррекции: Proscan (Проскан) основывается на данных для операции рефракции и оптической зоны с асферическим алгоритмом. Zyoptix HD (Зиоптикс Эйч-Ди) — вариант операции, основанной на механизме волнового фронта (для всех рефракционных диапазонов). Supracor (Супракор) — лазерная коррекция пресбиопии. ФТК используется для коррекции абляции на одной глубине в пределах предварительно заданной оптической зоны при определенных условиях или для лечения заболеваний поверхности роговицы.
*Расчет на основе стандартной коррекции миопии и оптической зоны в 6 мм. 1740 Гц = частота слежения за глазом пациента. 360° = вращение окуляров микроскопа.
Регистрационное удостоверение на медицинское изделие «Система лазерная офтальмологическая Technolas Teneo 317» №РЗН 2017/5854 от 14.07.2020

www.bausch.ru

ООО «Бауш Хелс». Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5.
Тел./факс: +7 495 510 28 79, www.bauschhealth.com

Реклама.
Информация предназначена для медицинских работников.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY IN RUSSIA
Том 18, номер 3, 2021 Volume 18, Number 3, 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 реферируется и вводится в базу данных ВИНИТИ РАН, DOAJ, EBSCO, RNMJ.

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

Научный редактор:
к.м.н. Т.Н. Вазило, тел. +7 (916) 5402914
Реклама и распространение:
д.м.н., профессор Е.Г. Полунина, генеральный директор издательской группы журнала «Офтальмология», тел. +7 (916) 6329974, e-mail: visus-novus@mail.ru

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ»

Подписку на журнал «Офтальмология» можно оформить в любом отделении связи на территории России по каталогу агентства «Роспечать» (рубрика 10 — «Здравоохранение. Медицина»). На территории России стоимость подписки на полугодие — 1000 рублей. Полнотекстовую электронную версию журнала можно получить в платном доступе на сайте www.elibrary.ru. Ссылки приведены в разделе «Архив номеров».
Подписка по странам СНГ и за рубежом:
ООО «Информнаука», Россия, 125190, г. Москва, ул. Усиевича, 20. Тел.: +7 (495) 7873873,
+7 (499) 1554342, факс +7 (499) 1525481,
e-mail: alfimov@viniti.ru, www.informnauka.com
Подписной индекс — 84205

Статьи публикуются в полнотекстовом варианте на сайте журнала
http://www.ophthalmojournal.com,
а при наличии перевода статьи авторами (или редакцией) на английский язык она может быть также размещена на сайте журнала.

Отпечатано в ООО «Издательство"Триада"»:
пр-т Чайковского, 9, оф. 514, Тверь, 170034, Российская Федерация.
Подписано в печать: 13.09.2021

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

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

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

Курышева Наталия Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая КДО Центра офтальмологии ФГБУ «ГНЦ РФ — 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

Мошетова 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

Иностранные члены редакционной коллегии

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

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

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

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

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

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

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY IN RUSSIA
Том 18, номер 3, 2021 Volume 18, Number 3, 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. Links are in the "Archive" section. Subscription for CIS and other countries can be made up via "Informnauka", Ltd, 20, Usievicha str., Moscow, 125190, Russian Federation.
Phone: +7 (495) 7873873, (499) 1554342,
Fax: +7 (499) 1525481,
e-mail: alfimov@viniti.ru,
www.informnauka.com, Index — 84205

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

Printed by Publishing House Triada, Ltd.
Address: 9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russian Federation.
Signed for printing: September 13, 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. Kurysheva — 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 3, 2021 Volume 18, Number 3, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Н.И. Курышева, Г.А. Шарова
Роль оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний закрытого угла передней камеры. Часть 2: Визуализация заднего сегмента глаза 381

В.Г. Лихванцева, В.Н. Трубилин, С.Г. Капкова, А.С. Геворкян
К вопросу о терминологии, экспертных критериях оценки эффективности антиангиогенной терапии и распространенности рефрактерных форм неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Обзор 389

Н.В. Попова, А.П. Гойдин, О.Л. Фабрикантов
Ретинопатия недоношенных. Обзор 399

ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ

К.Б. Першин, Н.Ф. Пашинова, А.Ю. Цыганков, Е.А. Антонов
Первый опыт имплантации мультифокальной и торической интраокулярной линзы с увеличенной глубиной фокуса (анализ краткосрочных результатов) 408

А.А. Касьянов
Тактика двухэтапной имплантации ИОЛ в сложных рефракционных ситуациях 415

О.А. Колпакова, О.Л. Фабрикантов
Наш опыт применения полимерного микрошунта отечественного производства в хирургии рефрактерной глаукомы 422

Лина Бай, О.В. Коленко, А.В. Егорова, А.В. Васильев
Изучение состояния интерфейса «интраокулярная линза — задняя капсула хрусталика» в зависимости от размеров капсулорексиса при факоэмульсификации возрастной катаракты 427

И.В. Иволгина
Блефаропластика при выворотах нижнего века III–IV степени 433

Ж.С. Бейсекеева, А.В. Безруков, С.А. Кочергин, А.И. Самойленко
Острый транзиторный макулярный отек после неосложненной хирургии катаракты 442

И.Е. Швайликова, Е.И. Беликова
Оценка эффективности оптимизированной транссклеральной диод-лазерной циклофотокоагуляции у пациентов с нестабилизированной глаукомой 451

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.В. Воробьева, Л.К. Мошетова, А.В. Пинчук, Е.В. Булава, К.Е. Лазарева, Н.С. Журавель
Диабетическая ретинопатия. Морфофункциональное состояние сетчатки у реципиентов поджелудочной железы 459

Г.В. Воронин, А.А. Эль-Сангахави, К.С. Аветисов, В.Д. Ярцев, М.Н. Нарбут
Динамические биометрические показатели структур переднего сегмента глаза при первичной закрытоугольной глаукоме 470

В.О. Пономарев, В.Н. Казайкин, А.В. Лизунов, А.С. Вохминцев, И.А. Вайнштейн, С.В. Дежуров
Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование (1-й этап) 476

М.С. Краснов, В.П. Ямскова
Влияние биорегуляторов, выделенных из сыворотки крови и роговицы глаза быка, на состояние ткани и клеток роговицы кролика при культивировании и хранении 488

В.Г. Лихванцева, О.А. Анурова, М.В. Верещагина, В.Э. Ованесян
Ангиогенез в увеальной меланоме 495

И.Г. Овечкин, Е.И. Ковригина, О.Г. Лексунов, М.Е. Коновалов
Экспертная (врачебная) оценка основных жалоб пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома 503

С.В. Саакян, И.П. Хорошилова-Маслова, С.С. Тадевосян, А.Ю. Цыганков, Г.П. Захарова, О.А. Иванова, О.Г. Пантелеева, А.А. Жаруа
Морфогенез ретинобластомы при локальном введении цитостатиков 508

Е.П. Тарутта, С.В. Милаш, М.В. Епишина
Периферическая рефракция, волновой фронт глаза и зрительная работоспособность при коррекции миопии у детей бифокальными мягкими контактными линзами с большой аддидацией 518

Н.М. Агарков, А.М. Чухраёв, О.Л. Фабрикантов, Н.В. Яблокова
Снижение качества жизни у пожилых пациентов с глаукомой 527

ОФТАЛЬМОФАРМАКОЛОГИЯ

Д.А. Дорофеев, А.Ю. Брежнев, И.Р. Газизова, М.А. Глазунова, Е.В. Кирилик, А.В. Куроедов, А.В. Селезнев, А.Г. Шукуров
Предпосылки применения бесконсервантных препаратов при медикаментозной терапии глаукомы 532

Н.В. Майчук, И.А. Мушкова, М.Р. Образцова
Есть ли место для нестероидных противовоспалительных средств в кераторефракционной хирургии? 539

А.Л. Онищенко, Н.В. Мальцева, А.Ш. Смирнова, О.М. Казанцева, С.И. Макогон
Персонализированный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы 546

В.А. Тарабрина, И.О. Гаврилюк, С.В. Чурашов, О.А. Муравьёва, В.С. Чирский, Р.Л. Трояновский, А.Н. Куликов
Влияние обогащенной тромбоцитами плазмы на регенерацию эпителия роговицы при ее хронической эрозии (экспериментальное исследование) 552

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Е.В. Брагин, Т.В. Азизова, М.В. Банникова, А.Г. Гринев
Показатели заболеваемости первичной глаукомой в когорте работников предприятия атомной промышленности 560

И.В. Воробьева, М.А. Фролов, Ю.Б. Слонимский
Анализ ассортативности врачей-офтальмологов при выборе терапии в рамках рутинной медицинской помощи у пациентов с воспалительными заболеваниями глаз 566

В.М. Мерабишвили, Э.Н. Мерабишвили
Структура онкологической патологии и выживаемость больных злокачественными новообразованиями глаза и его придаточного аппарата (С69) с учетом пола, возраста и гистологической характеристики (популяционное исследование) 578

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.Н. Трубилин, Е.Г. Полунина, В.В. Куренков, К.В. Чиненова, А.С. Яцун, Ю.В. Евстигнеева
Окклюзия центральной артерии сетчатки как осложнение в инвазивной эстетической косметологии: клинический случай 584

М.Е. Коновалов, К.В. Бурдель, М.Л. Зенина, А.Б. Резникова, М.М. Коновалова
Рецидивирующий кератоконус. Клинический случай 591

А.Н. Куликов, А.Ю. Кузнецова, Н.А. Некраш, Д.С. Мальцев
Интравитреальное введение ранибизумаба в лечении посттравматической хориоидальной неоваскуляризации (клинический случай) 601

И.А. Гндоян, А.В. Петраевский, Э.Ю. Сахарова, К.С. Тришкин
Особенности течения токсокарозного хориоретинита 609

ПАТЕНТЫ 616

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY
IN RUSSIA

Том 18, номер 3, 2021 Volume 18, Number 3, 2021

CONTENTS

OVERVIEW

N.I. Kurysheva, G.A. Sharova
The Role of Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Angle Closed Diseases of the Anterior Chamber. Part 2: Visualization of the Posterior Segment of the Eye 382

V.G. Likhvantseva, V.N. Trubilin, S.G. Kapkova, A.S. Gevorgyan
To the Question of Terminology, Expert Criteria for Evaluating the Effectiveness of Antiangiogenic Therapy and the Prevalence of Refractory Forms of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Review 390

N.V. Popova, A.P. Goydin, O.L. Fabrikantov
Retinopathy of Prematurity. Review 399

OPHTHALMOSURGERY

K.B. Pershin, N.F. Pashinova, A.Yu. Tsygankov, E.A. Antonov
First Experience of Multifocal and Toric Extended Depth of Focus Intraocular Lenses Implantation (Short-Term Analysis) 409

A.A. Kasyanov
Tactics of Two-Stage IOL Implantation in Difficult Refractive Cases 416

O.A. Kolpakova, O.L. Fabrikantov
Our Experience in Applying the National Polymer Microshunt in Refractory Glaucoma Surgery 423

Lina Bai, O.V. Kolenko, A.V. Egorova, A.V. Vasiliev
Study of State of Interface "Intraocular Lens — Posterior Capsule" Depending on Size of Capsulorhexis in Senile Cataract Phacoemulsification 428

I.V. Ivolgina
Blepharoplasty in Extensive Lower Eyelid Eversion of Severe III–IV Degree 434

J.S. Beisekeeva, A.V. Bezrukov, S.A. Kochergin, A.I. Samoylenko
Acute Transient Macular Edema after Uneventful Cataract Surgery 443

I.E. Shvailikova, E.I. Belikova
The Evaluation of the Effectiveness of the Optimized Technique of Transcleral Diodlaser Cyclophotocoagulation in Patients with Unstable Glaucoma 452

CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH

I.V. Vorobyeva, L.K. Moshetova, A.V. Pinchuk, E.V. Bulava, K.E. Lazareva, N.S. Zhuravel
Diabetic Retinopathy. Morphofunctional State of the Retina in Pancreas Recipients 460

G.V. Voronin, A.A. El-Sangahawi, K.S. Avetisov, V.D. Yartsev, M.N. Narbut
Dynamic Biometric Indicators of the Anterior Segment Structure of the Eye in Primary Angle-Closure Glaucoma 471

V.O. Ponomarev, V.N. Kazaykin, A.V. Lizunov, A.S. Vokhmintsev, I.A. Vainshtein, S.V. Dezhurov
Evaluation of the Ophthalmotoxic Effect of Quantum Dots and Bioconjugates Based on Them in Terms of the Prospects for the Treatment of Resistant Endophthalmitis. Experimental Research (Stage 1) 477

M.S. Krasnov, V.P. Yamskova
The Effect of Bioregulators Isolated from Blood Serum and Cornea of the Bovin's Eye on the Condition of Tissue and Cells of the Rabbit Corneas during Cultivation and Storage 489

V.G. Likhvantseva, O.A. Anurova, M.V. Vereshchagina, V.E. Ovanesyan
Angiogenesis in Uveal Melanoma 496

I.G. Ovechkin, E.I. Kovrigina, O.G. Leksunov, M.E. Konovalov
Expert (Medical) Assessment of the Main Patients Complaints with Computer Visual Syndrome 503

S.V. Saakyan, I.P. Khoroshilova-Maslova, S.S. Tadevosyan, A.Yu. Tsygankov, G.P. Zakharova, O.A. Ivanova, O.G. Panteleeva, A.A. Zharua
Retinoblastoma Morphology after Local Chemotherapy 509

E.P. Tarutta, S.V. Milash, M.V. Epishina
Peripheral Refraction, Wave Front of the Eye and Visual Performance in the Correction of Myopia in Children with Bifocal Soft Contact Lenses with High Addition 519

N.M. Agarkov, A.M. Chukhraev, O.L. Fabrikantov, N.V. Yablokova
Reduced Quality of Life in Elderly Patients with Glaucoma 528

OPHTHALMOPHARMACOLOGY

D.A. Dorofeev, A.Yu. Brezhnev, I.R. Gazizova, M.A. Glasunova, E.V. Kirilik, A.V. Kuroedov, A.V. Seleznev, A.G. Shukurov
Prerequisites to Use Preservative-Free Drugs in Medication Therapy of Glaucoma 533

N.V. Maychuk, I.A. Mushkova, M.R. Obraztsova
Do We Have a Place for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Corneal Refractive Surgery? 540

A.L. Onishchenko, N.V. Maltseva, A.Sh. Smirnova, O.M. Kazantseva, S.I. Makogon
A Personalized Approach to the Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma 546

V.A. Tarabrina, I.O. Gavrilyuk, S.V. Churashov, O.A. Muravyeva, V.S. Chirskii, R.L. Troianovskii, A.N. Kulikov
Effect of Platelet-Riched Plasma on Corneal Epithelium Regeneration during Its Chronic Erosion (Experimental Study) 553

HEALTH ORGANIZATION

E.V. Bragin, T.V. Azizova, M.V. Bannikova, A.G. Grinyov
Incidence of Primary Glaucoma in a Cohort of Nuclear Workers 561

I.V. Vorobyeva, M.A. Frolov, Yu.B. Slonimskiy
Analysis of the Assortability of Ophthalmologists Using a Therapy as Part of Routine Medical Care for Patients with Inflammatory Eye Diseases 567

V.M. Merabishvili, E. N. Merabishvili
Structure of Oncological Pathology and Survival of Patients with Malignant Tumors of the Eye and Adnexa (C69) Taking into Account Sex, Age and Histological Characteristics (Population Study) 579

CLINICAL CASE

V.N. Trubilin, E.G. Polunina, V.V Kurenkov, K.V. Chinenova, A.S. Yatsun, Yu.V. Evstigneeva
Central Retinal Artery Occlusion as a Complication in Invasive Aesthetic Cosmetology: a Clinical Case 585

M.E. Konovalov, K.V. Burdel, M.L. Zenina, A.B. Reznikova, M.M. Konovalova
Recurrent Keratoconus. Clinical Case 592

A.N. Kulikov, A.Yu. Kuznetsova, N.A. Nekrash, D.S. Maltsev
Intravitreal Ranibizumab for Treatment of Posttraumatic Choroidal Neovascularization: a Case Report 602

I.A. Gndoyan, A.V. Petrayevsky, E.Yu. Sakharova, K.S. Trishkin
Specific Features of the Course of Toxocariasis Chorioretinitis 610

PATENTS 616

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-381-388

поступила 12.03.21
was received 12.03.21

Роль оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний закрытого угла передней камеры. Часть 2: Визуализация заднего сегмента глаза





Н.И. Курышева[1,2,3] Г.А. Шарова[4]

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

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

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

[4] ООО «Глазная клиника доктора Беликовой»
просп. Буденного, 26/2, Москва, 105118, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):381–388**

Целью настоящей работы является обзор литературных данных, посвященный роли оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний закрытого угла передней камеры. Представлен анализ применения современных технических устройств — оптической когерентной томографии заднего отрезка глаза, моделей с частотно-модулируемым источником (Swept Source). Появление новых технологий визуализации, таких как SS-OCT, способствует пониманию патогенеза заболеваний первичного закрытия угла передней камеры с точки зрения вовлечения в процесс сосудистой оболочки глаза. Более толстая сосудистая оболочка в макулярной зоне может быть анатомическим фактором риска развития заболеваний закрытого угла. Расширение аномально толстой хориоидеи в сочетании с особенностями строения переднего сегмента на глазах с короткой аксиальной длиной, в том числе на фоне психоэмоционального стресса, может привести к приступу закрытия угла. Визуализация структур заднего сегмента глаза представляет собой важную часть стратегии с целью выявления факторов риска, диагностики, мониторинга и оценки эффективности лечения болезней первичного закрытия угла. Качественный и количественный анализ данных на основе оптической когерентной томографии существенно повышает точность диагностики, позволяет прогнозировать течение заболевания и определять его прогрессирование. Это играет ключевую роль в выборе тактики лечения закрытого угла передней камеры. В обзоре рассмотрено влияние местных гипотензивных препаратов на сосудистую оболочку глаза. **Заключение.** Оптическая когерентная томография является эталоном в современной диагностике и оценке эффективности лечения заболеваний первичного закрытия угла, позволяя лучше понять патогенез заболевания и его комплексный характер. Визуализация повышает возможности точной диагностики и правильного выбора тактики лечения.

Ключевые слова: заболевания закрытого угла передней камеры, первичная закрытоугольная глаукома, прогрессирование глаукомы, оптическая когерентная томография, толщина хориоидеи, SS-OCT

Для цитирования: Курышева Н.И., Шарова Г.А. Роль оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний закрытого угла передней камеры. Часть 2: Визуализация заднего сегмента глаза. *Офтальмология.* 2021;18(3):381–388. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-381-388

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

The Role of Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Angle Closed Diseases of the Anterior Chamber. Part 2: Visualization of the Posterior Segment of the Eye

N.I. Kurysheva[1,2,3], G.A. Sharova[4]

[1] 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 of FMBA of Russia
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

[2] Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

[3] Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

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

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):381–388**

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. The analysis of the use of modern technical devices — optical coherence tomography of the posterior segment, models with a frequency-modulated source (Swept Source) is presented. The emergence of new imaging technologies such as SS-OCT contributes to understanding the pathogenesis of primary angle closure diseases in terms of involvement of the choroid in the process. A thicker choroid in the macular area may be an anatomical risk factor for closed angle disease. The expansion of an abnormally thick choroid in combination with the structural features of the anterior segment in eyes with a short axial length, including against the background of psychoemotional stress, can lead to an attack of angle closure. Visualization of the structures of the posterior 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, allows to determine its progression and to predict its course. This plays a key role in the choice of treatment tactics for the anterior chamber angle closure. The review considers the effect of local antihypertensive eye drops on the choroid. **Conclusion.** Optical coherence tomography is a standard in modern diagnostics and evaluation of the effectiveness of treatment of diseases of primary angle closure, allowing a better understanding of the pathogenesis of the disease and its complex nature. Imaging improves the ability to accurately diagnose and choose the right treatment strategy.

Keywords: the anterior chamber angle closure diseases, primary angle-closure glaucoma, glaucoma progression, optical coherence tomography, choroidal thickness, SS-OCT

For citation: Kurysheva N.I., Sharova G.A. The Role of Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Angle Closed Diseases of the Anterior Chamber. Part 2: Visualization of the Posterior Segment of the Eye. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3):381–388. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-381-388

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Патогенез заболеваний первичного закрытого угла сложен и многообразен. Долгие годы развитие заболевания связывали исключительно с анатомическими проблемами переднего сегмента глаза. Очевидно, что определение механизмов и факторов риска первичной блокады угла передней камеры в каждом конкретном случае имеет решающее значение для выбора стратегии лечения. Первая часть данного обзора была посвящена именно этой проблеме. Однако по мере внедрения в практику оптической когерентной томографии (ОКТ), особенно новой модели ОКТ с частотно-модулируемым источником (Swept Source), появилась возможность для лучшей визуализации глубоких слоев глаза, таких как хориоидея и склера. Активно началось изучение роли сосудистой оболочки в патогенезе заболеваний закрытого угла передней камеры.

В настоящей части обзора будет представлена концепция роли хориоидеи в патогенезе указанной патологии, а также рассмотрены технологии, направленные на определение прогрессирования глаукомной оптиконейропатии при закрытом угле передней камеры.

ПРЕИМУЩЕСТВА ВИЗУАЛИЗАЦИИ SWEPT SOURCE-ОКТ НАД СПЕКТРАЛЬНОЙ ОКТ

До внедрения ОКТ в клиническую практику для изучения хориоидеи использовались другие методы с низким пространственным разрешением (ультразвуковое А-, В-сканирование, ультразвуковая биомикроскопия, флюоресцентная ангиография и индоцианин-зеленая ангиография) и отсутствием объективной количественной оценки, что ограничивало ученых в исследовании сосудистой оболочки. С применением режима расширенной глубинной визуализации на ОКТ морфология хориоидеи стала доступной [1].

Технологии совершенствовались, на смену спектральной ОКТ пришла ОКТ с частотно-модулируемым источником Swept Source (SS-OCT), обладающая меньшим рассеиванием сигнала по мере увеличения глубины сканирования. В 2010 г. компания Topcon выпустила первый коммерческий ОКТ с частотно-модулируемым источником (Swept Source) DRI OCT Atlantis, через три года вышла новая модель DRI OCT Triton, получившая регистрацию на территории Российской Федерации в 2018 г. Использование длины волны 1050 нм с высокой проницаемостью в глубокие слои и меньшее отражение на уровне пигментного эпителия сетчатки позволяют визуализировать хориоидею и склеру.

На рисунке 1 показано снижение чувствительности сигнала на глубине сканирования длиной 850 нм и сохранение для 1050 нм, что связано с меньшим рассеиванием излучения при длине волны 1050 нм.

Неоспоримым преимуществом SS-OCT над спектральной (SD-OCT) является высокая скорость сканирования, например DRI OCT Triton выполняет 100 000 А-сканов в секунду. С увеличением скорости сканирования реализуется возможность выполнения более длинных сканов для создания подробных карт, в том числе толщины хориоидеи (ТХ). Среди SS-OCT только DRI OCT Triton автоматически распознает границы сосудистой оболочки для построения карт толщины хориоидеи. Хориоидея определяется как пространство между наружной границей пигментного эпителия и внутренней границей склеры (рис. 2).

SS-OCT более эффективно справляется с микродвижением глаз и шумоподавлением. Adi и соавт. пришли к выводу, что хориоидально-склеральный интерфейс четко визуализируется в 19/19 (100 %) глаз при проведении SS-OCT по сравнению с 14/19 (74 %) и 13/19 (68 %) глаз при выполнении SD-OCT с режимом расширенной глубинной визуализации и без него соответственно. Сделан вывод, что толщина хориоидеи на SS-OCT относительно SD-OCT визуализируется лучше [2]. Кроме

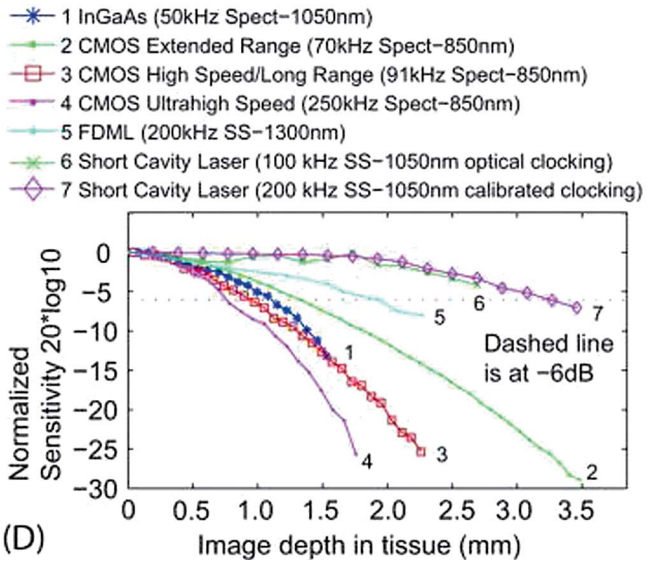


Рис. 1. Сравнение характеристик снижения чувствительности для различных технологий ОСТ

Цит. по: Potsaid B., Baumann B., Huang D., Barry S., Cable A.E., Schuman J.S., et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. Opt Express. 2010 Sep 13;18(19):20029–48. DOI: 10.1364/OE.18.020029

Fig. 1. Comparison of sensitivity roll-off performance for different OCT technologies

Cited by: Potsaid B., Baumann B., Huang D., Barry S., Cable A.E., Schuman J.S., et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. Opt Express. 2010 Sep 13;18(19):20029–48. DOI: 10.1364/OE.18.020029

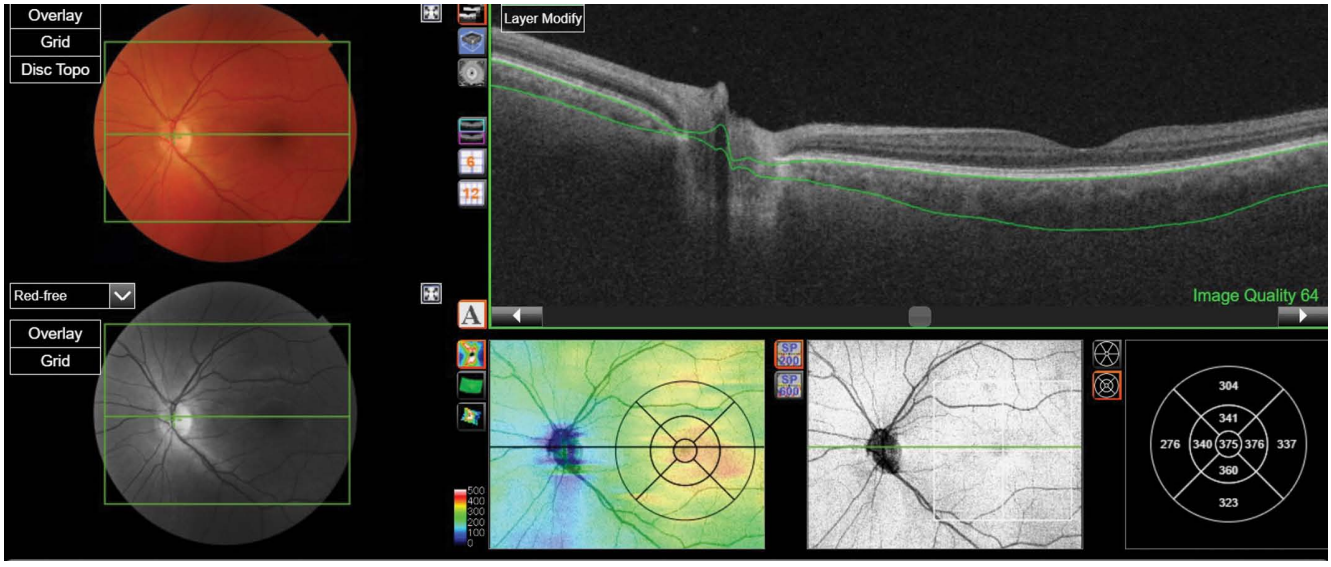


Рис. 2. Карты толщины хориоидеи на ОСТ (Topcon)

Fig. 2. Choroidal thickness maps on OCT (Topcon)

того, продемонстрировано преимущество SS-OCT в определении задней границы хориоидеи со склерой [3] и в оценке изображений с непрозрачными оптическими средами [4].

Указанные технологии способствовали более углубленному изучению патогенеза заболеваний первичного закрытия угла.

ТЕОРИЯ ХОРИОИДАЛЬНОЙ ЭКСПАНСИИ

Расширение хориоидеи — еще одно динамическое явление, найденное у пациентов с заболеваниями первичного закрытого угла [5–7]. Quigley и соавт. предположили, что расширение хориоидеи может приводить к повышению ВГД и смещению иридохрусталиковой диафрагмы вперед, провоцируя острый приступ закрытого угла и развитие злокачественной глаукомы [8, 9]. Возможно, патогенез связан с увеличением объема внесосудистого пространства хориоидеи за счет богатой протеинами жидкости, которая должна уйти через склеру, но в силу нарушения ее свойств на глазах с коротким аксиальным размером этого не происходит.

Было замечено, что увеличение внутриглазного давления (ВГД) пропорционально расширению сосудистой оболочки, но точно этот факт считать доказанным еще рано [10]. Kim и соавт., учитывая компенсаторный механизм хориоидального кровоснабжения для лучшей перфузии, предполагают наличие взаимосвязи между низким перфузионным давлением и толстой хориоидеей [11]. Но и это является пока лишь предположением. Так, например, Li и соавт. не выявили корреляцию между толщиной хориоидеи (ТХ) и перфузионным давлением [12].

Многочисленные исследования демонстрируют высокую вариабельность ТХ в популяции за счет влияния системных и демографических факторов. Большинство авторов признают зависимость ТХ от аксиальной длины глаза и возраста. Zhang и соавт. [13] обнаружили, что пожилой возраст и увеличение аксиальной длины глаза ассоциированы с более тонкой сосудистой оболочкой в заднем отделе, что согласуется с исследованием Wei и соавт. [14]. Однако Gao и соавт. не обнаружили различий в толщине фовеальной хориоидеи (ТХф) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) с теми, у кого имеется заболевание закрытого угла, а также у здоровых лиц. Они также не нашли корреляции с возрастом, полом и аксиальной длиной [15].

Большинство исследователей приходит к выводу, что ТХ больше в глазах с заболеваниями первичного закрытого угла. Zhou и соавт. продемонстрировали, что ТХф во всех подтипах заболеваний закрытого угла (подозрение на первичное закрытие угла (ППЗУ), первичное закрытие угла (ПЗУ), первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ), острый приступ первичного закрытия угла) была больше, чем в контрольной группе при здоровых глазах [16]. Arora и соавт. [17] пришли к выводу, что ТХ в глазах с ПЗУГ выше, чем в глазах с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и нормальных глазах, без существенной разницы между глазами с ПОУГ и нормальными глазами. Наши данные согласуются с исследованием Arora и соавт., согласно которым ТХ больше в глазах с ПЗУГ, чем в глазах с ПОУГ [18].

Дискутируется состояние хориоидеи при остром приступе закрытого угла. Zhou и соавт. обнаружили, что фовеальная хориоидея была значительно толще в парных глазах у пациентов с односторонним острым приступом закрытия угла по сравнению с тем, что имеет место в нормальных глазах [19]. Wang и соавт. также сообщили, что глаза с острым приступом закрытия угла после снижения ВГД имели более толстую фовеальную сосудистую оболочку, чем парные глаза с ППЗУ [20]. После поправки на возраст и осевую длину эти выводы остались без изменений. Исследования Huang и соавт. также показали, что глаза с острым приступом имели самую толстую хориоидею, за ней следовали данные глаз с ППЗУ и/или ПЗУ, ПЗУГ и нормальных глаз [21]. Эти результаты соответствовали гипотезе, сформулированной Quigley и соавт., которые подчеркнули важность аномально толстой сосудистой оболочки в патофизиологии болезней закрытого угла.

Однако и в этом вопросе остаются противоречия. Так, Hata и соавт., выполняя темновой провокационный тест на глазах с ПЗУ, наблюдали истончение сосудистой оболочки с удлинением аксиальной длины в ответ на повышение ВГД [22]. Song и соавт. обнаружили, что ТХ в макуле и перипапиллярной области были значительно меньше в глазах с острым приступом закрытия угла и высоким ВГД, чем в парных глазах с нормальным ВГД [23]. Song высказал предположение, что если во время начала приступа при повышении ВГД сосудистая оболочка утолщается, то далее она может истончаться вторично именно вследствие значительной гипертензии.

Ряд исследователей не подтверждают значимых различий в субфовеальной и перипапиллярной ТХ между пациентами с глаукомой и здоровыми глазами, исследованными с помощью SS-OCT [13]. Трудности в определении границ ТХ во время приступа закрытого угла связаны с экранизацией ОКТ-сигнала отечной роговицей, с узким полем сканирования на миотическом зрачке, а также с проблемами фиксации взора пациента в условиях мутных сред и возможного болевого синдрома. Необходимы дальнейшие исследования с целью изучения ТХ в начале приступа и на его пике. Скорее всего, технологии будут усовершенствованы за счет увеличения оптического аксиального разрешения томографов и за счет улучшения программной обработки первичных сканов (например, усреднение сканов, чтобы удавалось «видеть невидимое»).

Оригинальная точка зрения по поводу участия переднего отдела сосудистой оболочки в патогенезе заболеваний закрытого угла высказана рядом исследователей. Li и соавт. считают, что расширение переднего отдела хориоидеи является предиктором закрытия угла

[24]. Предположения основаны на утолщении переднего отдела сосудистой оболочки при выполнении пробы Вальсальвы на 54 здоровых добровольцах. При помощи ультразвуковой биометрии зафиксировано увеличение толщины переднего отдела сосудистой оболочки на расстоянии 4 мм от корня радужки. Измерение толщины заднего отдела сосудистой оболочки выполняли с помощью SS-OCT, при этом исследователи не зафиксировали разницу в показателях до и после пробы Вальсальвы. В последующем исследовании эти же авторы сравнивали толщину переднего и заднего отдела хориоидеи у пациентов с первичным закрытием угла, ПОУГ и в контрольной группе здоровых добровольцев [15]. Исследователи пришли к выводу, что именно передний отдел сосудистой оболочки играет важную роль в патогенезе глаукомы, так как в глазах с ПОУГ и заболеваниями закрытого угла в переднем отделе сосудистая оболочка была толще, чем в контрольной группе.

ИЗМЕНЕНИЕ ТОЛЩИНЫ ХОРИОИДЕИ В СВЯЗИ С ЛЕЧЕНИЕМ ПЗУ И ПЗУГ. РОЛЬ СИНУСТРАБЕКУЛЭКТОМИИ В ИЗМЕНЕНИИ ТОЛЩИНЫ ХОРИОИДЕИ

Изучение толщины сосудистой оболочки после трабекулэктомии косвенно указывает на заинтересованность хориоидеи в патогенезе развития закрытого угла. Chen и соавт. наблюдали увеличение ТХ на глазах с ПЗУГ через 7 дней после трабекулэктомии, но без корреляции с ВГД и аксиальной длиной [25]. Также Usui и соавт. выявили, что через шесть дней после трабекулэктомии сосудистая оболочка была толще, аксиальная длина короче, а ВГД ниже, однако ВГД не коррелировало с ТХ в макулярной зоне [26].

Saeedi и соавт. обнаружили, что из 15 пациентов с глаукомой один пациент с ПЗУГ и один пациент с врожденной глаукомой демонстрировали увеличение ТХ на 3,4 мкм на каждый мм рт. ст. снижения ВГД после трабекулэктомии [27].

В целом исследования, в которых сравнивали изменения сосудистой оболочки до и после трабекулэктомии, доказывают, что ТХ связана с уровнем ВГД [28]. Таким образом, при увеличении ВГД сосудистая оболочка становится тоньше, а склера расширяется.

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ТОЛЩИНУ ХОРИОИДЕИ

Вовлеченность хориоидеи в патогенез заболеваний закрытого угла подтверждает факт влияния лекарственных средств (сульфаниламидов, например топирамата, тетрациклинов, диуретиков, ингибиторов серотонина) на хориоидальную эффузию с вторичным закрытием угла. Примечательно, что в этих случаях отсутствует зрачковый блок и не эффективна лазерная иридотомия [29].

Тимолол, дорзоламид, митомицин С также могут провоцировать хориоидальную эффузию у пациентов после трабекулэктомии [30]. Sakai и соавт. сообщили о случаях хориоидальной эффузии после лазерной иридотомии [31]. Хориоидальный выпот может возникнуть в глазах с хронической ПЗУГ или после острого приступа как на фоне местного, так и системного применения ингибиторов карбангидразы. В литературе описано несколько таких случаев [32–37]. По данным Donmez и соавт., хориоидальная эффузия на фоне применения ингибиторов карбангидразы может развиться сразу на обоих глазах [38]. При этом возможно развитие отека цилиарного тела, отслойка хориоидеи и смещение кпереди иридо-хрусталиковой диафрагмы. Мы также наблюдали случай хориоидальной эффузии на фоне применения ингибиторов карбангидразы у пациентки с ПЗУГ [39].

Так почему же возникает приступ закрытия угла? Дебаты по этому поводу продолжаются. Появление новых технологий визуализации, таких как SS-OCT, способствует пониманию патогенеза заболеваний первичного закрытия угла. Более толстая сосудистая оболочка в области макулы может быть анатомическим фактором риска развития заболеваний закрытого угла. Расширение аномально толстой хориоидеи в сочетании с особенностями строения переднего сегмента на глазах с короткой аксиальной длиной, в том числе на фоне психоэмоционального стресса, может привести к приступу закрытия угла. Очевидно, для более четкого понимания всей картины необходимы дальнейшие исследования с одновременной оценкой состояния переднего и заднего отрезка глаза.

Поскольку увеличение ТХф является независимым предиктором развития ПЗУГ и характеризует ее хроническую форму [20], то с помощью ОКТ-визуализации возможно прогнозировать течение ПЗУГ. Согласно нашим исследованиям прогрессирование ПЗУГ ассоциировано именно с увеличением ТХ [40].

РОЛЬ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛАУКОМНОЙ ОПТИКОНЕЙРОПАТИИ, СВЯЗАННОЙ С ЗАКРЫТЫМ УГЛОМ ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ

По мере того как закрытие угла передней камеры (УПК) приводит к стойкому повышению ВГД, в процесс вовлекается зрительный нерв, что означает развитие ПЗУГ. Следует подчеркнуть, что хотя в целом в мире ПЗУГ встречается в 3 раза реже, чем ПОУГ, количество слепых от этого заболевания аналогично тому, что имеет место при открытоугольной форме глаукомы [41]. Это убедительно свидетельствует о более агрессивном течении ПЗУГ по сравнению с ПОУГ [42, 43]. Вместе с тем если прогрессированию ПОУГ в литературе последних лет уделено много внимания [44–46], то при ПЗУГ эта проблема не исследована, а единичные публикации, касающиеся ПЗУГ, основываются на данных периметрии [47–50].

Наблюдая в проспективном исследовании в течение 6 лет за больными ПОУГ и ПЗУГ, Н.И. Курышева и соавт. впервые отметили, что, в отличие от ПОУГ, при ПЗУГ

истончение внутренних слоев сетчатки, содержащих ганглиозные клетки, может в большей степени определять прогноз появления последующих дефектов полей зрения, чем потеря слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) [51]. Скорость истончения последних составила –2,95 ± 1,85 μm/yr при ПЗУГ (при ПОУГ –1,64 ± 2,00 μm/yr, p = 0,018), в то время как для ганглиозного комплекса сетчатки эта скорость при ПЗУГ составила 3,22 ± 2,96 μm/yr (при ПОУГ –174 ± 2,05 μm/yr, p = 0,046). Количество больных с быстрым прогрессированием ПЗУГ в этом исследовании было выше, чем при ПОУГ, в 2 раза, а скорость распада зрительных функций при ПЗУГ достоверно коррелировала именно с истончением ганглиозного слоя (r = 0,330, p = 0,027), но не СНВС (r = –0,010, p = 0,79) и была сильно связана с длительными флуктуациями ВГД (cutoff > 5,2 mm Hg), а также толщиной хрусталика (cutoff > 4,92 mm). Авторы объяснили раннее вовлечение внутренних слоев сетчатки в макуле в процесс прогрессирования ПЗУГ наличием в ней зоны, особо чувствительной к флуктуациям ВГД («уязвимая зона макулы») [52]. Это совпадает с недавно полученными сведениями о том, что существенное прогрессирование дефектов полей зрения при ПЗУГ ассоциировано с плотностью капиллярной сети в поверхностном сосудистом сплетении макулы: каждому 1 % этого снижения соответствовало ускорение прогрессирования ПЗУГ на 0,04 dB/year, причем эта связь была сильнее, чем для плотности капиллярной сети в перипапиллярной сетчатке [53].

Роль снижения микроциркуляции в прогрессировании глаукомной оптиконейропатии отмечалась также авторами в других исследованиях [54]. Было высказано предположение о более диффузном расположении структурных потерь при ПЗУГ, чем при ПОУГ, что совпадает с данными литературы о более диффузном функциональном дефекте при ПЗУГ, нередко с вовлечением центральных отделов [55–58], в то время как при ПОУГ он чаще носит фокальный характер.

В целом можно заключить, что проблема определения прогрессирования ПЗУГ методом оптической когерентной томографии остается открытой и ждет своего решения. Значительным подспорьем в этом плане должна стать ОКТ с функцией ангиографии. Особую роль предстоит сыграть ОКТА при исследовании кровотока в хориокапиллярах. В настоящее время исследования при ПЗУГ на эту тему отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на представленных выше данных, можно резюмировать, что визуализация структур переднего и заднего сегмента глаза представляет собой важную часть стратегии, направленной на решение проблемы выявления факторов риска, диагностику, мониторинг и оценку эффективности лечения болезней первичного закрытия угла. 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. Важную роль предстоит сыграть оптической когерентной томографии в понимании патогенеза болезней закрытого угла и определении прогрессирования оптической нейропатии при данной патологии.

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/REFERENSES

1. Spaide R.F., Koizumi H., Pozzoni M.C. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008 Oct;146(4):496–500. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.05.032
2. Adhi M., Liu J.J., Qavi A.H., Grulkowski I., Lu C.D., Mohler K.J., Ferrara D., Kraus M.F., Baumal C.R., Witkin A.J., Waheed N.K., Hornegger J., Fujimoto J.G., Duker J.S. Choroidal analysis in healthy eyes using swept-source optical coherence tomography compared to spectral domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2014 Jun;157(6):1272–1281.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.02.034
3. Park H.Y., Shin H.Y., Park C.K. Imaging the posterior segment of the eye using swept-source optical coherence tomography in myopic glaucoma eyes: comparison with enhanced-depth imaging. *Am J Ophthalmol.* 2014 Mar;157(3):550–557. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.11.008
4. Hong E.H., Seung Hun Park, Lee J.W., Lee J.H., Song I.S., Lee B.R. Comparison of Image Quality between Swept-Source and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography According to Ocular Media Opacity. *Journal of The Korean Ophthalmological Society*. 2016;(57):248–255. DOI: 10.3341/jkos.2016.57.2.248
5. Friedman D.S., Gazzard G., Foster P., Devereux J., Broman A., Quigley H., Tielsch J., Seah S. Ultrasonographic biomicroscopy, Scheimpflug photography, and novel provocative tests in contralateral eyes of Chinese patients initially seen with acute angle closure. *Arch Ophthalmol*. 2003 May;121(5):633–642. DOI: 10.1001/archopht.121.5.633
6. Gazzard G., Friedman D.S., Devereux J., Seah S. Primary acute angle closure glaucoma associated with suprachoroidal fluid in three Chinese patients. *Eye (Lond).* 2001 Jun;15(Pt 3):358–360. DOI: 10.1038/eye.2001.124
7. Xinping Y., Weihua P., Mei R., Jia Q. Supraciliochoroidal fluid incidence at the early stage after trabeculectomy: study with anterior segment optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2011 Sep;36(9):818–823. DOI: 10.3109/02713683.2011.593724
8. Quigley H.A. What's the choroid got to do with angle closure? *Arch Ophthalmol.* 2009 May;127(5):693–694. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.8
9. Quigley H.A. Angle-closure glaucoma-simpler answers to complex mechanisms: LXVI Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2009 Nov;148(5):657–669.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.08.009
10. Quigley H.A., Friedman D.S., Congdon N.G. Possible mechanisms of primary angle-closure and malignant glaucoma. *J Glaucoma*. 2003 Apr;12(2):167–180. DOI: 10.1097/00061198-200304000-00013
11. Kim M., Kim S.S., Kwon H.J., Koh H.J., Lee S.C. Association between choroidal thickness and ocular perfusion pressure in young, healthy subjects: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol* Vis Sci. 2012 Nov 27;53(12):7710–7717. DOI: 10.1167/iovs.12-10464
12. Li X.Q., Larsen M., Munch I.C. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8438–8441.
13. Zhang C., Tatham A.J., Medeiros F.A., Zangwill L.M., Yang Z., Weinreb R.N. Assessment of choroidal thickness in healthy and glaucomatous eyes using swept source optical coherence tomography. *PLoS One*. 2014 Oct 8;9(10):e109683. DOI: 10.1371/journal.pone.0109683
14. Wei W.B., Xu L., Jonas J.B. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology.* 2013;120:175–180.
15. Gao K., Li F., Li Y., Li X., Huang W., Chen S., Liu Y., Aung T., Zhang X. Anterior Choroidal Thickness Increased in Primary Open-Angle Glaucoma and Primary Angle-Closure Disease Eyes Evidenced by Ultrasound Biomicroscopy and SS-OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Mar 1;59(3):1270–1277. DOI: 10.1167/iovs.17-23037
16. Zhou M., Wang W., Huang W., Gao X., Li Z., Li X., Zhang X. Is increased choroidal thickness association with primary angle closure? *Acta Ophthalmol.* 2014 Nov;92(7):e514–e520. DOI: 10.1111/aos.12403
17. Arora K.S., Jefferys J.L., Maul E.A., Quigley H.A. Choroidal Thickness Increase Is Different among Angle-Closure Versus Open-Angle Eyes but Does Not Explain IOP Rise after Water Drinking. *ARVO Meeting Abstracts.* 2012;53(6):4173.
18. Курышева Н.И., Бояринцева М.А., Фомин А.В. Хориоидея при первичной закрытоугольной глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии. *Офтальмология.* 2013;10(4):26–31. [Kurysheva N.I., Boyarinceva M.A., Fomin A.V. Choroidal thickness in primary angle-closure glau-

coma: the results of Measurement by Means of Optical Coherence Tomography. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2013;10(4):26–31 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2013-4-26-31
19. Zhou M., Wang W., Ding X., Huang W., Chen S., Laties A.M., Zhang X. Choroidal thickness in fellow eyes of patients with acute primary angle-closure measured by enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Mar 19;54(3):1971–1978. DOI: 10.1167/iovs.12-11090
20. Wang W., Zhou M., Huang W., Chen S., Ding X., Zhang X. Does acute primary angle-closure cause an increased choroidal thickness? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 May 1;54(5):3538–3545. DOI: 10.1167/iovs.13-11728
21. Huang W., Wang W., Gao X., Li X., Li Z., Zhou M., Chen S., Zhang X. Choroidal thickness in the subtypes of angle closure: an EDI-OCT study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Dec 2;54(13):7849–7853. DOI: 10.1167/iovs
22. Hata M., Hirose F., Oishi A., Hirami Y., Kurimoto Y. Changes in choroidal thickness and optical axial length accompanying intraocular pressure increase. *Jpn J Ophthalmol.* 2012 Nov;56(6):564–568. DOI: 10.1007/s10384-012-0173-0
23. Song W., Huang P., Dong X., Li X., Zhang C. Choroidal Thickness Decreased in Acute Primary Angle Closure Attacks with Elevated Intraocular Pressure. *Curr Eye Res.* 2016 Apr;41(4):526–531. DOI: 10.3109/02713683.2015.1037002
24. Li F., Gao K., Li X., Chen S., Huang W., Zhang X. Anterior but not posterior choroid changed before and during Valsalva manoeuvre in healthy Chinese: a UBM and SS-OCT study. *Br J Ophthalmol.* 2017 Dec;101(12):1714–1719. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309881
25. Chen S., Wang W., Gao X., Li Z., Huang W., Li X., Zhou M., Zhang X. Changes in choroidal thickness after trabeculectomy in primary angle closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Apr 21;55(4):2608–2613. DOI: 10.1167/iovs.13-13595
26. Usui S., Ikuno Y., Uematsu S., Morimoto Y., Yasuno Y., Otori Y. Changes in axial length and choroidal thickness after intraocular pressure reduction resulting from trabeculectomy. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1155–1161. DOI: 10.2147/OPTH.S44884
27. Saeedi O., Pillar A., Jefferys J., Arora K., Friedman D., Quigley H. Change in choroidal thickness and axial length with change in intraocular pressure after trabeculectomy. *Br J Ophthalmol.* 2014 Jul;98(7):976–979. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-30443
28. Kara N., Baz O., Altan C., Satana B., Kurt T., Demirok A. Changes in choroidal thickness, axial length, and ocular perfusion pressure accompanying successful glaucoma filtration surgery. *Eye (Lond).* 2013 Aug;27(8):940–945. DOI: 10.1038/eye.2013.116
29. Reddy A.C, Salim S. Diagnosis and management of choroidal effusions. *Eyenet.* 2012;47–49.
30. Callahan C., Ayyala R.S. Hypotony and choroidal effusion induced by topical timolol and dorzolamide in patients with previous glaucoma drainage device implantation. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2003 Nov-Dec;34(6):467–469.
31. Sakai H., Ishikawa H., Shinzato M., Nakamura Y., Sakai M., Sawaguchi S. Prevalence of ciliochoroidal effusion after prophylactic laser iridotomy. *Am J Ophthalmol.* 2003 Sep;136(3):537–538. DOI: 10.1016/s0002-9394(03)00238-1
32. Goldberg S., Gallily R., Bishara S., Blumenthal E.Z. Dorzolamide-induced choroidal detachment in a surgically untreated eye. *American journal of ophthalmology.* 2004 Aug;138(2):285–286. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.02.070
33. Malagola R., Arrico L., Giannotti R., Pattavina L. Acetazolamide-induced ciliochoroidal effusion after cataract surgery: unusual posterior involvement. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:33–36. DOI: 10.2147/DDDT.S38324
34. Parthasarathi S., Myint K., Singh G., Mon S., Sadasivam P., Dhillon B. Bilateral acetazolamide-induced choroidal effusion following cataract surgery. Eye (Lond). 2007 Jun;21(6):870–872. DOI: 10.1038/sj.eye.6702741
35. Mancino R., Varesi C., Cerulli A., Aiello F., Nucci C. Acute bilateral angle- closure glaucoma and choroidal effusion associated with acetazolamide administration after cataract surgery. J *Cataract Refract Surg.* 2011 Feb;37(2):415–417.
36. Davani S., Delbosc B., Royer B., Kantelip J.P. Choroidal detachment induced by dorzolamide 20 years after cataract surgery. *Br J Ophthalmol.* 2002 Dec;86(12):1457–1458. DOI: 10.1136/bjo.86.12.1457
37. Doherty M.D., Wride N.K., Birch M.K., Figueiredo F.C. Choroidal detachment in association with topical dorzolamide: is hypotony always the cause? *Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Sep;37(7):750–752. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2009.02113.x
38. Donmez O., Kilinc H., Ozbek Z., Saatci A.O. Bilateral Choroidal Detachment Induced by Unilateral Application of a Fixed Combination of Topical Timolol Maleate and Brinzolamide. Med Hypothesis Discov *Innov Ophthalmol.* 2016 Winter;5(4):121–124.
39. Курышева Н.И., Перерва О.А., Иванова А.А., Шарова Г.А. Клинический случай развития хориоидальной эффузии на фоне применения ингибиторов карбоангидразы. *Офтальмохирургия.* 2021;1: 63–67. [Kurysheva N.I., Pererva O.A., Ivanova A.A., Sharova G.A. A clinical case of choroidal effusion associated with the use of carbonic anhydrase inhibitors. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftal'mokhirurgiya*.. 2021;1:63–67 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2021-1-63-67
40. Курышева Н.И., Лепешкина Л.В., Шаталова Е.О. Сравнительное исследование факторов, ассоциированных с прогрессированием первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(2):64–72. [Kurysheva N.I., Lepeshkina L.V., Shatalova E.O. Comparative study of factors associated with the progression of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2020;136(2):64–72 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202013602164
41. 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
42. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006 Mar;90(3):262–627. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224
43. Dandona L., Dandona R., Mandal P. Angle-closure glaucoma in an urban population in southern India. The Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Ophthalmology.* 2000;107(9):1710–1716. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00274-8
44. Na J.H., Sung K.R., Lee J.R. Detection of glaucomatous progression by spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2013;120:1388–1395 DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.12.014
45. Zhang X., Dastiridou A., Francis B. Comparison of glaucoma progression detection by optical coherence tomography and visual field. Am J Ophthalmol. 2017;184:63–74. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.09.020
46. Yu M., Lin C., Weinreb R.N. Risk of visual field progression in glaucoma patients with progressive retinal nerve fiber layer thinning: a 5-year prospective study. Ophthalmology. 2016;123(6):1201–1210. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.017
47. Lee Y.H., Kim C.S., Hong S. Rate of visual field progression in primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma. *Korean J Ophthalmol.* 2004;18(2):106–115. DOI: 10.3341/kjo.2004.18.2.106
48. Verma S., Nongpiur M.E., Atalay E. Visual field progression in patients with primary angle-closure glaucoma using pointwise linear regression analysis. Ophthalmology. 2017;124(7):1065–1071. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.02.027
49. Fan N.W., Hwang D.K., Ko Y.C. Risk factors for progressive visual field loss in primary angle-closure glaucoma: a retrospective cohort study. PLoS ONE. 2013;8(7):e69772. DOI: 10.1371/journal.pone.0069772
50. Su W.W., Hsieh S.S., Cheng S.T., Su C.W., Wu W.C., Chen H.S. Visual Subfield Progression in Glaucoma Subtypes. J Ophthalmol. 2018 Mar 21;2018:7864219. DOI: 10.1155/2018/7864219
51. Kurysheva N.I., Lepeshkina L.V. Detection of Primary Angle Closure Glaucoma Progression by Optical Coherence Tomography. J Glaucoma. 2021 Mar 5. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001829. Online ahead of print.
52. Hood D.C., Raza A.S., de Moraes C.G., Liebmann J.M., Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. Prog Retin Eye Res. 2013 Jan;32:1–21. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2012.08.003
53. Rao H.L., Srinivasan T., Pradhan Z.S., Sreenivasaiah S., Rao D.A.S., Puttaiah N.K., Devi S., Moghimi S., Mansouri K., Webers C.A.B., Weinreb R.N. Optical Coherence Tomography Angiography and Visual Field Progression in Primary Angle Closure Glaucoma. J Glaucoma. 2020 Dec 2. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001745
54. Kurysheva N.I. Reduced retinal microcirculation may predict glaucoma progression. EPMA J Congress Supplement 2020. 2020;11(Suppl 1):S82–84. DOI: 10.1007/s13167-020-00206-1
55. Yousefi S., Sakai H., Murata H., Fujino Y., Matsuura M., Garway-Heath D., Weinreb R., Asaoka R. Rates of Visual Field Loss in Primary Open-Angle Glaucoma and Primary Angle-Closure Glaucoma: Asymmetric Patterns. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Dec 3;59(15):5717–5725. DOI: 10.1167/iovs.18-25140
56. Gazzard G., Foster P.J., Viswanathan A.C., Devereux J.G., Oen F.T., Chew P.T., Khaw P.T., Seah S.K. The severity and spatial distribution of visual field defects in primary glaucoma: a comparison of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002 Dec;120(12):1636–1643. DOI: 10.1001/archopht.120.12.1636
57. Han F., Yuan Y.S. Characteristics of visual field defects in primary angle-closure glaucoma. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2009 Jan;45(1):14–20.
58. Ballae Ganeshrao S., Senthil S., Choudhari N., Sri Durgam S., Garudadri C.S. Comparison of Visual Field Progression Rates Among the High Tension Glaucoma, Primary Angle Closure Glaucoma, and Normal Tension Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Mar 1;60(4):889–900. DOI: 10.1167/iovs.18-25421

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГД — внутриглазное давление
ОКТ — оптическая когерентная томография
ПЗУ — первичное закрытие угла
ПЗУГ — первичная закрытоугольная глаукома
ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома
ППЗУ — подозрение на первичное закрытие угла
СНВС — слой нервных волокон сетчатки
ТХ — толщина хориоидеи
ТХф — фовеальная толщина хориоидеи
SD-OCT — спектральный оптический когерентный томограф
SS-OCT — оптический когерентный томограф с частотно-модулируемым источником Swept Source

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ — «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии Федерального медико-биологического агентства, ФГБУ ГНЦ РФ — «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Академия постдипломного образования ФБГУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
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
просп. 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 of FMBA of Russia
Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency
Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia
Kurysheva 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
Budenny ave., 26/2, Moscow, 105118, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-7163-4858

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-389-398

поступила 05.05.21
was received 05.05.21

К вопросу о терминологии, экспертных критериях оценки эффективности антиангиогенной терапии и распространенности рефрактерных форм неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Обзор





В.Г. Лихванцева[1,2] В.Н. Трубилин[1,2]

С.Г. Капкова[1,2], А.С. Геворкян[2,3]

[1] ФГБУ ГНЦ — «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

[2] Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

[3] Клиника академика Ройтберга АО «Медицина»
2-й Тверской-Ямской пер., 10, Москва, 125047, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):389–398**

Авторы представили обзор исследований по оценке эффективности антиангиогенной терапии больных неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Целью настоящего обзора является уточнение распространенности истинно рефрактерных форм ВМД по литературным данным. Большинство экспертов считают маркером «рефрактерности» выход красителя из сосудов на флюоресцентной ангиографии, фиброваскулярную отслойку пигментного эпителия с интраретинальной и/или субретинальной жидкостью на оптической когерентной томографии, увеличение геморрагий на глазном дне по сравнению с исходным уровнем после загрузочной фазы терапии. Анализ литературы показал широкий коридор показателей, обусловленный различными подходами и сроками оценки статуса респондента, а также экспертными критериями эффективности антиангиогенной терапии. Кроме того, авторы обратили внимание на различное понимание терминов «тахифилаксия» и «толерантность», представленное исследователями в работах. Во многих статьях идет подмена этих представлений. В работе представлены принципиальные различия этих биологических феноменов по клинике и динамике морфометрических данных, а также по срокам развития. Между тем преодоление резистентности предполагает точную диагностику фармакологической причины с последующим дифференцированным подходом к решению проблемы. Представлен обзор работ по преодолению рефрактерности к антиангиогенным препаратам различными способами.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, антиангиогенная терапия, тахифилаксия, толерантность, резистентность

Для цитирования: Лихванцева В.Г., Трубилин В.Н., Капкова С.Г., Геворкян А.С. К вопросу о терминологии, экспертных критериях оценки эффективности антиангиогенной терапии и распространенности рефрактерных форм неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология.* 2021;18(3):389–398. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-389-398

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

To the Question of Terminology, Expert Criteria for Evaluating the Effectiveness of Antiangiogenic Therapy and the Prevalence of Refractory Forms of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Review

V.G. Likhvantseva[1,2], V.N. Trubilin[1,2], S.G. Kapkova[1,2], A.S. Gevorgyan[2,3]

[1] A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
15 Gamalei str., Moscow, 123098, Russian Federation

[2] Academy of postgraduate education of FMBA of Russia
Volokolamskoe highway 91, Moscow, 125371, Russian Federation

[3] Academician Roitberg Clinic JSC "Medicine"
2nd Tverskoy-Yamskoy lane, 10, Moscow, 125047, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):389–398**

The authors presented a review of studies aimed at assessing the effectiveness of antiangiogenic therapy in patients with neovascular form of age-related macular degeneration. The purpose of this review was to clarify the prevalence of true refractory forms of WMD on literary data. The vast majority of experts consider the marker of "refractory" the exit of the dye from the vessels on fluorescent angiography (FAG), fibrovascular detachment of pigment epithelium with intraretinal and/or subretinal fluid on optical coherent tomography, an increase in hemorrhage on the eye compared to the initial level of post-loading phase therapy. The analysis showed a wide corridor of indicators, due to different approaches and timing of the assessment of the respondent's status, as well as expert criteria for the effectiveness of antiangiogenic therapy. In addition, the authors drew attention to the different understanding of the terms tahiphylaxis and tolerance, presented by the researchers. Many papers are replacing these perceptions. The our work presents the fundamental differences of these biological phenomena in the clinic and morphometric data, as well as the timing of development. Meanwhile, overcoming resistance involves an accurate diagnosis of the pharmacological cause and a subsequent differentiated approach to solving the problem. An overview of the work on overcoming refractory to antiangiogenic drugs in various ways is presented.

Keywords: age-related macular degeneration, antiangiogenic therapy, tahiphylaxis, tolerance, resistance

For citation: Likhvantseva V.G., Trubilin V.N., Kapkova S.G., Gevorgyan A.S. To the Question of Terminology, Expert Criteria for Evaluating the Effectiveness of Antiangiogenic Therapy and the Prevalence of Refractory Forms of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3):389–398. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-389-398

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

There is no conflict of interests

За последние два десятилетия в лечении неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации (нВМД) произошла революция с открытием нескольких поколений антиангиогенных препаратов, действие которых направлено на блокировку фактора роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor, VEGF). С целью максимального сохранения остроты зрения, минимизации частоты интравитреальных инъекций (ИВИ) и связанных с ними рисков лечение нВМД превратилось в персонализированную терапию с частыми визитами для ИВИ и контроля результата. По мере того как наш арсенал расширяется и делаются доступными анти-VEGF агенты второго, третьего и четвертого поколения, чрезвычайно актуальными становятся более эффективные и экономичные стратегии лечения. Серьезным препятствием на пути к их разработке и практическому применению является отсутствие единой терминологии и единого подхода к анализу эффективности и определению статуса респондента. В настоящей работе авторы провели анализ терминов, используемых в исследованиях, посвященных резистентности, а также подходов к оценке антиангиогенной терапии.

В научных статьях и докладах эксперты часто используют термины «рефрактерная» и «резистентная» нВМД. При этом не дается пояснения, какая нВМД подходит под определение «рефрактерная» или «резистентная». Сравнительно недавно термины «стойкая», «резистентная» и «рефрактерная» были признаны фармакологическими синонимами. Было рекомендовано перейти к единой терминологии и использовать унифицированный термин «рефрактерная нВМД» у пациентов со стойкой экссудацией на фоне антиангиогенного лечения, верифицированной клинически и инструментально с помощью современных диагностических технологий: оптической когерентной томографии (ОКТ) и флуоресцентной ангиографии [1]. Главным поставщиком «рефрактерных» форм признаны лица с плохим или отсутствующим ответом на антиангиогенные препараты. При этом нет авторитетного консенсуса относительно того, как следует классифицировать «статус респондента» на антиангиогенное лечение. Между тем переход к единой терминологии — важный шаг на пути принятия современной концепции, которая помогает вовремя и обоснованно принять научно-клиническое решение для смены лечения.

Вначале Slakter [2], а затем Amoaku [3] предложили классифицировать ответ при нВМД на анти-VEGF терапию следующим образом: оптимальный (хороший) ответ, частичный ответ, плохой ответ и отсутствие ответа, базируясь на функциональных и морфологических критериях.

На протяжении многих лет дискутировался вопрос о сроках проведения оценки эффективности антиангиогенной терапии и статуса респондента. Не было единого мнения относительно того, когда следует оценивать ответ на лечение для исключения или подтверждения рефрактерной нВМД. Одни эксперты считали, что такую оценку следует проводить после трех и более загрузочных ежемесячных инъекций, даже в случае частичного кратковременного первоначального ответа в виде улучшения зрения. Наличие стационарного/нарастающего интраретинального или персистирующего субретинального отека необходимо считать признаком «рефрактерной» или «стойкой» нВМД [3–8]. Однако в исследованиях MARINA и ANCHOR было установлено, что более 30 % пациентов нВМД дают клинико-функциональный ответ только после 4 месяцев лечения [9, 10]. C.A. Arcinue пришел к мнению, что этот статус нВМД следует присваивать только после пяти ежемесячных загрузочных инъекций ранибизумаба/бевацизумаба [11]. Broadhead и соавт. предложили анализировать результат еще позже: после 6-месячной регулярной анти-VEGF терапии [12]. Их концепцию поддержали Grewal и соавт. [13] и Tranos и соавт. [14]. В подавляющем большинстве исследований оценку проводили после 3 или 6 последовательных загрузочных инъекций **[5,** 15–17], реже — после 9, 12 или более [18, 19].

Долгие годы шли бурные дискуссии о том, какие признаки следует считать экспертными при присвоении статуса рефрактерной нВМД. A.T. Fung, Broadhead и соавт. назначили маркером «рефрактерности» выход красителя из сосудов на флюоресцентной ангиографии (ФАГ), фиброваскулярную отслойку пигментного эпителия (fPED) с интраретинальной [IRF] и/или субретинальной жидкостью [SRF] на оптической когерентной томографии (ОКТ, SD-OCT), увеличение геморрагий на глазном дне по сравнению с исходным уровнем после 6 загрузочных ежемесячных инъекций [12, 15].

Морфоструктурные изменения сетчатки, имитирующие экссудацию на ОКТ, такие как наружные пертурбации [20] и интраретинальные кисты [21], признаны хроническими маркерами дегенерации сетчатки, не требующими лечения. Их не рассматривали в качестве экспертного признака рефрактерной нВМД.

Вопрос о том, следует ли ориентироваться на функции при выявлении рефрактерных форм, долгие годы оставался открытым. Мнения исследователей расходились. Некоторые из них исключили из спектра экспертных критериев оценки эффективности антиангиогенной терапии лучшую корректированную остроту зрения (BCVA). Еще в 2010 году Slakter [2] отметил, что BCVA может не увеличиваться, а, напротив, уменьшаться, несмотря на полный регресс признаков активности и ремиссию заболевания у пациентов с хорошим ответом на анти-VEGF терапию. Он объяснил это вторичными изменениями по отношению к нВМД, такими как субретинальный фиброз, образование рубцов, атрофия РПЭ и фоторецепторов, заявив, что по этим причинам BCVA не является надежным критерием для определения реакции или невосприимчивости к лечению [2]. В клинической практике было немного исследований, в которых анализировали ответ на основе BCVA [16, 17, 22, 23]. Большинство клиницистов оценивают ответ и принимают решение о повторении курса на основании признаков активности, обнаруженных офтальмоскопически и с помощью SD-OCT, другими словами, на основании клинических и морфоанатомических данных. При этом регресс или полное разрешение активности считается хорошим ответом на лечение [18, 24–30].

Следует подчеркнуть, что при разных подходах к оценке эффективности лечения пациентов с нВМД ранибизумабом, бевацизумабом и афлиберцептом распространенность нереспондентов варьирует в широком коридоре: от 7,5 до 68 %. Так, по данным D.F. Martin и соавт., стойкую экссудацию в макуле методом SD-OCT обнаружили у 51,5 % пациентов, получавших ежемесячно ранибизумаб, и у 67,4 % пациентов, получавших ежемесячные инъекции бевацизумаба, через 2 года [31]. Другие исследователи, опираясь на морфоструктурные показатели, демонстрируют рефрактерность на уровне ≤ 22,2 % [5, 9, 10, 17, 32].

В некоторых исследованиях анализ строился на функциональных показателях. Byun и соавт. проанализировали ответ на лечение в 113 глазах с нВМД после 12-месячного курса лечения бевацизумабом, используя в качестве критерия эффективности зрительные функции (BCVA), выявили нереспондентов в 68,1 % случаев [16]. Grewal и соавт. [13] и Tranos и соавт. [14] показали, что половину пациентов, не продемонстрировавших улучшения функций на фоне стандартного курса, и примерно 10 % пациентов с отсутствием ответа в виде прироста зрения, несмотря на продолжающееся лечение, следует признать резистентными к анти-VEGF терапии [14].

В ретроспективном исследовании Otsuji и соавт. [17] указали, что 10,1 % глаз (n = 213), несмотря на 3 загрузочные дозы ранибизумаба, вводимые с 4-недельными интервалами, показали нереспондентность на функциональном и морфоструктурном уровне. Shin и соавт. [5] ретроспективно оценили 267 случаев нВМД и выявили 7,5 % нереспондентов в ответ на терапию анти-VEGF препаратами (ранибизумаб и бевацизумаб). В их исследовании стойкий и/или увеличенный интраретинальный или субретинальный экссудат, несмотря на 3 загрузочные ИВИ, был принят в качестве критерия отсутствия реакции.

В рекомендациях RCOphth по лечению нВМД с помощью анти-VEGF-терапии рекомендуется использовать зрительные функции в тандеме с морфологическими

ОКТ-параметрами для диагностики и мониторинга этого заболевания [3].

Еще одним термином, требующим разъяснения, стал термин «рецидивирующая» нВМД. Эмпирически установлено, что помимо стационарной экссудации в клинической практике встречаются пациенты со свежими кровоизлияниями в сетчатку или усилением SRF/IRF после первоначального разрешения экссудации. Мнения относительно того, как расценивать такое клиническое течение нВМД, разошлись. Одни эксперты считают, что «рецидив» означает эпизод подавления экссудации, далее требующий частых инъекций [4]. Другие полагают, что «рецидивирующая» нВМД должна продемонстрировать полное исчезновение экссудации в сетчатке после стандартного лечения анти-VEGF препаратом (6 загрузочных ежемесячных инъекций) в тандеме с множественными рецидивами (минимум два) экссудации или нарастанием IRF/SRF с изменениями остроты зрения после отмены лечения. Заметим, только один рецидив экссудации они предлагали диагностировать как «рецидив» нВМД вместо «рецидивирующая» нВМД. Выявлены нюансы. С точки зрения прогноза на лечение рецидивирующая экссудация сетчатки на фоне непрерывного лечения предпочтительнее рефрактерной нВМД после первоначального ответа на 6 загрузочных инъекций. Некоторые пациенты, несмотря на многократные рецидивы экссудации, хорошо реагируют на частые инъекции и в итоге достигают длительной ремиссии в виде «осушения» макулы. Другие со временем все хуже и хуже отвечают на лечение и сохраняют стойкую экссудацию. Таким пациентам можно смело диагностировать «рефрактерную нВМД» [11]. Реже после хорошего первичного ответа с регрессом отека позднее развивается один рецидив экссудации и сразу после него появляется резистентность к лечению [2]. Доказано, что группа с рецидивами нВМД — второй по значимости поставщик резистентных форм нВМД.

В качестве главных фармакологических причин рефрактерности нВМД признаны тахифилаксия и толерантность. Оба термина отражают суть одного и того же явления: снижение эффективности лекарственного препарата. Однако есть принципиальные отличия, влияющие на выработку стратегии и тактики лечения (табл. 1).

Толерантность — концепция фармакологии, отражающая привыкание к лекарственному средству (синоним: резистентность), когда реакция пациента на конкретное лекарство и физиологическая концентрация этого лекарства снижаются с каждой последующей инъекцией. Феномен нарастает медленно и выявляется по истечении длительного промежутка времени (табл. 1).

Толерантность клинически проявляется снижением регресса интраретинальной (IRF) и/или субретинальной жидкости (SRF) с каждой последующей инъекцией препарата; возможны рецидивы отека, после которых развивается рефрактерность, несмотря на продолжающееся лечение [28].

Тахифилаксия — фармакологический термин, описывающий отсутствие реакции на лекарство уже после первой инъекции [29] или резкое (внезапное) снижение ответа на препарат после второй инъекции [26, 30–32]. Механизм тахифилаксии при анти-VEGF терапии экссудативной ВМД все еще не ясен. Тахифилаксию невозможно преодолеть увеличением дозировки. Эффективность восстанавливается путем кратковременного перерыва в приеме лекарства или путем увеличения интервала между инъекциями.

Клинически тахифилаксия также отличается от толерантности и рецидивирующей нВМД. При тахифилаксии на фоне продолжающегося лечения сохраняется или усиливается интраретинальный отек (по данным SD-OCT), появляются свежие геморрагии или расширяется площадь старых кровоизлияний, субретинальная жидкость сохраняется или увеличивается, несмотря на повторяющиеся интравитреальные инъекции [28]

Существует мнение, что стабилизацию зрительных функций в отсутствие морфометрических подтверждений (средняя центральная толщина сетчатки, CST)

Таблица 1. Сходства и различия тахифилаксии и толерантности

Table 1. Similarities and Differences of Tahyphylaxis and Tolerance

	Тахифилаксия / Tahyphylaxis	Толерантность / Tolerance
Общие черты / Similarities	Оба феномена отражают снижение ответа на лечение. Пациенты с тахифилаксией и толерантностью — главные поставщики рефрактерных форм нВМД. В обоих случаях потенциальный путь для устранения проблемы — переход на другой антиангиогенный препарат	
Принципиальные различия / Fundamental differences	**Тахифилаксия / Tahyphylaxis**	**Толерантность / Tolerance**
Терапевтический ответ на лечение / Therapeutic response to treatment	Отсутствует практически сразу	Снижается с каждой последующей инъекцией
Время развития феномена / Time for the phenomenon to develop	Развивается с первой или второй инъекции	Развивается после 4–7 интравитреальных инъекций, частота увеличивается с каждым последующим годом в среднем на 3–6 %
Клинические различия / Clinical differences	На фоне продолжающегося лечения сохраняется или усиливается нтраретинальный отек (по данным SD-OCT), появляются свежие геморрагии или расширяется площадь старых кровоизлияний	На фоне продолжающегося лечения с каждой последующей инъекцией снижается регресс IRF и/или SRF; возможен рецидив отека, после которого развивается рефрактерность
Пути преодоления / Ways to overcome	a. Кратковременный перерыв в лечении. b. Пролонгация интервала между инъекциями	a. Экскалация дозы антиангиогенного препарата. b. Укорочение интервала между инъекциями

на фоне интравитреальных инъекций не следует считать признаком тахифилаксии [26, 28].

По одной версии, при лечении ранибизумабом, имеющим специфическое сродство к VEGF-A, тахифилаксию может вызвать альтернативный бесконтрольный VEGF-B-зависимый ангиогенез [33]. Эта версия объясняет при переходе с ранибизумаба эффективность афлиберцепта, имеющего высокое сродство к VEGF-A и VEGF-B. Hariri и соавт. наблюдали стабилизацию или восстановление субретинальной жидкости в 87 % случаев во время интравитреального введения афлиберцепта в случаях резистентности к ранибизумабу и бевацизумабу [34].

По другой версии тахифилаксия вызывается острым развитием антител против анти-VEGF-препарата и обычно возникает уже после первой дозы. Если говорить о системной иммунореактивности к ранибизумабу, то установлено, что исходная частота этого явления составляет 3 %, она возрастает до 6 % после ежемесячного приема ранибизумаба в течение 12–24 месяцев, на основании данных исследования клинической эффективности и безопасности (ANCHOR, MARINA, FOCUS) [1]. При этом возникает вопрос, правильно ли называть тахифилаксией снижение эффективности антиангиогенной терапии, развившееся к концу 24 месяцев? Вполне очевидно, что нельзя подменять одно представление другим. Несмотря на то что случаи тахифилаксии, толерантности и рецидивирующая нВМД относятся к рефрактерной нВМД, необходимо дифференцировать эти феномены, поскольку они требуют принципиально различных подходов к устранению рефрактерности.

Толерантность разрешается увеличением дозы или укорочением интервалов между инъекциями препарата для достижения желаемого эффекта [35]. Реже эффективность не восстанавливается, даже в случае прекращения лечения [36–42].

Взаимосвязь между увеличением дозы и анатомо-функциональными результатами оценивали в нескольких исследованиях. Результаты оказались противоречивыми. Исследования HARBOR [41] и Forooghian и соавт. [35] продемонстрировали, что ежемесячный прием высоких доз ранибизумаба/бевацизумаба не восстанавливает терапевтический ответ на толерантных глазах с нВМД. Исследования LAST [15] и Brown и соавт. [10], напротив, показали, что 2,0 мг ранибизумаба помогают поддерживать анатомические и функциональные результаты и даже улучшать оптимально скорректированную остроту зрения у пациентов с постоянным или рецидивирующим SRF или IRF, несмотря на неэффективную предыдущую стандартную анти-VEGF терапию. По сравнению с исследованиями Forooghian и соавт. [29], LAST [15] и Brown и соавт. [10] результаты исследования HARBOR [35] выглядят более убедительным из-за большой выборки. В целом можно прийти к выводу, что интравитреальные анти-VEGF агенты в высоких дозах могут оказаться неэффективными в восстановлении полного терапевтического ответа у всех пациентов. При этом все эксперты отметили, что, помимо неясной эффективности, лечение с увеличением дозы является экономическим бременем для пациентов.

Анализировали и другой путь преодоления толерантности, а именно, увеличение частоты инъекций более одного раза в месяц. M.W. Stewart (2012) и соавт. обнаружили, что введение дозы лекарственного средства (ранибизумаб, бевацизумаб или афлиберцепт) каждые 2 недели заметно ингибировало активность VEGF, поэтому такой режим может быть привлекательным вариантом лечения для глаз, реагирующих в течение 2 недель [43]. Вместе с тем инъекции каждые 2 недели могут стать серьезной проблемой для пациентов с плохой комплаентностью и повысить финансовую затратность лечения. Кроме того, укороченные интервалы при введении препаратов не были одобрены FDA для нВМД.

Наиболее доказательными в этом аспекте были признаны метаанализы результатов клинических исследований. Последний метаанализ 26 различных клинических исследований с участием 10 821 пациента с нВМД, случайным образом распределенных по 21 различному режиму лечения ранибизумабом, показал, что 0,5 мг ранибизумаба (режим «лечить и продлевать», T&E) наиболее эффективен с точки зрения изменений зрительных функций (критерий эффективности — BCVA, буквы, средне-суммарное число букв SMD = 21,41, (95 % ДИ от 19,86 до 22,95), 3–4 строчки улучшения (OR = 2,83, 95 % ДИ 1,27)). Однако этот режим не сократил срок повторного лечения по сравнению с ежемесячной инъекцией (SMD = –0,94; 95 % ДИ от –2,26 до 0,39). Ранибизумаб в дозе 0,5 мг (3+*pro re nata*) в комплексе с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) оказался наиболее эффективен в снижении центральной толщины сетчатки по данным морфометрии (ОКТ). И только система доставки ранибизумаба (100 мг/мл) продемонстрировала возможности сокращения кратности повторных курсов лечения [44].

В связи с отличающимися подходами к лечению разных подгрупп рефрактерной нВМД некоторые эксперты подчеркивают необходимость отделять нереспондентов с развившейся толерантностью от больных, продемонстрировавших тахифилаксию. Однако мнения экспертов о проявлениях тахифилаксии и толерантности при этом расходятся. В этом аспекте представляет интерес работа Ch. Hara и соавт., которые изучали частоту тахифилаксии и характеристику 313 пациентов с нВМД, ранее не леченных, у которых развилась тахифилаксия при повторных интравитреальных инъекциях афлиберцепта (IVA) в ретроспективном исследовании продолжительностью ≥ 12 месяцев. Тахифилаксию определяли как отсутствие какого-либо морфометрического улучшения (более 100 мкм) или ухудшение отека (CRT) в течение 1 месяца после двух и более повторных ежемесячных инъекций IVA. Авторы указали, что тахифилаксия развилась в 8,9 % глаз; среднее количество ИВИ составило 10,5 ± 7,8, а средний интервал до тахифилаксии составил

20,9 ± 14,0 месяца. Заметим, эти условия также соответствуют скорее толерантности, чем тахифилаксии [45].

Более позднее исследование R. Zuber-Laskawiec и соавт 2020 года также посвящено этому вопросу. Указывая процент не ответивших на антиангиогенную терапию (22,2 %, 14/63 глаз), эксперты отдельно выделили 12,7 % пациентов с «ранней тахифилаксией» [38]. Нереспондентами считали тех, кто не показал положительную анатомическую и функциональную реакцию во время загрузочной терапии. Согласно определению авторов, «тахифилаксия предполагает быструю потерю чувствительности к препарату, то есть когда после его повторного введения отмечается заметное ослабление эффекта, симптомы заболевания вновь появляются, несмотря на положительную первоначальную реакцию на лечение». При этом авторы ссылаются на W.M. Amoaku, представившего эту трактовку термина [3], и далее: «Тахифилаксия развивается в течение короткого периода времени после начала терапии в отличие от лекарственной толерантности, которая определяется как значительное снижение реакции при долгосрочном применении препарата» [3]. Здесь исследователи вновь апеллируют к другим экспертам, в частности к J. Pikkel и соавт. [46]. Описания терминов звучат корректно, однако представленные данные и трактовка результатов не вполне соответствуют указанным условиям оценки. Согласно K. Zuber-Laskawiec, у 12,7 % пациентов тахифилаксия развилась после загрузочной фазы терапии (после 4–5 доз (а не 1–2 инъекций!) антиангиогенного препарата). В этой же группе больных, по данным тех же авторов, среднее число ИВИ к 12 месяцам достигло 7 [38]. Заметим, по срокам возникновения это уже следует отнести к толерантности.

С целью изучения распространенности рефрактерных форм нВМД в 2020 году турецкий исследователь Mine Esen Barış [19] предложил подразделять плохих респондентов на следующие 5 подгрупп:

1) истинные нереспонденты, у которых стабильно присутствуют признаки активности (SRF, IRF, жидкость sub-RPE, свежие кровоизлияния) во время всего курса стандартного лечения;

2) частичные нереспонденты, у которых глаза демонстрируют частичное улучшение (например, минимальное снижение SRF и/или IRF) по признакам активности во время лечения;

3) VEGF-зависимые нереспонденты, у которых наблюдается полная регрессия признаков активности в результате лечения и полная неспособность переносить интервалы между инъекциями более 4–6 недель, проявляющаяся рецидивами (увеличение SRF/IRF, суб-RPE жидкости или размера PED);

4) прогрессирующие нереспонденты, у которых прогрессируют анатомические изменения, экссудация или кровотечения, несмотря на лечение;

5) нереспонденты потенциальные, которые становятся истинными нереспондентами со временем из-за снижения ответа на лечение вплоть до полного отсутствия реакции; хотя изначально они хорошо реагировали на лечение.

Критериями плохого ответа авторы считают стойкие, рецидивирующие или прогрессирующие признаки активности нВМД по данным SD-OCT, проведенного через 1 месяц после 6 загрузочных доз. Благодаря такой детализации эксперту удалось установить, что истинная распространенность нереспондентов на антиангиогенную терапию гораздо выше и достигает 33,2 % (235 глаз) [19]. При этом наиболее многочисленной (37,2 %) оказалась 2-я подгруппа с частичным отсутствием ответа, в которой наблюдали неполное нивелирование признаков активности во время лечения. Доля глаз с «хорошей» реакцией на лечение, но требовавших повторной ежемесячной инъекции из-за непереносимости интервалов в лечении более 4–6 недель, составила 16,7 % (3-я подгруппа). Примерно 5 % глаз (4-я подгруппа) показали хороший начальный ответ, но перестали реагировать из-за снижения эффекта препарата с течением времени. Они были классифицированы в группу «отсутствие ответа с течением времени». По сути, эти глаза следует отнести к толерантным, однако авторы почему-то отнесли их в подгруппу тахифилаксии. Как видно из представленных работ, сроки возникновения тахифилаксии остаются неясными и, предположительно, сильно индивидуализированы.

Не обнаружено значимой корреляции между типом ингибитора VEGF и отсутствием реакции на лечение, хотя «раннюю» тахифилаксию наблюдали чаще в глазах, получавших афлиберцепт (p = 0,04) [38].

Поиски предикторов резистентности завершились положительно. Присутствие серозной отслойки пигментного эпителия сетчатки (sPED) на исходном уровне ассоциировалось с отсутствием реакции. Это подтвердили на функциональном (BCVA) (OR 18,2, 95 % CI 2,86–248; p = 0,021) и морфометрическом уровне (OCT) (OR 23,0, 95 % CI 1,80–321; p = 0,030) многие исследователи [18, 28, 36, 47, 48]. Позднее стали дифференцировать типы sPED из-за ассоциативной связи типа PED с приростом зрения и морфометрическими изменениями в ответ на лечение. Было установлено, что в глазах с исходной серозной PED происходит больший прирост BCVA по сравнению с глазами с фиброваскулярной PED [49]. Punjabi и соавт., классифицируя PED на пустые, твердые или смешанные в зависимости от их внешнего вида на ОКТ, сообщили о степени полной или частичной регрессии на фоне лечения 3 % твердых PED и 46 % пустых PED [50]. Недавняя работа турецкого исследователя Mine Esen Barış подтвердила факт более частого выявления PED на глазах нереспондентов (88,5 % против 47,1 %, p < 0,001) и прямую связь PED с функциональным результатом антиангиогенной терапии [19]. Эксперты полагают, что неспособность разрешения экссудации из субретинального пространства или из-под пигментного эпителия сетчатки (RPE) после первоначального

лечения может указывать на необратимые структурные повреждения фоторецепторов и RPE [5]. Это объясняет отсутствие или низкие функциональные результаты лечения нВМД с PED. Есть сообщения, описывающие положительное влияние афлиберцепта на разрешение SPED [27, 28].

Следует подчеркнуть, что если не удается разобраться в истинной причине резистентности, то переход на другой антиангиогенный препарат — беспроигрышный путь преодоления и тахифилаксии, и толерантности [25]. Всегда можно переключить пациентов с приема бевацизумаба на ранибизумаб [6, 26, 51–53], с ранибизумаба на бевацизумаб [6, 26, 52–55], а с бевацизумаба/ранибизумаба на афлиберцепт [4, 13, 55–64]. Эффект будет обеспечен.

В этом аспекте представляет научно-клинический интерес наблюдательное, ретроспективное и проспективное 12-месячное исследование TITAN, проведенное в 28 центрах Франции с целью безопасности и эффективности перевода 225 пациентов, резистентных к ранибизумабу, на афлиберцепт. Авторы указывают, что рефрактерность возникает в среднем после 4,9 инъекции и/или через 4,8 месяца от начала лечения. Основным критерием эффективности был процент пациентов, добившихся успеха в лечении, которым считали увеличение на ≥ 1 буквы по лучшей скорректированной остроте зрения [BCVA] и/или любое уменьшение центральной толщины сетчатки [CRT] (в мкм) по сравнению с исходным уровнем к 12 месяцу после переключения на афлиберцепт [65]. Показатель успеха по указанным индикаторам составил 68,8 %. Среднее улучшение BCVA к 12-му месяцу по сравнению с исходным уровнем составило 1,5 буквы (p = 0,105). К 12-му месяцу больше половины (55,2 %) пациентов (n = 69/125) смогли прочитать ≥ 70 букв. У пациентов, резистентных к ранибизумабу и перешедших на афлиберцепт, улучшились морфометрические показатели. Среднее снижение CRT от исходного уровня к 12-му месяцу составило 45,0 мкм (p < 0,001). На исходном уровне доля пациентов с SRF составляла 70,7 % (n = 87/123), с IRF — 35,8 % (n = 44/123), эти же показатели к 12-му месяцу снизились до 48,3 % (n = 58/120) и 22,5 % (n = 27/120) соответственно [65].

Исследования A.A. Chang и K.A. Aghdam показали сходные результаты: 67,7 % пациентов с рефрактерной нВМД, перешедших с ранибизумаба на афлиберцепт после ≤ 12 месяцев лечения ранибизумабом, достигли цели (увеличение на ≥ 1 буквы в BCVA и/или любое снижение CRT между исходным уровнем и 12-м месяцем) [66, 67]. Пациенты, которые считались невосприимчивыми к антиангиогенному лечению препаратом первой линии ранибизумабом, продемонстрировали дополнительный прирост (сверх 2,2 буквы, первоначально достигнутых с ранибизумабом) на 1,5 буквы через 12 месяцев после перехода на афлиберцепт. Наблюдали обратную зависимость между исходным BCVA и увеличением остроты зрения на 12-м месяце. Пациенты с более низким исходным BCVA имели больший прирост остроты зрения к 12-му месяцу. Пациенты, получавшие ранибизумаб менее 3 месяцев до перехода, также показали больший прирост BCVA. В дополнение к уменьшению CRT после переключения на другой препарат уменьшалось накопление жидкости (SRF, IRF и суб-RPE). Полученные результаты указывают, что переход с ранибизумаба на афлиберцепт при рефрактерной нВМД, не дожидаясь 3 месяцев, может быть оправданным. Авторы подчеркивали важность трех начальных ежемесячных инъекций афлиберцепта после перехода на него. У пациентов, получивших три начальные ежемесячные инъекции, наблюдали более значимый прирост зрения по сравнению с теми, кто не получил их, что согласуется с другими исследованиями [66, 67].

Четырнадцать исследований продемонстрировали хороший терапевтический ответ у пациентов, устойчивых к ранибизумабу или бевацизумабу, при переходе на афлиберцепт (морфометрически (по ОКТ)), но только в пяти из них [49, 59–63, 68, 69] подтверждено улучшение на функциональном уровне. При этом некоторые эксперты подчеркивают, что, несмотря на сопоставимую эффективность афлиберцепта у пациентов (n = 23) с полной резистентностью к ранибизумабу (39,1 %) и больных с тахифилаксией (38,1 %, n = 21) по морфометрическим данным, средняя острота зрения улучшилась только в группе тахифилаксии (p = 0,018) и осталась неизменной в группе полной резистентности (p = 0,37) [69]. Кроме того, в группе тахифилаксии существенно уменьшилась отслойка субфовеальной PED.

Предлагаемый механизм переключения между двумя анти-VEGF препаратами обусловлен разными размерами молекул и связанным с размерами транспортом этих молекул через сетчатку в субретинальное пространство [70]. Афлиберцепт — ингибитор VEGF с более высокой эффективностью связывания и более широким спектром действия, чем ранибизумаб [43]. Он может помочь пациентам с хроническим отеком, несмотря на неэффективное стандартное лечение ранибизумабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что любая инновационная технология в своем продвижении проходит несколько этапов. На смену недоверию приходит восторг, который сменяет тщательный системный метаанализ результатов и осмысление причин неудач с последующим планированием пути развития. Антиангиогенная терапия не стала исключением из правил, скорее ее закономерностью. Первоначальная концепция этой таргентной технологии строилась на признании факта, что молекула VEGF — самый мощный ключевой и доминирующий медиатор, запускающий и поддерживающий патологический ангиогенез при ВМД путем рецептор-лигандного взаимодействия. Теоретически блокирование этой молекулы должно прервать стимулы к росту новых сосудов и привести к запустеванию уже созревших новообразованных

сосудов. Для прерывания сигнального каскада VEGF фармакоиндустрия предложила 2 основных подхода: блокаду лиганда (антителами к VEGF, растворимыми рецепторами или фузионными белками) и блокаду тирозинкиназных рецепторов (антителами к рецепторам), расположенных на мембране эндотелиальной клетки сосудов. Наш арсенал анти-VEGF-препаратов быстро пополняется… Сегодня у нас не возникает вопросов: лечить или не лечить? как лечить (режимы T&E / *pro re nata*)? как долго лечить? Сегодня перед нами встает задача раннего распознавания рефрактерных форм нВМД и перевода на более перспективный препарат или комбинированную технологию с целью сохранения функций.

Полагаем, что первичный ответ лучше всего определять через 1 месяц после введения последней загрузочной фазы терапии (то есть к 4-му визиту, не позднее чем через 4 месяца). Первичные неудачи могут представлять собой истинное отсутствие реакции (тахифилаксия) или могут быть вызваны рядом других факторов, включая пропуск идеального временного окна для лечения (то есть лечение в стадии рубцевания) или неправильный диагноз, например другое заболевание сетчатки, такое как хроническая центральная серозная хориоретинопатия, воспалительный или инфекционный хориоретинит и т.д. Вторичные неудачи (плохой ответ или его отсутствие) — это глаза, которые демонстрируют морфологический ответ во время фазы инициации, но позже показывают снижение чувствительности к лечению анти-VEGF (толерантность). При анализе результатов надлежит оценивать зрительные функции на исходном уровне и во всех последующих визитах, а также состояние нейросенсорной сетчатки, пигментного эпителия сетчатки — мембранного комплекса Бруха и сосудистой сети сосудистой оболочки, динамику этих слоев на фоне антиангиогенной терапии методом ОКТ.

ВЫВОДЫ

Распространенность рефрактерных форм в популяции первичной нВМД гораздо более высокая, чем предполагали в начале пути, и, по последним данным, достигает ≈33 %.

Раннее распознавание рефрактерных форм с диагностикой фармакологической причины (тахифилаксия/толерантность) и выработкой персонализированной стратегии лечения — путь к устранению резистентности к антиангиогенной терапии.

Более ранний перевод на другой анти-VEGF-препарат при выявлении рефрактерности у пациента с нВМД может восстановить эффективность антиангиогенного лечения и стабилизировать зрительные функции.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Трубилин В.Н. — научное редактирование;
Лихванцева В.Г. — написание текста;
Капкова С.Г. — техническое редактирование, сбор и анализ материала;
Геворкян А.С.— оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rofagha S., Bhisitkul R.B., Boyer D.S., Sadda S.R., Zhang K. SEVEN-UP Study Group Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology.* 2013;120(11):2292–2299. DOI: 10.18240/ijo.2017.01.14
2. Slakter J.S. What to do when anti-VEGF therapy fails. *Retin Physician.* 2010. https://www.retinalphysician.com/issues/2010/june-2010/what-to-do-when-anti-vegf-therapy-fails
3. Amoaku W.M., Chakravarthy U., Gale R., Gavin M., Ghanchi F. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)* 2015;29(6):721–731. DOI: 10.1038/eye.2015.48
4. Yonekawa Y., Andreoli C., Miller J.B. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(1):29–35.e22. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.03.030
5. Shin J.Y., Woo S.J., Ahn J., Park K.H. Anti-VEGF-refractory exudative age-related macular degeneration: differential response according to features on optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol.* 2013;27(6):425–432. DOI: 10.3341/kjo.2013.27.6.425
6. Pinheiro-Costa J., Costa J.M., Beato J.N. Switch to aflibercept in the treatment of neovascular AMD: one-year results in clinical practice. *Ophthalmologica.* 2015;233(3–4):155–161. DOI: 10.1159/000381221
7. Tozer K., Roller A.B., Chong L.P. Combination therapy for neovascular age-related macular degeneration refractory to anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology.* 2013;120(10):2029–2034. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.03.016
8. Moon da R.C., Lee D.K., Kim S.H., You Y.S., Kwon O.W. Aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy refractory to anti-vascular endothelial growth factor. *Korean J Ophthalmol.* 2015;29(4):226–232. DOI: 10.3341/kjo.2015.29.4.226
9. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. MARINA Study Group Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419–1431. DOI: 10.1056/NEJMoa054481
10. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432–1444. DOI: 10.1056/NEJMoa062655
11. Arcinue C.A., Ma F., Barteselli G. One-year outcomes of aflibercept in recurrent or persistent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(3):426–436.e422. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.11.022
12. Broadhead G.K., Hong T., Chang A.A. Treating the untreatable patient: current options for the management of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(8):713–723. DOI: 10.1111/aos.12463
13. Grewal D.S., Gill M.K., Sarezky D., Lyon A.T., Mirza R.G. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Eye (Lond)* 2014;28(7):895–899. DOI: 10.1038/eye.2014.101
14. Tranos P., Vacalis A., Asteriadis S. Resistance to antivascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:485–490. DOI: 0.2147/DDDT.S43470
15. Fung A.T., Kumar N., Vance S.K. Pilot study to evaluate the role of high-dose ranibizumab 2.0 mg in the management of neovascular age-related macular degeneration in patients with persistent/recurrent macular fluid <30 days following treatment with intravitreal anti-VEGF therapy (the LAST Study) *Eye (Lond)* 2012;26(9):1181–1187. DOI: 10.1038/eye.2012.174
16. Byun Y.J., Lee S.J., Koh H.J. Predictors of response after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol.* 2010;54:571–577.
17. Otsuji T., Nagai Y., Sho K., Tsumura A. Initial non-responders to ranibizumab in the treatment of age-related macular degeneration (AMD) *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1487–1490.
18. Krebs I., Glittenberg C., Ansari-Shahrezaei S. Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:1443–1446
19. Barış M.E., Menteş J., Afrashi F. Subgroups and Features of Poor Responders to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration *Turk J Ophthalmol.* 2020 Oct; 50(5): 275–282. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2020.38488
20. Zweifel S.A., Engelbert M., Laud K. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol.*2009;127(12):1596–1602. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.326
21. Wolff B., Maftouhi M.Q., Mateo-Montoya A. Outer retinal cysts in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(6):e496–e499. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2011.02144.x
22. Cohen S.Y., Mimoun G., Oubraham H. LUMIERE Study Group. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina.* 2013;33:474–481.
23. Lux A., Llacer H., Heussen F.M., Joussen A.M. Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1318–1322.
24. Ying G.S., Huang J., Maguire M.G. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group Baseline predictors for one-year

visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(1):122–129. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.07.042
25. Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):1–2. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301236.
26. Gasperini J.L., Fawzi A.A., Khondkaryan A, Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):14–20. DOI: 10.1136/bjo.2011.204685
27. Jang L., Gianniou C., Ambresin A., Mantel I. Refractory subretinal fluid in patients with neovascular age related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab: visual acuity outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253:1211–1216
28. Eghoj M.S., Sorensen T.L. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):21–23. DOI: 10.1136/bjo.2011.203893
29. Bunnel C.A. *Intensive Review of Internal Medicine.* Boston, MA: Harvard Medical School; 2009.
30. Avgikos K.N., Horgan S.E., Sivaraj R.R., Hu K. Tachyphylaxis and bevacizumab. *Ophthalmology.* 2009;116(9):1831–1832. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.03.040
31. Schaal S., Kaplan H.J., Tezel T.H. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? *Ophthalmology.* 2008;115(12):2199–2205. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.07.007
32. Almony A., Mansouri A., Shah G.K., Blinder K.J. Efficacy of intravitreal bevacizumab after unresponsive treatment with intravitreal ranibizumab. *Can J Ophthalmol.* 2011;46(2):182–185. DOI: 10.3129/i10-095
33. Miura M., Iwasaki T., Goto H. Intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy after developing ranibizumab tachyphylaxis. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1591–1595.
34. Hariri A., Diniz B., Fou L.V., Lam L.A., Nittala M.G., Sadda S.R. Quantitative OCT subanalysis of eyes with choroidal neovascularization switched from multiple injections of bevacizumab or ranibizumab to intravitreal aflibercept. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015;46(2):195–200.
35. Forooghian F., Cukras C., Meyerle C.B., Chew E.Y., Wong W.T. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2009;29:723–731.
36. Kovach J.L., Schwartz S.G., Flynn H.W. Jr, Scott I.U. Anti-VEGF treatment strategies for wet AMD. *J Ophthalmol.* 2012;2012:786870.
37. Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results: comparison of age-related macular degeneration treatments trials research group. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1388–1398.
38. Zuber-Laskawiec K., Kubicka-Trzaska A., Karska-Basta I. Non-responsiveness and tachyphylaxis to anti-vascularendothelial growth factor treatment in naive patients with exudative age-relatedmacular degeneration. *J. Physiol. Pharmacol.* 2019;70 DOI: 10.26402/jpp.2019.5.13
39. Андреев Д.А., Ших Е.В. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Andreev D.A., Shikh E.V. *Clinical pharmacology and pharmacotherapy.* Moscow: GEHOTAR-Media, 2020 (In Russ.)].
40. Westfall T.C., Westfall D.P. *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
41. Ho A.C., Busbee B.G., Regillo K.D. for the HARBOR Study Group. Twenty-four-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2181–2191. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.009
42. Busbee B.G., Ho A.C., Brown D.M. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(5):1046–1056. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.10.014
43. Stewart M.W., Rosenfeld P.J., Penha F.M. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina.* 2012;32(3):434–457. DOI: 10.1097/IAE.0B013E31822C290F
44. Xinyu Zhao, Lihui Meng, Youxin Chen. Comparative efficacy and safety of different regimens of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2021; 11(2): e040906. Published online 2021 Feb 5. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-040906
45. Chikako Hara, Taku Wakabayashi,Yoko Fukushima. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with aflibercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019 Nov;257(11):2559–2569. DOI: 10.1007/s00417-019-04456-2
46. Pikkel J., Attas S. What should I inject next? Challenging treatment decisions in the multiple anti-VEGF: a review of publications exploring anti-VEGF switching for nAMD. *Int Ophthalmol.* 2018;38:2031–2039.
47. Wykoff C.C., Clark W.L., Nielsen J.S. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018 Feb;24(2-a Suppl):S3–S15. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.2-a.s3
48. Wang Z., Li M., Yao Y. J *Ophthalmol.* 2020 Sep 7;2020:9340356. DOI: 10.1155/2020/9340356
49. Inoue M., Arakawa A., Yamane S. Variable response of vascularized pigment epithelial detachments to ranibizumab based on lesion subtypes, including polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina.* 2013;33:990–997.
50. Punjabi O.S, Huang J., Rodriguez L. Imaging characteristics of neovascular pigment epithelial detachments and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Br J Ophthalmol* 2013 Aug;97(8):1024–1031. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303155
51. Kaiser R.S., Gupta O.P., Regillo C.D. Ranibizumab for eyes previously treated with pegaptanib or bevacizumab without clinical response. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2012;43(1):13–19. DOI: 10.3928/15428877-20111006-01
52. Kaiser P.K. Emerging therapies for neovascular age-related macular degeneration: drugs in the pipeline. *Ophthalmology.* 2013;120(5 suppl):S11–S15.
53. Aslankurt M., Aslan L., Aksoy A., Erden B., Cekic O. The results of switching between 2 anti-VEGF drugs, bevacizumab and ranibizumab, in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23(4):553–557. DOI: 10.5301/ejo.5000268
54. Kent J.S., Iordanous Y., Mao A., Powell A.M., Kent S.S., Sheidow T.G. Comparison of outcomes after switching treatment from intravitreal bevacizumab to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.* 2012;47(2):159–164. DOI: 10.1016/j.jcjo.2012.01.003
55. Ehlken C., Jungmann S., Bohringer D. Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD. *Eye (Lond)* 2014;28(5):538–545. DOI: 10.1038/eye.2014.64
56. Gharbiya M., Parisi F., Cruciani F. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for retinal angiomatous proliferation in treatment-naive eyes: long-term functional and anatomical results using a modified PrONTO-style regimen. *Retina.* 2014;34(2):298–305. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182979e62
57. Chang A.A., Li H., Broadhead G.K. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2014;121(1):188–192. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.035
58. Bakall B., Folk J.C., Boldt H.C. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(1):15–22.e11. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.02.017
59. Kumar N., Marsiglia M., Mrejen S. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2013;33(8):1605–1612. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31828e8551
60. Fassnacht-Riederle H., Becker M., Graf N., Michels S. Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(11):1705–1709. DOI:10.1007/s00417-014-2589-3
61. Singh R.P., Srivastava S., Ehlers J.P. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(suppl 1):i22–i27. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304798
62. Ferrone P.J., Anwar F., Naysan J. Early initial clinical experience with intravitreal aflibercept for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2014;98 (suppl 1):i17–i21. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304474
63. Hall L.B., Zebardast N., Huang J.J., Adelman R.A. Aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration in previously treated patients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(4):346–352. DOI: 10.1089/jop.2013.0188
64. Messenger W.B., Campbell J.P, Faridi A. Injection frequency and anatomic outcomes 1 year following conversion to aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1205–1207. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304829.
65. Razavi S., Kodjikian J., Giocanti-Aurégan A. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept in ranibizumab-refractory patients with neovascular age-related macular degeneration BMC Ophthalmol. 2021;21:90. DOI: 10.1186/s12886-021-01841-6
66. Chang W., Noh D.H., Sagong M,, Kim I.T. Pharmacogenetic association with early response to intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration in a Korean population. Mol Vis. 2013;19:702–709.
67. Aghdam K.A., Pielen A., Framme C., Junker B. Visual and anatomic outcomes after conversion to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26(5):473–478. DOI: 10.5301/ejo.5000757
68. Heussen F.M., Shao Q., Ouyang Y. Clinical outcomes after switching treatment from intravitreal ranibizumab to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*2014;252(6):909–915. DOI: 10.1007/s00417-013-2553-7
69. Gokce G., Durukan A.H., Koylu M.T. Efficacy of aflibercept on exudative age-related macular degeneration in patients exhibiting complete ranibizumab resistance and tachyphylaxis *Arq Bras Oftalmol.* Nov-Dec 2016;79(6):384–389. DOI: 10.5935/0004-2749.20160109
70. Gaudreault J., Fei D., Beyer J.C. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina.* 2007;27(9):1260–1266. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318134eecd

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-3175-9592

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Трубилин Владимир Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Капкова Светлана Георгиевна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Клиника академика Ройтберга АО «Медицина»,
Геворкян Армине Сейрановна
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация
2-й Тверской-Ямской пер., 10, Москва, 125047, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
Academy of postgraduate education of FMBA
Likhvantseva Vera G.,
MD, Professor of the Ophthalmology Department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-3175-9592

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
Academy of postgraduate education of FMBA
Trubilin Vladimir N.
MD, Professor, head of the Ophthalmology Department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
Academy of postgraduate education of FMBA
Kapkova Svetlana G.
PhD, Assistant Professor of the Ophthalmology Department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

Academy of postgraduate education of FMBA
Academician Roitberg Clinic JSC "Medicine"
Gevorgyan Armine S.
ophthalmologist
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation
2nd Tverskoy-Yamskoy lane, 10, Moscow, 125047, Russia

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-399-407

поступила 02.04.20
was received 02.04.20

Ретинопатия недоношенных. Обзор





Н.В. Попова[1] А.П. Гойдин[1,2] О.Л. Фабрикантов[1,2]

[1] Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», Медицинский институт
ул. Советская, 93, Тамбов, 392000, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):399–407**

Ретинопатия недоношенных (РН) — сложная патология среди преждевременно рожденных детей. Процесс роста и формирования сосудов сетчатки достаточно сложный, и его регулируют следующие медиаторы: фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста-1 и др. Фактор роста эндотелия сосудов наиболее тщательно изучен, его экспрессия является кислород- зависимой. Он продуцируется ретинальными перицитами, клетками пигментного эпителия, клетками эндотелия, ретинальными глиальными клетками (клетки Мюллера). После освобождения из гипоксичных тканей VEGF связывается с эндотелиальными клетками сосудов, способствует их активации и пролиферации, что приводит к появлению ретинальных сосудов. Для решения проблемы РН необходим комплексный подход, включающий как профилактику развития более тяжелых стадий заболевания, в результате ведущих к слабовидению и необратимой потере зрительных функций, так и организацию диспансерного наблюдения, реабилитацию. Современная организация диспансерного наблюдения, которая основана на детальном изучении этиологии, патогенеза, а также взаимодействии локальных и системных факторов в отношении зрительных функций, позволяет значительно уменьшить инвалидизацию детей по зрению в результате данного заболевания.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, сетчатка, аваскулярная зона, лазеркоагуляция

Для цитирования: Попова Н.В., Гойдин А.П., Фабрикантов О.Л. Ретинопатия недоношенных. Обзор. *Офтальмология.* 2021;18(3):399–407. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-399-407

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

Конфликт интересов отсутствует

Retinopathy of Prematurity. Review

N.V. Popova[1], A.P. Goydin[1,2], O.L. Fabrikantov[1,2]

[1] Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

[2] Medical Institute of the Tambov State University named after G.R. Derzhavin
Sovetskaya str., 93, Tambov, 392000, Russian Federation

CC BY 4.0

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):399–407**

Retinopathy of prematurity (RP) is a complex pathology among prematurely born children, which requires a comprehensive approach, including both prevention of the development of more severe stages of the disease, leading to poor vision and irreversible loss of visual functions, and the organization of dispensary observation and rehabilitation. Modern organization of dispensary observation, which is based on a detailed study of the etiology, pathogenesis, as well as the interaction of local and systemic factors on visual functions, can significantly reduce the visual disability of children as a result of this disease.

Keywords: retinopathy of prematurity, retina, avascular zone, laser coagulation

For citation: Popova N.V., Goydin A.P., Fabrikantov O.L. Retinopathy of Prematurity. Review. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):399–407. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-399-407

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

There is no conflict of interests

Ретинопатия недоношенных (РН) — вазопролиферативное заболевание, которое возникает у преждевременно рожденных детей и является в настоящее время актуальной проблемой неонатологии и офтальмологии. Роль данного заболевания в структуре формирования слабовидения и слепоты с раннего детства резко возросла за последние 10–15 лет. В нозологической структуре детской инвалидности на долю ретинопатии недоношенных приходится 20–40 % [1].

В последнее десятилетие частота преждевременных родов составляет от 5 до 12 % от числа всех родов. Внедрение и разработка в медицинскую практику новых современных технологий экстракорпорального оплодотворения, пролонгирования патологической беременности, усовершенствование первичной реанимации и интенсивной терапии недоношенных, в том числе и с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении (меньше 1000 г), а также ранний гестационный возраст позволяют повысить выживаемость у ранее нежизнеспособных глубоко недоношенных детей, что, в свою очередь, увеличивает вероятность появления ретинопатии [2].

Возникновение РН в разных регионах и странах варьирует от 17 до 35 %, в группе риска находится до 90 % среди детей, преждевременно рожденных с ЭНМТ.. Доказано, что частота развития РН зависит не только от степени недоношенности ребенка, но также и от соматической отягощенности (мать—плод), условий содержания ребенка. Следовательно, акушеры-гинекологи, реаниматологи, неонатологи являются основным звеном в профилактике возникновения, развития и прогрессирования РН. Современные научно обоснованные протоколы выхаживания недоношенных детей позволяют свести к минимуму вероятность возникновения РН при рождении детей с массой тела выше 1500 г и сроком гестации более 32 недель. Но у детей с выраженной соматической отягощенностью и ЭНМТ, несмотря на современные условия содержания в перинатальных центрах, не исключена высокая вероятность развития РН.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиопатогенез РН до настоящего времени не совсем понятен, несмотря на многочисленные исследования, указывающие на многофакторный характер этого заболевания.

Основной особенностью глаза у преждевременно рожденного ребенка является нарушение во время внутриутробного развития нормального ангиогенеза и васкулогенеза сетчатки. Уже на 14-й неделе внутриутробного развития появляются начальные признаки ретинального ангиогенеза в виде перипапиллярной сети, которая состоит из мезенхимальных веретенообразных клеток и представляет собой прообраз будущей капиллярной сети. На 14-й неделе гестации у эмбриона человека была обнаружена центральная артерия сетчатки. На втором месяце развития плода активно растет гиалоидная артерия с ответвлениями. К 16–20-й неделе внутриутробного развития начинаются процессы морфофункциональной дифференцировки в проксимальных отделах первичной капиллярной сети с формированием в первую очередь артериолярных, а затем и венулярных звеньев. Для преждевременно рожденных детей характерно наличие необлитерированных сосудов хрусталика, которые существуют до 34-й недели гестации. К 35-й неделе внутриутробного развития ретинальные сосуды достигают зубчатой линии в назальном сегменте, в темпоральном — к 40-й неделе, так как в этой части глазного дна расстояние от диска зрительного нерва (ДЗН) до зубчатой линии больше. Таким образом, чем меньше сроки гестации, тем площадь аваскулярных зон на периферии сетчатки больше [3, 4].

Патологическое развитие сосудов сетчатки у преждевременно рожденных детей можно условно разделить на две фазы:

1. Начальная фаза задержки физиологического развития васкуляризации.

2. Вазопролиферативная фаза (на границе аваскулярной и васкуляризированной зоны сетчатки).

Известно, что процесс роста и формирования сосудов сетчатки достаточно сложный и его регулируют следующие медиаторы: фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста-1 и др. Фактор роста эндотелия сосудов наиболее тщательно изучен, его экспрессия является кислородзависимой. Он продуцируется ретинальными перицитами, клетками пигментного эпителия, клетками эндотелия, ретинальными глиальными клетками

(клетки Мюллера). После освобождения из гипоксичных тканей VEGF связывается с эндотелиальными клетками сосудов, способствует их активации и пролиферации, что приводит к появлению ретинальных сосудов.

Пребывание недоношенного ребенка после рождения в условиях гипероксии приводит к снижению экспрессии ангиогенных факторов, что способствует развитию первой фазы. А нарастающая гипоксия и возрастающая метаболическая потребность развивающейся сетчатки способствуют выработке ангиогенных факторов, что приводит к возобновлению сосудистого роста. Это является началом вазопролиферативной фазы, в результате которой часто возникает неконтролируемая неоваскуляризация. Новообразованные сосуды часто являются причиной геморрагии, транссудативных выпотов, приводят к дегенеративным изменениям фоторецепторов и ганглиозных клеток сетчатки. Возможен спонтанный регресс — новообразованные сосуды запустевают, в этом случае активная фаза заболевания имеет благоприятный исход. Если неоваскуляризация продолжает распространяться не только на сетчатке, но и в стекловидном теле (интравитреальная неоваскуляризация), то исход заболевания неблагоприятный и сопровождается снижением зрительных функций вплоть до слепоты [5].

Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) является кислород-нерегулируемым, продуцируется плацентой в период внутриутробного развития. Поэтому преждевременное рождение детей приводит к резкому снижению данного фактора в сыворотке крови, что, в свою очередь, негативно отражается на развитии сосудов сетчатки, так как IGF-1 является синергистом VEGF. Низкое содержание в крови IGF-1 свидетельствует о высокой вероятности возникновения РН [6].

По данным многочисленных исследований высокий уровень билирубина (более 171 мкмоль/л) является одним из возможных факторов развития РН у преждевременно рожденных детей.

Кроме того, в ряде литературных публикаций дискутируется вопрос о связи вирусных инфекций с развитием РН. Факторами риска являются и проблемы со здоровьем матери в период беременности. Сюда следует отнести патологические изменения, которые нарушают маточно-плацентарное кровообращение и способствуют возникновению гипоксии плода (хронические заболевания женских половых органов, гестоз, кровотечение в родах). Гипоксия создает благоприятный фон для развития различных заболеваний у преждевременно рожденного ребенка, в том числе и РН.

Обсуждается роль иммунных реакций, индуцированных S-антигеном сетчатки, как одного из патогенетических факторов развития РН [7].

Но, несмотря на все вышеперечисленное, большинство исследователей основными факторами, способствующими появлению и прогрессированию РН, считают гестационный возраст и массу тела при рождении [8, 9].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Существует единая Международная классификация зетинопатии недоношенных (ICROP), которая состоит из 2 частей, опубликованных впервые в 1984 и 1987 гг. [10, 11]. В первой части описываются проявления активных стадий ретинопатии [10], во второй — рубцовые стадии РН [11]. Эта классификация представляет собой итог работы интернациональной группы экспертов по РН, что позволяет осмыслить всю тяжесть данного заболевания.

Согласно классификации ICOP в течении РН выделяют 3 фазы: активную, регресс и рубцовую.

Активная фаза РН подразделяется по стадиям процесса, его локализации и протяженности.

I стадия — наличие демаркационной линии на границе аваскулярной и васкуляризированной зоны сетчатки, гистологически представляющая собой скопление гиперплазированных веретенообразных клеток, имеет белесоватый цвет и располагается в плоскости сетчатки. На периферии глазного дна, перед демаркационной линией, сосуды сетчатки могут быть извиты и расширены, образовывать сосудистые ветвления, внезапно обрывающиеся, не проникающие в аваскулярную сетчатку за демаркационную линию.

II стадия — формирование на месте демаркационной линии демаркационного вала (гребня), который проминирует над плоскостью сетчатки, имеет цвет от серовато-белого до розового, что зависит от степени гиперемии за счет проникших в него сосудов. Гистологически картина представляет собой гиперплазию веретенообразных клеток с пролиферацией клеток эндотелия.

На I–II стадии заболевания возможен самопроизвольный регресс с минимальными остаточными изменениями на глазном дне в 73–80 % случаев.

III стадия — появление экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации в области демаркационного вала. По степени поражения и в зависимости от количества экстраретинальной фиброзной ткани с прорастанием в стекловидное тело ее подразделяют на умеренную и распространенную. В умеренную стадию резко повышается сосудистая активность в заднем полюсе глаза с образованием артериовенозных шунтов на периферии и выраженной экссудацией в стекловидное тело. Экстраретинальная пролиферация может иметь вид нежных волокон с сосудами или плотной ткани, расположенных за пределами сетчатки над валом. Если протяженность патологических изменений небольшая, то возможен самопроизвольный регресс заболевания, хотя и с более выраженными остаточными изменениями на сетчатке. Распространенность экстраретинальной пролиферации на 5 последовательных или 8 суммарных часовых меридианов характеризует развитие так называемой пороговой стадии заболевания, после этого процесс становится практически необратимым.

IV стадия — частичная отслойка сетчатки, она подразделяется на IVa стадию — без вовлечения в процесс

макулярной зоны (так называемая экстрафовеальная частичная отслойка) и IVb стадию — с отслойкой сетчатки в макуле. Отслойка сетчатки в данных случаях носит экссудативно-тракционный характер и может развиваться как за счет серозно-геморрагического компонента, так и за счет формирующейся тракции со стороны новообразованной фиброваскулярной ткани.

V стадия — полная или тотальная отслойка сетчатки, как правило, имеющая воронкообразную форму за счет выраженной деструкции стекловидного тела, появления в нем полостей и пустот. Различают открытую, полузакрытую и закрытую форму воронкообразной отслойки сетчатки. Открытая воронка вогнутой формы простирается до диска зрительного нерва. Наиболее часто встречаемая конфигурация отслойки — закрытая, при которой передняя и задняя части воронки узкие, и отслоенная сетчатка располагается сразу за хрусталиком. Самой менее распространенной формой является полузакрытая, при которой воронка открыта в передней части и сужается в задней.

Микроскопически в отслоенной сетчатке определяются дегенерация внешних и внутренних слоев фоторецепторов и поверхностный глиоз.

IV и V стадии РН принято считать терминальными, что связано с плохим прогнозом и резким нарушением зрительных функций.

Согласно последним дополнениям, принятым в международной классификации активной РН, имеются важные признаки, которые являются показателем активности процесса и обозначаются как «плюс-болезнь» в I–III стадии заболевания. Характерно расширение и извитость центральных и концевых сосудов сетчатки в двух и более квадрантах глазного дна и тенденция к прогрессированию заболевания.

Следует отметить, что для более полного отражения клинических проявлений РН ряд исследователей считает целесообразным введение понятия «0 стадия» — претинопатия, для которой характерны извитые и узкие сосуды сетчатки на периферии, бледно-желтый цвет глазного дна [12].

Распространение патологического процесса на глазном дне оценивают по часовым меридианам (секторам) с 1-го по 12-й.

По локализации РН выделяют три зоны, расположенные концентрично вокруг диска зрительного нерва (ДЗН). Это обусловлено тем, что процесс васкуляризации берет начало от диска зрительного нерва по направлению к зубчатой линии. 1-я зона — окружность с центром в ДЗН и радиусом, равным удвоенному расстоянию диск-макула. 2-я зона — от края первой зоны до переднего края назальной области сетчатки (на 3-х часах в правом глазу, на 9-ти часах в левом). 3-я зона — оставшаяся серповидная область сетчатки, которая располагается кпереди от второй зоны.

Использование более совершенной техники для диагностики патологии глазного дна у недоношенных детей позволило в 2005 году интернациональной группе детских офтальмологов внести дополнения в существующую классификацию [13]:

– задняя агрессивная ретинопатия недоношенных (ЗАРН) — наиболее опасная форма РН, которая прогрессирует стремительно, отсутствует четкая стадийность. Минуя характерный переход от I к III стадии, быстро развивается экстраретинальная фиброваскулярная пролиферативная ткань, причем не только на границе с аваскулярной сетчаткой, но и расположенная более центрально — возле ДЗН и по ходу сосудов. В процесс вовлекается задний полюс глаза, то есть первая зона. Агрессивная РН, как правило, протекает с выраженной сосудистой активностью, резким расширением и извитостью сосудов сетчатки (во всех 4 квадрантах), образованием мощных сосудистых аркад, кровоизлияниями и экссудативными реакциями. Часто ей сопутствуют изменения в переднем отрезке глаза: ригидность зрачка, неоваскуляризация радужки. Стремительное течение ЗАРН, низкая эффективность профилактических мероприятий приводят к быстрому развитию терминальных стадий заболевания;

– выделение пре-«плюс-болезни» как промежуточной стадии извитости и расширения сосудов, предшествующей непосредственному развитию «плюс- болезни».

За активной стадией следует стадия регресса, для которой свойственно продвижение васкуляризации к периферии сетчатки, в ранее аваскулярные зоны.

Фаза регресса переходит в рубцовую фазу, которая характеризуется целым рядом изменений в заднем полюсе глаза и в периферических отделах сетчатки. Чем тяжелее протекало заболевание в активную фазу, тем выше риск возникновения грубых остаточных изменений в рубцовую фазу. Периферические изменения включают в себя патологическую пигментацию, истончение, решетчатую дегенерацию сетчатки, разрывы и отслойку сетчатки, формирование телеангиоэктазий и аркад сосудов, изменения в заднем полюсе: деформация ДЗН, образование складок сетчатки и субретинальных мембран, дислокация макулы, тракционно-регматогенная отслойка сетчатки. Может быть вовлечен в процесс и передний отрезок глаза, что проявляется помутнением роговицы, формированием передних и задних синехий, мелкой передней камерой, осложненной катарактой, вторичной глаукомой [14].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Жалобы пациент и родители не предъявляют. При физикальном обследовании симптомы начальных стадий ретинопатии недоношенных выявить невозможно. Заболевание выявляется при активном скрининге преждевременно рожденных детей группы риска методом непрямой бинокулярной офтальмоскопии или при обследовании с помощью ретинальной камеры. Оценить выявленные изменения на глазном дне возможно в соответствии с классификацией активной РН.

ДИАГНОСТИКА И СКРИНИНГ РН

Для своевременного выявления РН необходима организация офтальмологических осмотров и скрининга преждевременно рожденных детей, находящихся в группе риска. В нашей стране осмотр офтальмолога должны пройти все недоношенные дети, рожденные ранее 35-й недели гестационного возраста (ГВ) и/или с массой тела менее 2000 г, в некоторых неонатальных центрах и странах включены в группу риска дети с гестационным возрастом при рождении ранее 32-й недели и массой тела до 1500 г [15].

Начало скрининга активной РН зависит от постконцептуального возраста ребенка (ПВК). Постконцептуальный возраст — полный возраст ребенка в неделях с начала последнего менструального цикла матери, определяющий степень его зрелости.

ПВК = гестационный возраст при рождении + хронологический возраст жизни (недели).

Дети, рожденные в ГВ 22–26 недель, должны быть осмотрены офтальмологом на 31-й неделе ПКВ, в ГВ 27–31 неделя — с 4-й недели жизни, в ГВ 32 недели и более — с 3-й недели жизни.

Наиболее распространенным методом диагностики активной РН является обратная бинокулярная офтальмоскопия в условиях медикаментозного мидриаза с использованием линзы +20 дптр. Для лучшей визуализации периферических отделов глазного дна целесообразно применять стерильные инструменты — векорасширитель и склеральный депрессор, которые предназначены для применения в неонатальной практике.

Как правило, уже одного осмотра достаточно для постановки диагноза активной РН. При выявлении риска развития РН — наличие аваскулярных зон (незаконченная васкуляризация сетчатки) без признаков РН и «плюс-болезни» — следующий осмотр офтальмологом должен быть проведен через 2 недели с момента первичного осмотра. Далее осмотры с интервалом в 2 недели осуществляют до полной васкуляризации сетчатки или до развития РН.

Если были выявлены клинические признаки активной РН, то осмотры осуществляются каждую неделю до самостоятельной остановки заболевания или до определения показаний к лазеркоагуляции сетчатки. При ЗАРН с локализацией процесса в первой зоне глазного дна офтальмологические осмотры проводят каждые 3 дня.

Завершают скрининговые осмотры по достижении ПКВ ребенком в возрасте 42–44 недели, а также по окончании васкуляризации сетчатки на периферии, то есть при полном регрессе активной РН.

С появлением цифровой ретиноскопии с использованием ретинальной педиатрической камеры RetCam Shuttle стало возможным не только объективно оценивать изменения на глазном дне, но и сохранять результаты в банке данных, проводить дистанционное консультирование. Исследование недоношенного ребенка с помощью ретинальной камеры дает возможность оценивать передний отрезок глазного яблока, а именно состояние угла передней камеры, радужки, хрусталика, а также в заднем отрезке выявить патологию стекловидного тела, уточнить высоту и локализацию отслоенной сетчатки, наличие витреальных тяжей и их связь с другими структурами [16]. С помощью современных ретинальных камер появилась возможность проводить флюоресцентную ангиографию (ФАГ) у недоношенных детей при РН, что позволяет получать сведения о том, как протекает заболевание, о локализации патологического процесса, оценивать результаты лечения. Некоторые исследователи считают данный метод совершенно безопасным при правильно подобранной дозе флюоресцеина, другие же предусматривают возможные осложнения, так как исследование является инвазивным, и проводить его стоит только по определенным показаниям и в спорных сложных диагностических ситуациях.

Большое значение в последнее время приобрели методы исследования, с помощью которых стало возможно более детально визуализировать макулярную зону у недоношенных детей, так как ее состояние в целом определяет зрительные функции. Основным таким методом является оптическая когерентная томография (ОКТ), достоинством которой является неинвазивность, высокая разрешающая способность, возможность получать томограммы в конкретно заданном участке сетчатки, а также количественная и качественная оценка витреоретинального интерфейса [17].

По данным многочисленных исследований доказано, что толщина перипапиллярной сетчатки взаимосвязана с массой тела ребенка при рождении. Центральная толщина сетчатки в макулярной области у недоношенных детей по сравнению с доношенными больше. Доказана зависимость между толщиной сетчатки, остротой зрения и рефракцией. Ряд авторов считает, что аномалии в фовеолярной области являются маркерами недоношенности [18].

Среди функциональных методов оценки состояния зрительного анализатора у детей раннего возраста особое место занимают электрофизиологические исследования — ЭРГ и ЗВП.

ЭРГ используется для количественной оценки функционального состояния нейронов сетчатки, причем каждый из компонентов ЭРГ генерируется разными структурами сетчатки. Негативная волна «а» отражает функцию фоторецепторов как начальную часть позднего рецепторного потенциала, позитивная волна «б» — электрическую активность биполяров и клеток Мюллера. При определенных условиях регистрации (при больших длительностях стимулирующего света) можно зафиксировать и волну «с» — показатель состояния транспигментного потенциала эпителия. Следует учесть то, что в современной литературе практически нет данных о показателях ЭРГ в активный период РН, а имеющиеся сведения достаточно противоречивы. На небольшом клиническом материале показано, что слой фоторецепторов при РН является основной зоной

дисфункции сетчатки. В стадии регресса РН конфигурация волн в фотопических и скотопических состояниях изменяется в сторону роста амплитуды волн «а» и «б» [19].

Доказано, что РН часто сопутствует поражение центральной нервной системы, поэтому регистрация ЗВП имеет в данных случаях большое значение, так как отражает функциональное состояние всего зрительного пути и зрительных корковых центров.

ЗВП регистрируется на паттерн-стимул или вспышку в виде последовательных компонентов, ведущим из которых является Р100, уже в первые дни жизни ребенка. На 22–23-й неделе гестационного возраста ЗВП имеет вид негативной волны с латентностью около 300 мс. С 30–34-й недели ГВ перед ней появляется позитивный компонент с латентностью 200 мс. Через некоторое время после рождения недоношенного ребенка данные ЗВП оказываются более зрелыми, чем у доношенных сверстников, что доказывает зависимость развития зрительного анализатора от внешних воздействий.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАННИХ СТАДИЙ РН

Предотвращение невынашивания беременности и преждевременных родов, совершенствование неонатальных протоколов выхаживания недоношенных детей, особенно с экстремально низкой массой тела, является основной задачей акушеров-гинекологов, реаниматологов и неонатологов и представляет собой профилактику РН.

Период ранней постнатальной адаптации у недоношенных детей протекает достаточно тяжело, что связано с морфофункциональной незрелостью организма и требует проведения интенсивных лечебных мероприятий. Не только соматическая патология, но и интенсивная терапия недоношенного ребенка, которая проводится по жизненным показаниям, может негативно влиять на развитие и прогрессирование РН [20].

Консервативное или медикаментозное лечение, применяемое для профилактики развития РН, имеет крайне низкую эффективность, что доказано на немногочисленной группе преждевременно рожденных детей.

В настоящее время единственным доказанным и признанным методом профилактики прогрессирования РН и перехода ее в более тяжелые стадии, а также способом сохранения зрительных функций является лазеркоагуляция (ЛК) сетчатки. Имеются многочисленные данные отечественной и зарубежной литературы, которые подробно излагают показания к проведению лазеркоагуляции, сроки, методики выполнения, недостатки и преимущества различных вариантов лазеркоагуляции [21, 22].

Показания к выполнению лазеркоагуляции:

– любая стадия РН с локализацией в 1-й зоне глазного дна с «плюс-болезнью»;

– III стадия РН с локализацией в 1-й зоне без «плюс-болезни»;

– III стадия РН с распространением на 5 последовательных часовых поясов с «плюс-болезнью» при локализации во II–III зоне.

В зависимости от формы течения РН и сроков проведения ЛК у недоношенного ребенка эффективность лечения варьирует от 60 до 98 %. Индуцированный регресс заболевания с минимальными остаточными изменениями на сетчатке и сохранением высоких зрительных функций возможен практически в 100 % при своевременно проведенной и методически правильной лазеркоагуляции при РН с локализацией процесса во II–III зоне глазного дна. При ЗАРН и РН I зоны эффективность лазерного лечения существенно ниже, что объясняется другими механизмами патогенеза заболевания.

Абсолютных противопоказаний к проведению ЛК у детей с РН не существует. К относительным противопоказаниям относят: дакриоцистит новорожденных, тяжелое соматическое состояние ребенка, сопряженное с высоким риском проведения лазерного лечения под общей анестезией.

В основе механизма действия ЛК лежит деструкция ишемических зон аваскулярной сетчатки. В результате коагуляции происходит перерождение сетчатки в тонкую фиброзную ткань с атрофией пигментного эпителия, обнажением мембраны Бруха и атрофией подлежащих сосудов хориоидеи, капилляров.

Методика лазеркоагуляции заключается в нанесении коагулятов на аваскулярную зону сетчатки. В ряде случаев при наличии «плюс-болезни» в 1–3-м сегментах возможно выполнение секторальной коагуляции или нанесение коагулятов не по всей площади аваскулярной зоны, а всего лишь в несколько рядов вдоль демаркационного вала. При ЗАРН лазером должна быть обработана не только аваскулярная сетчатка, но и зоны сетчатки, которые находятся центральнее вала. Причем тяжелые формы РН требуют применения сливной коагуляции, которая позволяет более плотно заблокировать ишемические зоны сетчатки [21]. Но слишком массивная ЛК с образованными в дальнейшем массивными сливными зонами атрофии может являться причиной развития нежелательных осложнений, таких как глаукома, повреждения переднего отрезка глаза, что важно учитывать при проведении лечения.

«Золотой стандарт» лечения активной РН — транспупиллярная лазеркоагуляция сетчатки [21], которая проводится с использованием лазерной офтальмологической системы PASCAL Photocoagulator (Ohtimedica, США) с применением контактной офтальмологической линзы Quad Pediatric Fundus Lens (Volk). Предоперационная подготовка пациента включает осмотр педиатра и анестезиолога, инстилляцию средства для расширения зрачка. Коагуляция проводится под эндотрахеальным наркозом в положении ребенка на боку на специальном столике-подставке с регулируемой высотой подъема.

Алгоритм выполнения ЛК состоит из нескольких этапов: сначала необходимо провести тестирование коагулята в режиме одиночного импульса, а затем уже на основании тестирования определить энергетические параметры паттернов и обработать всю площадь

аваскулярной сетчатки. Общее количество коагулятов зависит от площади ишемических зон [22].

Преимущества паттерн-ЛК:

1) значительное сокращение времени процедуры, которое достигается за счет нанесения группы коагулятов;

2) исключение возможности перекрывания лазерных коагулятов между собой, отсутствие эффекта гиперкоагуляции;

3) обеспечение высокой дозированности лазерного воздействия (оптимальное соотношение мощности и экспозиции со снижением суммарной плотности энергии лазерного излучения);

4) возможность выполнения ЛК вне зависимости от площади и локализации патологического процесса аваскулярной сетчатки, за один сеанс.

Оценка эффективности проведенной ЛК проводится через 7–10 дней после лечения. Показатели эффективности, которые указывают на регресс заболевания:

– клинические признаки: уменьшение, уплощение и исчезновение демаркационного вала, регресс экстраретинальной пролиферации, уменьшение и исчезновение отека сетчатки;

– морфометрические признаки: уменьшение диаметра и извитости магистральных сосудов заднего полюса глаза.

Об отсутствии эффекта от проведенного лечения свидетельствует формирование грубых деформаций в заднем полюсе глаза, серповидных складок, отслойка сетчатки.

ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФАКТОРОВ РОСТА СОСУДОВ АНТИ-VEGF

Деструкция клеточных элементов аваскулярной сетчатки, которые индуцируют VEGF и способствуют формированию экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации, является патогенетически оправданной при РН и в какой-то мере достигается лазеркоагуляцией. Для того чтобы лазеркоагуляция имела хороший эффект, проводить ее необходимо в ранние сроки. Но существуют формы РН, такие как ЗАРН, РН 1-й зоны, когда лазеркоагуляция малоэффективна. Если VEGF продуцируется только в сетчатке, то лазерная деструкция клеточных элементов может привести к остановке процесса, но если VEGF присутствует и в стекловидном теле, коагуляция неэффективна.

В таких случаях необходимо применять новые патогенетически обоснованные методы лечения. Одним из таких методов является применение ингибиторов факторов роста сосудов, которые могут быть использованы во 2-й фазе патогенеза РН — фазе пролиферации. С этой целью используются ингибиторы эндотелиального сосудистого фактора роста: ранибизумаб (Луцентис) — фрагмент человеческого моноклонального антитела к фактору роста эндотелия сосудов А; бевацизумаб (Авастин) — гуманизированное моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов. Дозы препарата подбираются индивидуально.

Антиангиогенная терапия может быть альтернативой лазерному лечению РН 1-й зоны у детей с ЭНМТ, что доказано в многоцентровых рандомизированных исследованиях, которые были проведены в США. Преимуществом данного вида лечения является возможность последующей васкуляризации аваскулярных зон, чего не происходит после лазеркоагуляции в связи с полным рубцовым замещением аваскулярной сетчатки.

Существует мнение о возможном использовании анти-VEGF терапии только после лазеркоагуляции сетчатки при выраженной сосудистой активности и продолжающейся экстраретинальной пролиферации [23], но имеются работы, в которых рассматривается возможность введения препаратов без предварительной коагуляции сетчатки при ЗАРН и РН 1-й зоны с «плюс-болезнью» [24].

Преимуществами данного вида лечения являются: купирование сосудистой активности, регресс новообразованных сосудов, инволюция персистирующих фетальных сосудов, уменьшение экссудации, рассасывание витреальных и ретинальных кровоизлияний, а также возможность продолженной ретинальной васкуляризации в периферических отделах сетчатки. К сожалению, не исключена вероятность поздней активации процесса, что требует дальнейшего исследования причин, а также более тщательного контроля за недоношенными детьми после проведенного лечения. Тревожность неонатологов вызывает и возможное развитие побочного негативного действия препарата, который попадает в системный кровоток, на развитие головного мозга, почек и других внутренних органов [25].

При низкой эффективности или отсутствии эффекта от лазеркоагуляции сетчатки у недоношенных детей развиваются тяжелые рубцовые формы РН, что приводит к необратимой потере зрительных функций. При развитии отслойки сетчатки и тяжелых рубцовых стадиях РН рекомендуется проводить хирургическое вмешательство. В последние годы при терминальных стадиях РН выполняется закрытая двух- или трехпортовая витрэктомия с использованием современного микрохирургического инструментария: 23G (0,6 мм), 25G (0,5 мм), 27G (0,4 мм).

У пациентов с частичной или тотальной отслойкой сетчатки по типу открытой воронки хирургическое вмешательство проводят с оптико-реконструктивной целью, когда имеется возможность улучшения зрительных функций. При отслойке сетчатки по типу закрытой воронки или полузакрытой с выраженным фиброзом и трансретинальными сосудистыми мембранами выполняют ленсвитрэктомию с органосохранной целью, что носит реконструктивный характер [26].

Показания к хирургическому лечению и сроки выполнения при тяжелых стадиях РН широко варьируют. В активной фазе РН при появлении начальных признаков отслойки сетчатки, несмотря на проведенную лазеркоагуляцию сетчатки, целесообразно решать вопрос

о проведении микрохирургического вмешательства, сохраняя прозрачный хрусталик. Показания к оперативному лечению в рубцовую фазу РН: V стадия на обоих глазах при сохраненном светоощущении; IV стадия РН при выраженных фиброзных изменениях стекловидного тела с наличием витреоретинальной тракции или локализация плотных мембран в оптической зоне; синдром мелкой передней камеры с развитием иридо- и/или ленсроговичного контакта [26].

Относительные противопоказания к оперативному лечению: отсутствие светоощущения и нерегистрируемые зрительно-вызванные корковые потенциалы (ЗВП), протяженный ретинодиализ, монокулярное поражение (IV–V стадия РН на одном глазу без изменений переднего отрезка глаза, ухудшающих качество жизни пациента). Абсолютные противопоказания к операции в активной и рубцовой фазе РН: тяжелое соматическое состояние ребенка, невозможность проведения наркоза [26].

Анатомический и функциональный результат может снижаться в отдаленном периоде за счет репролиферации и появления вторичных разрывов сетчатки. Решение вопроса о повторных хирургических вмешательствах остается открытым до настоящего времени.

СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ С РН, РЕФРАКЦИОННЫЕ И ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Ведущую роль в нарушении зрения у недоношенных детей играет сопутствующая патология ЦНС: гидроцефалия, гипоксия и ишемия мозга и др. Последствия данных состояний могут влиять на развитие зрения, а своевременная диагностика уровня поражения позволяет прогнозировать зрительные функции и определяет тактику медицинской и социальной реабилитации.

Одним из факторов, который оказывает влияние на остроту зрения у детей с РН, является рефракционный. Для 50 % недоношенных детей характерна миопическая рефракция, в отличие от доношенных детей, для которых на первом году жизни характерна гиперметропическая рефракция в 2,0–4,0 дптр. Развитию миопии способствует преждевременное рождение, которое ассоциируется с увеличенной кривизной роговицы, повышенной преломляющей силой хрусталика и уменьшением глубины передней камеры. Миопия у детей с РН носит стационарный характер в отличие от миопии у недоношенных детей без РН, которая исчезает к возрасту 1 год. Взаимосвязь степени недоношенности и миопии не определяется, но, по данным некоторых работ, у детей с массой тела при рождении менее 750 г миопическая рефракция встречается в 3,2 раза чаще, чем у детей с массой тела 751–1000 г [27].

Дискутируется вопрос о роли лазеркоагуляции, которая проводится в активную стадию РН, в формировании миопии. По некоторым данным, дети, в анамнезе которых было лазерное лечение, в 3 раза чаще имели миопическую рефракцию по сравнению с детьми при самопроизвольном регрессе. Однако механизм воздействия профилактического лечения на формирование рефракции при РН окончательно не изучен. Известно, что миопия негативно влияет на структурное и функциональное развитие макулярной зоны, что сказывается на остроте зрения [27].

Дети с РН довольно часто имеют глазодвигательные нарушения, такие как нистагм, косоглазие, что связано с высоким процентом перинатального поражения ЦНС. Основные факторы развития косоглазия — недоношенность, экстремально низкая масса тела при рождении, тяжесть РН. Значительную роль в возникновении косоглазия играет неврологическая патология. У детей с РН косоглазие развивается рано — на первом году жизни. Формы косоглазия многообразны: первичное содружественное, рефракционное, анизометропическое, паралитическое, вторичное (псевдокосоглазие). Чаще всего при РН встречается вторичное и псевдокосоглазие (42,6 %), которое возникает в результате имеющихся тракционных изменений сетчатки и эктопии макулы [28]. При асимметричном поражении в 29,6 % возникает анизометропическое косоглазие. Возникновение паралитического косоглазия при РН обусловлено поражением ядер или стволов глазодвигательного, блокового и отводящего нерва, а также поражением этих нервов в глазных мышцах или самих мышц. Многообразие форм косоглазия у детей с РН требует разработки определенного подхода в наблюдении и лечении.

Следующим глазодвигательным нарушением у детей с РН является нистагм, который может быть глазного и/или центрального происхождения. При РН III–IV степени и при низкой остроте зрения нистагм, как правило, глазной; центральная природа нистагма, обусловленная нарушением регуляции глазодвигательного аппарата, сопровождается высокой остротой зрения и минимальными изменениями на глазном дне [29].

Ретинопатия недоношенных в настоящее время остается сложной проблемой, для решения которой необходим комплексный подход, который включает в себя и профилактику развития тяжелых форм РН, приводящих к необратимому снижению зрительных функций, и организацию диспансерного наблюдения с дальнейшей реабилитацией.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Попова Н.В., Фабрикантов О.Л. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Попова Н.В., Гойдин А.П. — написание текста, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сидоренко Е.И., Асташева И.Б. Ретинопатия недоношенных как проблема современной офтальмологии. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2007;4:4–5. [Sidorenko E.I., Astasheva I.B. Retinopathy of prematurity is the problem of modern ophthalmology. Russian pediatric ophthalmology = *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2007;4:4–5 (In Russ.)].
2. Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Ретинопатия недоношенных. Под ред. В.В. Нероева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009:27–61. [Katargina L.A., Kogoleva L.V. Reti-

nopathy of prematurity. Ed. by V.V. Neroev. Moscow: GEOTAR-Media; 2009:27–61 (In Russ.)].
3. Федоров А.А. Пренатальное развитие сосудов сетчатой оболочки глаза. *Вестник офтальмологии.* 2003;4:59–63. [Fedorov A.A. Prenatal development of human retinal vessels. Annals of ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2003;4:59–63 (In Russ.)].
4. Yang C.M., Liu K.R., Chen M.S. Ocular fundus examination in premature infants. *J Formos Med Assoc.* 1991;90(5):480–486.
5. Yokoi T., Yokoi T., Kobayashi Y. Risk factors for recurrent fibrovascular proliferation in aggressive posterior retinopathy of prematurity after early vitreous surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 2010;150(1):10–15. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.02.005
6. Hellström A., Engström E., Hård AL, Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics.* 2003;112(5):1016–1020.
7. Катаргина Л.А., Слепова А.С., Скрипец П.П. Гуморальный иммунный ответ на S-антиген сетчатки у недоношенных детей и его роль в развитии и течении ретинопатии недоношенных. *Вестник офтальмологии.* 2003;119(1):20–22. [Katargina L.A., Slepova A.S., Skripets P.P. Humoral immune response to the retinal s-antigen in premature babies and its role in the development and course of retinopathy in such babies. Annals of ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2003;119(1):20–22 (In Russ.)].
8. Holmstron G., Broberger U., Thomassen P. Neonatal risk factor in retinopathy of prematurity- a population-based study. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76:204–207.
9. Seiberth V., Lindercamp O. Risk factor in retinopathy of prematurity. *Br. J Ophthalmol.* 2000;214:131–135.
10. International Committee for the Classification of the Late Stages of ROP. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch. Ophthalmol.* 1984;102:1130–1134.
11. International Committee for the Classification of the Late Stages of ROP. An International Classification of Retinopathy of Prematurity II. The Classification of retinal detachment. *Arch. Ophthalmol.* 1987;105:906–912.
12. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. Рабочая классификация ранних стадий ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия.* 2008;1:32–34. [Tereshchenko A.V., Belyi Yu.A., Trifanenkova I.G. Classification of the early stages of retinopathy of prematurity. Ophthalmosurgery = *Oftal'mokhirurgiya.* 2008;1:32–34 (In Russ.)].
13. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch. Ophthalmol.* 2005;123(7):991–999. DOI: 10.1001/archopht.123.7.991
14. Hitter H.M., Rhodes L.M., McPerson. Anterior segment abnormalities in cicatricial retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 1979;86:803–816.
15. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, мониторинг и лечение активной фазы ретинопатии недоношенных» (Национальный протокол). *Российская педиатрическая офтальмология.* 2015;1:54–60. [Federal clinical recommendations "Diagnosis, observation and treatment of active stage of retinopathy of prematurity" (National report). Russian pediatric ophthalmology = *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2015;1:54–60 (In Russ.)].
16. Chiang M.F., Keenan J.D., Starren J. Accuracy and reliability of remote retinopathy of prematurity diagnosis. *Arch. Ophthalmol.* 2006;124:322–327. DOI: 10.1001/archopht.124.3.322
17. Мосин И.М. Оптическая когерентная томография. В кн. Клиническая физиология зрения. Под ред. А.М. Шамшиновой. М.: МБН: 2006;785–858. [Mosin I.M. Optical coherence tomography. In: Clinical visual visiology. Ed. by A.M. Shamshinova. Moscow: MBN; 2006:785–858 (In Russ.)].
18. Hammer D.X., Iftimia N.V., Ferguson R.D. Foveal Fine Structure in retinopathy of prematurity: an adaptive optics Fourier domain optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49(5):2061–2070. DOI: 10.1167/iovs.07-1228
19. Mets M.B., Smith V.C., Pocorny J. Postnatal retinal development as measured by the electroretinogram in preterm infants. *Documenta Ophthalmologica.* 1995;90:111–127.
20. Асташева И.Б., Кан И.Г., Дегтярев Д.Н. Особенности развития и течения ретинопатии недоношенных при использовании новых подходов к респираторной терапии на этапе первичной реанимации новорожденных. *Вестник Оренбургского государственного университета* 2014;173(12):17–19. [Astasheva I.B., Kan I.G., Degtyarev D.N. Features of development and course of retinopathy of prematurity with the use of new approaches to respiratory therapy on stage o neonatal resuscitation. Annals of Orenburg State University = *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2014;173(12):17–19 (In Russ.)].
21. Асташева И.Б., Сидоренко Е.И., Аксенова И.И. Лазеркоагуляция в лечении различных форм ретинопатии недоношенных. *Вестник офтальмологии.* 2005;121(2):31–34. [Astasheva I.B., Sidorenko E.I., Aksenova I.I. Laser coagulation in the treatment of different type retinopathy of prematures. Annals of ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2005;121(2):31–34 (In Russ.)].
22. Lira R.P., Calheiros A.B., Barbosa M.M. Efficacy and safety of green laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Arg. Bras. Ophthalmol.* 2008;71(1):49–51.
23. Chung E.J., Kim J.H., Ahn H.S. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(11):1727–1730. DOI: 10.1007/s00417-007-0661-y
24. Dorta P., Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina.* 2010;30(4 Suppl):24–31. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181ca1457
25. Gaynon M.W. Rethinking STOP-ROP: is it worthwhile trying to modulate excessive VEGF levels in prethreshold ROP eyes by systemic intervention? A review of the role of oxygen, light adaptation state, and anemia in prethreshold ROP. *Retina.* 2006;26(7 Suppl.):18–23. DOI: 10.1097/01.iae.0000244292.86627.1e
26. Баранов А.В. Хирургическое лечение поздних стадий ретинопатии недоношенных — последний шанс видеть. Сообщение 2. Анализ функциональных результатов. *Вестник офтальмологии.* 2012;128(4):19–25. [Baranov A.V. Surgical treatment of advanced retinopathy of prematurity — last chance for vision. Report 2. Analysis of functional results. Annals of ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2012;128(4):19–26 (In Russ.)].
27. Teed R.G., Saunders R.A. Retinopathy of prematurity in extremely premature infants. *J.AAPOS.* 2009;13(4):370–373.
28. Ковалевская И.С. Особенности диагностики и лечения косоглазия у детей с ретинопатией недоношенных. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2014;4:24. [Kovalevskaya I.S. Characteristics of diagnosis and treatment of strabismus in children with retinopathy of prematurity. Russian pediatric ophthalmology = *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya* 2014;4:24 (In Russ.)].
29. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. М.: МЕДпресс-информ, 2010;31–45. [Pal'chik A.B., Fedorova L.A., Ponyatishin A.E. Neurology of premature born children. Moscow: MEDpress-inform, 2010; 31–45 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Попова Наталия Викторовна
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
кафедра офтальмологии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина»
Гойдин Андрей Павлович
заместитель директора по клинико-экспертной работе; старший преподаватель
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация
ул. Советская, 93, Тамбов, 392000, Российская Федерация

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
кафедра офтальмологии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина»
Фабрикантов Олег Львович
доктор медицинских наук, директор; заведующий кафедрой
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация
ул. Советская, 93, Тамбов, 392000, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Popova Nataliya V.
ophthalmologist
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Medical Institute of the Tambov State University named after G.R. Derzhavin
Goydin Andrey P.
deputy director; senior lecturer
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation
Sovetskaya str., 93, Tambov, 392000, Russian Federation

Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Medical Institute of the Tambov State University named after G.R. Derzhavin
Fabrikantov Oleg L.
MD, director, head of ophthalmological department
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation
Sovetskaya str., 93, Tambov, 392000, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-408-414

поступила 06.04.21
was received 06.04.21

Первый опыт имплантации мультифокальной и торической интраокулярной линзы с увеличенной глубиной фокуса (анализ краткосрочных результатов)






К.Б. Першин[1,2] Н.Ф. Пашинова[1,2] А.Ю. Цыганков[1] Е.А. Антонов[1]

[1] Офтальмологический центр «Эксимер»
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация

[2] Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):408–414**

Цель. Анализ функциональных результатов имплантации новой ИОЛ с расширенной глубиной фокуса в краткосрочном (6 месяцев) периоде наблюдения. **Пациенты и методы.** В проспективное исследование были включены 27 пациентов (40 глаз) после билатеральной (n = 12) или монолатеральной (n = 15) имплантации EDOF ИОЛ TecnisSymfony, средний срок наблюдения 6,5 ± 0,2 (6–7) месяца. Во всех случаях имплантации ИОЛ предшествовала факоэмульсификация катаракты или удаление прозрачного хрусталика с рефракционной целью. Возрастной диапазон составил от 39 до 78 (60,6 ± 10,1) лет. На 30 глазах были имплантированы EDOF ИОЛ Tecnis Symfony ZXR00, на 10 глазах при наличии клинически значимого астигматизма — торические EDOF ИОЛ Tecnis Symfony ZXT100, ZXT150, ZTX225 и ZXT300. **Результаты.** Показано увеличение НК03б с 0,18 ± 0,04 до 0,79 ± 0,11, НК03с с 0,21 ± 0,07 до 0,89 ± 0,10, НК03д с 0,24 ± 0,06 до 0,95 ± 0,16, МК03б с 0,61 ± 0,05 до 0,80 ± 0,03, МК03с с 0,58 ± 0,10 до 0,97 ± 0,19 и МК03д с 0,65 ± 0,08 до 1,0 ± 0,06 (p < 0,05 во всех случаях). Отмечено снижение сферического эквивалента рефракции с –4,5 ± 1,8 в дооперационном периоде до –0,18 ± 0,92 в течение 6 месяцев после имплантации ИОЛ Tecnis Symfony ZXR00. В группе с торической ИОЛ показано снижение цилиндрического компонента рефракции с 1,33 ± 1,02 (по модулю) до 0,61 ± 0,44 (по модулю) в максимальный период наблюдения. Во всех случаях отмечали ротационную стабильность имплантированных ИОЛ. У 9 пациентов из 24 (37,5 %) выявлены постоянные или периодические оптические феномены, из них у 4 пациентов — (16,7 %) гало, у 3 (12,5 %) — глэр и у 2 (8,3 %) — трудности при вождении автомобиля в темное время суток. Указанные побочные феномены не влияли на общую удовлетворенность пациентов; так, 22 пациента (91,7 %) оценили результат операции как «отлично», а 2 пациента (8,3 %) — как «хорошо». **Заключение.** В работе представлен анализ первого в Российской Федерации опыта имплантации новой мультифокальной и торической ИОЛ с расширенной глубиной фокуса у 27 пациентов. Приведены данные об эффективности этих ИОЛ для коррекции зрения на всех расстояниях, о низкой частоте побочных оптических феноменов и высокой удовлетворенности пациентами. Необходимы дальнейшие сравнительные исследования с другими мультифокальными ИОЛ.

Ключевые слова: катаракта, пресбиопия, мультифокальные ИОЛ, ИОЛ с увеличенной глубиной фокуса, EDOF, Symphony

Для цитирования: Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Антонов Е.А. Первый опыт имплантации мультифокальных и торических интраокулярных линз с увеличенной глубиной фокуса (анализ краткосрочных результатов). *Офтальмология.* 2021;18(3):408–414. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-408-414

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

First Experience of Multifocal and Toric Extended Depth of Focus Intraocular Lenses Implantation (Short-Term Analysis)

K.B. Pershin[1,2], N.F. Pashinova[1,2], A.Yu. Tsygankov[1], E.A. Antonov[1]

[1] "Eximer" eye center
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation

[2] Academy of postgraduate education of the Federal Medical-Biological Agency
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):408–414

Aim. Analysis of the functional results of new IOL with an extended depth of focus implantation a in the short-term (6 months) follow-up period. **Patients and methods.** The prospective study included 27 patients (40 eyes) after bilateral (n = 12) or monolateral (n = 15) implantation of EDOF IOL Tecnis Symfony with an average follow-up period of 6.5 ± 0.2 (6–7) months. In all cases, IOL implantation was preceded by cataract phacoemulsification or removal of the transparent lens for refractive purposes. The age range was from 39 to 78 (60.6 ± 10.1) years. EDOF IOL Tecnis Symfony ZXR00 was implanted in 30 eyes, and toric EDOF IOL Tecnis Symfony ZXT100, ZXT150, ZTX225, and ZXT300 were implanted in 10 eyes in the presence of clinically significant astigmatism. **Results.** An increase in UCNVA from 0.18 ± 0.04 to 0.79 ± 0.11, UCIVA from 0.21 ± 0.07 to 0.89 ± 0.10, UCDVA from 0.24 ± 0.06 to 0.95 ± 0.16, BCNVA from 0.61 ± 0.05 to 0.80 ± 0.03, BCIVA from 0.58 ± 0.10 to 0.97 ± 0.19, and BCDVA from 0.65 ± 0.08 to 1.0 ± 0.06 (p < 0.05 in all cases). The spherical equivalent of refraction decreased from –4.5 ± 1.8 in the preoperative period to –0.18 ± 0.92 in the follow-up period of 6 months after implantation of the Tecnis Symfony ZXR00 IOL. In the group with toric IOLs, a decrease in the cylindrical component of refraction was shown from 1.33 ± 1.02 (modulo) to 0.61 ± 0.44 (modulo) during the maximum observation period. In all cases, the rotational stability of the implanted IOLs was noted. In 9 patients out of 24 (37.5 %), permanent or periodic optical phenomena were detected, of which 4 patients (16.7 %) had halos, 3 (12.5 %) had glare, and 2 (8.3 %) had difficulty driving in the dark. These side effects did not affect the overall patient satisfaction — 22 patients (91.7 %) rated the result of the operation as "excellent", and 2 patients (8.3 %) — as "good". **Conclusion.** The paper presents an analysis of the first experience in the Russian Federation of implantation of new IOLs with extended depth of focus and their toric version in 27 patients. Data on the effectiveness of this IOL for vision correction at all distances, low frequency of side optical phenomena, and high patient satisfaction are presented. Further comparative studies with other multifocal IOLs are needed.

Keywords: cataract, presbyopia, presbyopia correcting IOL, IOL with extended depth of focus, EDOF, Tecnis Symfony

For citation: Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu., Antonov E.A. First Experience of Multifocal and Toric Extended Depth of Focus Intraocular Lenses Implantation (Short-Term Analysis). *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):408–414. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-408-414

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Массовое внедрение в последнее десятилетие в повседневную жизнь компьютеров и других гаджетов, включая смартфоны и планшеты, изменило зрительные предпочтения у пациентов в возрасте от 40 лет с пресбиопией и катарактой. Помимо этого увеличение средней продолжительности активной жизни в развитых странах диктует необходимость снижения очковой зависимости и высокого зрения на среднем расстоянии у данной категории пациентов [1].

Внедрение в клиническую практику бифокальных интраокулярных линз (ИОЛ) с двумя точками фокусировки обеспечивает достижение приемлемой остроты зрения вблизи и вдаль, но не на среднем расстоянии [2, 3]. Для удовлетворения возрастающих нужд пациентов и получения высокой остроты зрения на среднем расстоянии были внедрены принципы моновидения и трифокальной интраокулярной коррекции [4–10]. Вместе с тем, несмотря на очевидные преимущества, данные методы имеют и ряд недостатков.

Во-первых, наиболее экономически нейтральной альтернативой для удовлетворения ожиданий данной группы пациентов является применение принципа монозрения за счет планирования эмметропии для доминирующего глаза и близкого к среднему расстоянию — для не доминирующего глаза. Однако принцип моновидения имеет ряд ограничений, связанных с необходимостью его планирования до операции и возможной неприемлемостью для конкретного пациента. Во-вторых, трифокальные ИОЛ были разработаны с тремя пиками для зрения вблизи, вдаль и на среднем расстоянии, однако эти пики ассоциированы со снижением контрастной чувствительности (КЧ) и увеличением встречаемости негативных фотопических явлений, таких как гало и глэр, которые влияют на качество зрения пациентов, особенно снижая возможности при вождении автомобиля в темное время суток и, как следствие, удовлетворенность пациентами лечением [11, 12].

В Российской Федерации с октября 2019 года доступна новая ИОЛ с расширенной глубиной фокуса (EDOF) Tecnis Symfony (Johnson and Johnson, США). В нашей клинике имплантацию данной ИОЛ проводят с января 2020 года. Основное назначение EDOF ИОЛ — обеспечение приемлемого зрения на среднем расстоянии. По словам производителя, эта технология использует запатентованную конструкцию ахроматической дифракционной

решетки, которая корректирует хроматическую аберрацию роговицы для усиления КЧ и генерирует расширенный диапазон зрения со снижением частоты гало и глэр по сравнению с монофокальной ИОЛ [13]. В литературе доступно ограниченное количество работ, посвященных анализу результатов моно- и бинокулярной имплантации EDOF ИОЛ Tecnis Symfony [14–21]. Отдельный интерес представляет возможность имплантации ИОЛ EDOF при наличии астигматизма [22–24].

Цель — анализ функциональных результатов имплантации новой ИОЛ с расширенной глубиной фокуса в краткосрочном (6 месяцев) периоде наблюдения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 27 пациентов (40 глаз) после билатеральной или монолатеральной имплантации EDOF ИОЛ Tecnis Symfony (Johnson and Johnson, США) со средним сроком наблюдения 6,5 ± 0,2 (6–7) месяца. Исследование проведено в период с января 2020 по март 2021 года. Гендерное распределение характеризовалось преимуществом женщин (n = 16; 59,2 %) по сравнению с мужчинами (n = 11; 40,8 %). Во всех случаях имплантации ИОЛ предшествовала факоэмульсификация катаракты или удаление прозрачного хрусталика с рефракционной целью. Возрастной диапазон составлял от 39 до 78 (60,6 ± 10,1) лет.

Всем пациентам проведено комплексное стандартное и специальное офтальмологическое обследование. В предоперационном периоде проводили оценку аксиальной длины глаза, глубины передней камеры, сферического и цилиндрического компонента рефракции, некорригированной (НКОЗ) и максимально корригированной (МКОЗ) остроты зрения вблизи (40 см) (НКОЗб/МКОЗб), на среднем расстоянии (80 см) (НКОЗс/МКОЗс) и вдаль (5 метров) (НКОЗд/МКОЗд), внутриглазного давления (ВГД). В послеоперационном периоде указанные выше параметры изучали в сроки 1 день, 1 неделя, 1, 3 и 6 месяцев. Оценку субъективных жалоб пациентов проводили с применением опросника, предложенного Н.Э. Темировым и соавт. и использованного нами ранее [9, 25].

Оперативное вмешательство (факоэмульсификация катаракты или удаление прозрачного хрусталика) проводили по стандартной методике с помощью приборов Infiniti (Alcon Laboratories, США) и Stellaris Elite под капельной анестезией. Во всех случаях использовали роговичный разрез 1,8 мм. На 4 глазах проведено фемтосекундное сопровождение хирургического вмешательства (капсулотомия, фрагментация хрусталика, роговичный разрез) с применением лазера LenSx (Alcon Laboratories, США). Расчет оптической силы ИОЛ EDOF выполняли с применением формулы SRK/T и Barrett Universal II — с А-константой 119,3. На 30 глазах имплантированы EDOF ИОЛ Tecnis Symfony ZXR00, на 10 глазах при наличии клинически значимого астигматизма — торические EDOF ИОЛ Tecnis Symfony ZXT100, ZXT150, ZTX225 и ZXT300. Для всех ИОЛ диапазон оптической силы составил от +5,0 до +29,0 дптр. Бинокулярная имплантация исследуемой ИОЛ проведена у 12 пациентов, монокулярная — у 15.

ИОЛ Tecnis Symfony ZXR00 (рис. 1) представляет собой складную цельную блокирующую УФ, гидрофобную акриловую С-петлевую гаптическую мультифокальную ИОЛ с аддидацией +1,75 дптр в плоскости ИОЛ. Передняя асферическая поверхность двояковыпуклого волнового фронта (отрицательная сферическая аберрация –0,27 мкм) и задняя ахроматическая дифракционная поверхность предназначены для коррекции хроматической аберрации с целью усиления КЧ и расширения диапазона фокусировки. ИОЛ имеет общий диаметр 13 мм, оптическую зону 6 мм и показатель преломления 1,47 при температуре 35 °С. Линза доступна в диапазоне



Рис. 1. Внешний вид ИОЛ Tecnis Symfony ZXR00

Fig. 1. IOL Tecnis Symfony ZXR00



Рис. 2. Внешний вид торической ИОЛ Tecnis Symfony

Fig. 2. Toric IOL Tecnis Symfony

от +5,0 до +34,0 дптр с шагом 0,5 дптр. Дизайн края матовый по всей окружности.

Торическая ИОЛ Tecnis Symfony (рис. 2) выполнена из гидрофобного акрила с ультрафиолетовым фильтром, имеет трехточечный дизайн TRI-FIX® и S-образную форму гаптики с ее общим диаметром 13,0 мм и толщиной 0,46 мм. Форма ИОЛ двояковыпуклая, линза имеет переднюю торическую асферическую и заднюю ахроматическую дифракционную поверхность для усиления контраста и эшелетт дизайн, который позволяет продлевать диапазон фокуса света. Размер оптической зоны составляет 6,0 мм, толщина по центру — 0,7 мм (20,0 дптр), дизайн края — матовый по всей окружности. Аналогично ZXR00 торическая ИОЛ доступна в диапазоне от +5,0 до +34,0 дптр с шагом 0,5 дптр.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel 2010 и статистической программы Statistica 10.1 (StatSoft, США). Проведен расчет среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического значения (SD), минимальных (min) и максимальных (max) значений. Для оценки достоверности полученных результатов при сравнении средних показателей использован *t*-критерий Стьюдента. При сравнении частот встречаемости признака использовался точный критерий Фишера. Различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$, доверительный интервал 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка остроты зрения вблизи, на среднем расстоянии и вдаль у пациентов с имплантацией ИОЛ Tecnis Symfony ZXR00 проведена в сроки 1 день, 1 неделя, 1, 3 и 6 месяцев после операции (рис. 3–8).

При оценке остроты зрения на всех исследуемых расстояниях отмечено ее значимое увеличение по сравнению с дооперационным периодом ($p < 0,05$). Показано увеличение НКОЗб с 0,18 ± 0,04 до 0,79 ± 0,11, НКОЗс с 0,21 ± 0,07 до 0,89 ± 0,10, НКОЗд с 0,24 ± 0,06 до 0,95 ± 0,16, МКОЗб с 0,61 ± 0,05 до 0,80 ± 0,03, МКОЗс с 0,58 ± 0,10 до 0,97 ± 0,19 и МКОЗд с 0,65 ± 0,08 до 1,0 ± 0,06.

Отмечено снижение сферического эквивалента рефракции с –4,5 ± 1,8 в дооперационном периоде до –0,18 ± 0,92 в период наблюдения 6 месяцев после имплантации ИОЛ Tecnis Symfony ZXR00. Отдельно проводили оценку эффективности коррекции астигматизма на 10 глазах с имплантацией торических ИОЛ Tecnis Symfony. Показано снижение цилиндрического компонента рефракции с 1,33 ± 1,02 (по модулю) до 0,61 ± 0,44 (по модулю) в максимальный период наблюдения. Во всех случаях отмечали ротационную стабильность имплантированных ИОЛ.

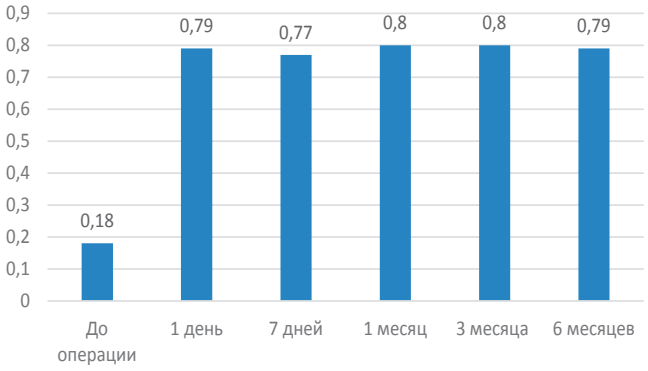


Рис. 3. НКОЗб после имплантации ИОЛ Tecnis Symfony ZXR00

Fig. 3. UCNVA after Tecnis Symfony ZXR00 implantation

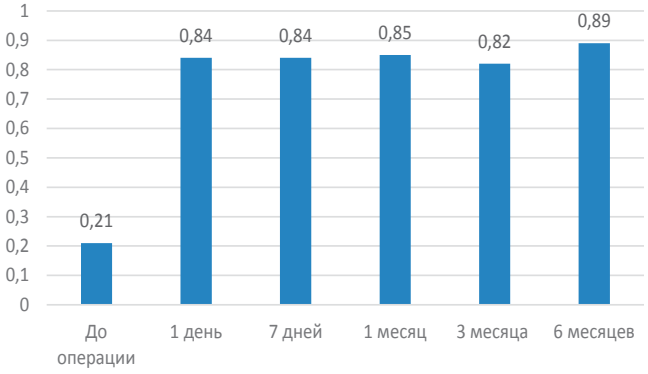


Рис. 4. НКОЗс после имплантации ИОЛ Tecnis Symfony ZXR00

Fig. 4. UCIVA after Tecnis Symfony ZXR00 implantation

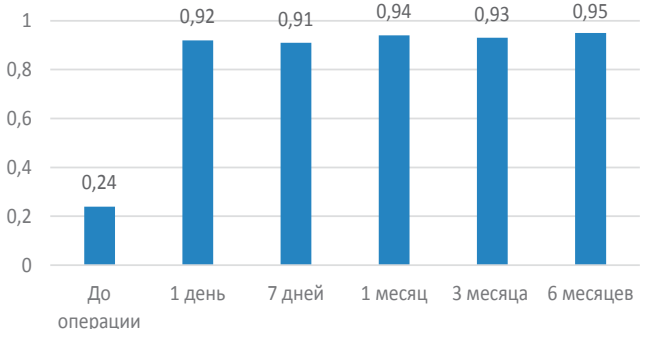


Рис. 5. НКОЗд после имплантации ИОЛ Tecnis Symfony ZXR00

Fig. 5. UCDVA after Tecnis Symfony ZXR00 implantation

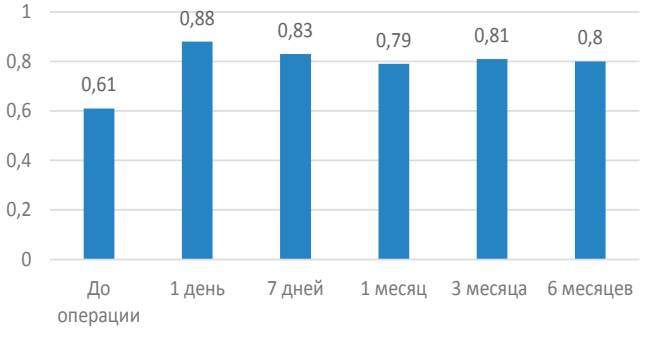


Рис. 6. МКОЗб после имплантации ИОЛ Tecnis Symfony ZXR00

Fig. 6. BCNVA after Tecnis Symfony ZXR00 implantation

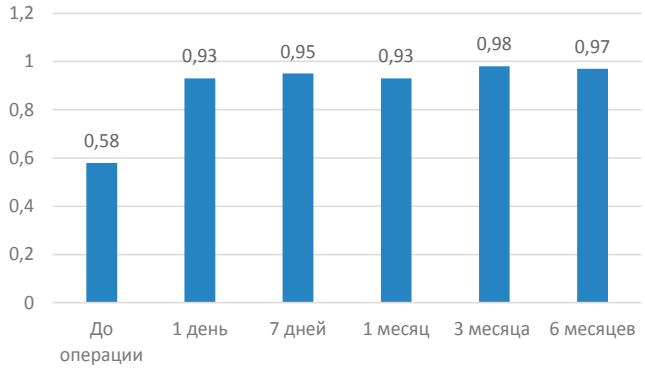


Рис. 7. МКОЗс после имплантации ИОЛ Tecnis Symfony ZXR00

Fig. 7. BCIVA after Tecnis Symfony ZXR00 implantation

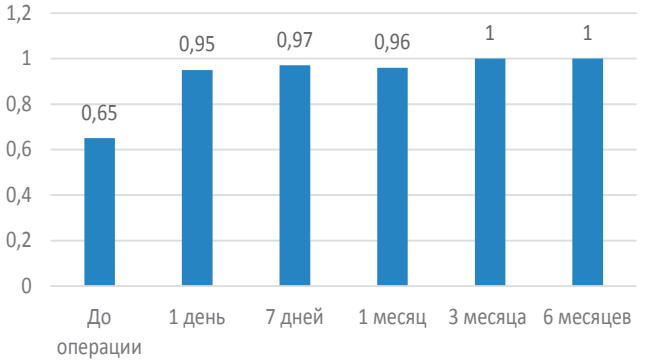


Рис. 8. МКОЗд после имплантации ИОЛ Tecnis Symfony ZXR00

Fig. 8. UCDVA after Tecnis Symfony ZXR00 implantation

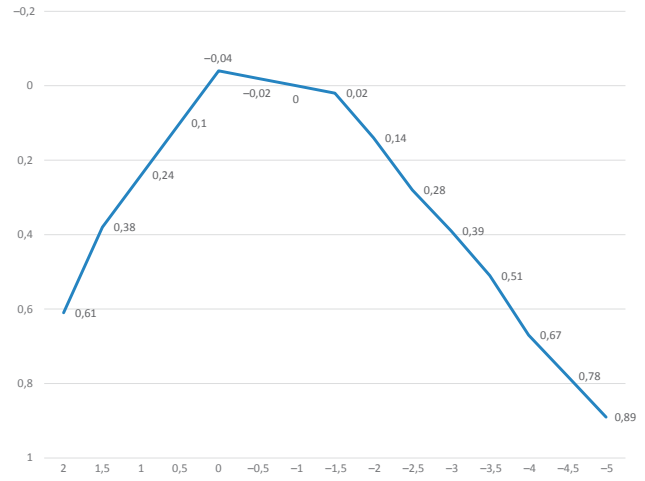


Рис. 9. Монокулярная кривая дефокуса при имплантации EDOF ИОЛ (шкала logMAR)

Fig. 9. Monocular defocus curve after EDOF IOL implantation (logMAR scale)

На рисунке 9 представлена монокулярная кривая дефокуса с учетом оценки остроты зрения по шкале logMAR через 6 месяцев после операции. При бинокулярной коррекции проводили оценку остроты зрения отдельно для каждого прооперированного глаза. Для глубины фокуса между 0,0 и –1,5 дптр (между средним и дальним расстоянием) показан диапазон остроты зрения между –0,04 и 0,02 logMAR (в среднем –0,01 logMAR), что соответствует остроте зрения 1,0 в десятичной системе измерения. При анализе глубины фокуса от –2,0 до –2,5 дптр (близкое расстояние) показано некоторое снижение остроты зрения с 0,14 до 0,28 logMAR (от 0,50 до 0,80 в десятичной системе измерений, в среднем 0,20 logMAR = 0,6 в десятичной системе измерений). Полученные данные свидетельствуют о некотором преимуществе имплантации исследуемой EDOF ИОЛ для коррекции остроты зрения вдаль и на среднем расстоянии.

Оценку субъективных жалоб по указанному выше опроснику удалось провести у 24 пациентов из 27. У 9 пациентов из 24 (37,5 %) выявлены постоянные или периодические оптические феномены, из них у 4 пациентов (16,7 %) — гало, у 3 (12,5 %) — глэр и у 2 (8,3 %) — трудности при вождении автомобиля в темное время суток. Указанные побочные феномены не повлияли на общую удовлетворенность пациентов — 22 (91,7 %) оценили результат операции как «отлично», а 2 (8,3 %) — как «хорошо». Все 24 пациента порекомендовали бы имплантацию данной ИОЛ своим родственникам и знакомым, все отмечали субъективную удовлетворенность при отказе от использования очковой коррекции на среднем расстоянии и вдаль, а 22 пациента (91,7 %) — и при чтении текста на близком расстоянии.

В исследуемой группе пациентов не выявлены интраоперационные осложнения. Послеоперационные осложнения имели транзиторный характер, купировались после курса консервативной терапии и включали десцеметит (n = 4, 10 %) и точечную эпителиопатию (n = 2, 5 %).

Поиск оптимальных ИОЛ для коррекции пресбиопии остается одним из наиболее актуальных вопросов как катарактальной, так и рефракционной хирургии. В настоящей работе представлен краткосрочный (до 6 месяцев) анализ собственного опыта имплантации новой ИОЛ с расширенной глубиной фокуса у 27 пациентов (40 глаз).

A. Lamba и соавт. проводили анализ результатов имплантации EDOF ИОЛ модели ZXR00 у 87 пациентов старше 18 лет [14]. Авторы заключили, что имплантация данной ИОЛ ассоциирована с оптимальной коррекцией остроты зрения вдаль и на среднем расстоянии, но несколько худшей — на близком. Частота побочных феноменов составила 12,6 %. В нашей работе получены аналогичные результаты по достижению коррекции остроты зрения, а субъективные побочные оптические феномены встречались несколько чаще (37,5 %). Аналогичные данные опубликованы в работе S. Ganesh и соавт. при анализе результатов билатеральной имплантации EDOF ИОЛ Tecnis Symphony у 25 пациентов с монозрением [17]. Согласно полученным данным билатеральная имплантация изучаемой ИОЛ приводит к «отличным»

результатам в отношении коррекции зрения на среднем расстоянии и вдаль и «удовлетворительным» — вблизи. Схожие данные получены и в нашей работе.

D. Pilger и соавт. опубликовали данные сравнительного анализа между двумя группами пациентов, одним из которых имплантировали EDOF ИОЛ Tecnis Symphony, а другим — монофокальную ИОЛ Tecnis Monofocal ZCB00 [15]. Авторы получили значимые различия между группами и показали преимущества EDOF ИОЛ для достижения оптимальной остроты зрения вблизи, на среднем расстоянии и вдаль, а также низкую частоту аберраций высшего порядка. В нашей работе не была проведена аберрометрия и сравнение с другими ИОЛ, однако полученные клинико-функциональные результаты позволяют говорить об эффективности EDOF ИОЛ для коррекции пресбиопии.

В работу G.S. Sachdev и соавт. были включены 50 пациентов, которым проводили билатеральную имплантацию EDOF ИОЛ Tecnis Symphony [18]. Авторы отмечают, что средняя НКОЗ вблизи, на среднем расстоянии и вдаль составила 0,99, 0,99 и 0,89 соответственно через 6 месяцев наблюдений. В нашей работе в максимальный период наблюдения значения НКОЗб были наименьшими (0,79) по сравнению с НКОЗс и НКОЗд (0,89 и 0,95 соответственно).

S.H. Choi и соавт. проводили оценку результатов моно- и билатеральной имплантации EDOF ИОЛ Tecnis Symphony у 17 пациентов (20 глаз) [19]. Согласно полученным данным средняя острота зрения вдаль и на среднем расстоянии увеличилась до 0,02 logMAR (0,9–1,0 в десятичной системе), а вблизи до 0,27 logMAR (0,5–0,6). 5 пациентам была необходима очковая коррекция для близи, а у двух отмечались нежелательные оптические феномены. В нашей работе показано преимущество исследуемой ИОЛ для коррекции остроты зрения вдаль и на среднем расстоянии, а очковая коррекция, со слов 22 пациентов из 24, была излишней. Аналогичные результаты были получены и в работе Kohnen T. и соавт. с несколько лучшей коррекцией остроты зрения вблизи у 71% и полной независимостью от очковой коррекции для дали и среднего расстояния [20]. Отдельный интерес представляет возможность коррекции пресбиопии и роговичного астигматизма новыми EDOF ИОЛ. В работе K.G. Gundersen оценивали результаты имплантации торических EDOF ИОЛ у 30 пациентов с роговичным астигматизмом от 0,88 до 3,29 дптр, при этом отмечены хорошие функциональные результаты (значимое снижение цилиндрического и сферического эквивалента рефракции) и ротационная стабильность [23]. В нашей работе диапазон дооперационного астигматизма составлял от 0,75 до 2,75 дптр, у всех пациентов достигнута коррекция как цилиндрического, так и сферического компонента рефракции, улучшение остроты зрения на всех расстояниях и ротационная стабильность. H.P. Sandoval и соавт. отмечают, что, несмотря на значимую эффективность торических EDOF IOL Tecnis Symphony для достижения запланированных показателей рефракции и коррекции зрения на всех расстояниях, несколько лучшие результаты были получены в подгруппе пациентов с запланированным мини-монозрением (–0,5 дптр на не ведущем глазу) [24]. В нашей работе мини-монозрение не применяли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлен анализ первого в Российской Федерации опыта имплантации у 27 пациентов новых мультифокальных и торических ИОЛ с расширенной глубиной фокуса. Приведены данные об эффективности данной ИОЛ для коррекции зрения на всех расстояниях, низкой частоте побочных оптических феноменов и высокой удовлетворенности пациентов. Необходимы дальнейшие сравнительные исследования с другими мультифокальными ИОЛ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Першин К.Б. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование;
Пашинова Н.Ф. — концепция и дизайн исследования, редактирование;
Цыганков А. Ю. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста;
Антонов Е.А. — статистическая обработка данных, сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENSES

1. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. Хирургические методы коррекции пресбиопии. *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2016;16(2):4–14. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu. Presbyopia-correcting surgical options. Cataract and refractive surgery = *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2016;16(2):4–14 (In Russ.)].
2. Hutz W.W., Eckhardt H.B., Rohrig B., Grolmus R. Intermediate vision and reading speed with array, Tecnis, and ReSTOR intraocular lenses. *J Refract Surg.* 2008;24:251–256. DOI: 10.3928/1081597X-20080301-06
3. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Мийович О.П. Сравнительный анализ результатов имплантации би- и трифокальных ИОЛ для коррекции пресбиопии. *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2016;16(2):23–29. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu., Miyovitch O.P. The outcomes of the implantation of bifocal and trifocal IOLs for presbyopia. Cataract and refractive surgery = *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2016;16(2):23–29 (In Russ.)].
4. Wilkins M.R., Allan B.D., Rubin G.S., Findl O., Hollick E.J., Bunce C., Xing W. Moorfields IOL Study Group. Randomized trial of multifocal intraocular lenses versus monovision after bilateral cataract surgery. *Ophthalmology.* 2013;120:2449–2455.e1. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.07.048
5. Aurich H., Pham D.T. Individualised correction of presbyopia by the use of phacoemulsification: monovision and multifocal lenses. *Klin Mon fur Augenheilkd.* 2014;231:1004–1007. DOI: 10.1055/s-0034-1383095
6. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Мийович О.П., Лих И.А., Гурмизов Е.П. Бинокулярная имплантация новой трифокальной дифракционной интраокулярной линзы для коррекции пресбиопии. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2018;24(5):228–232. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Iu., Miyovich O.P., Likh I.A., Gurmizov E.P. Binocular implantation of new diffractive trifocal intraocular lens for presbyopia correction. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2018;24(5):228–232 (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-5-228-232
7. Alio J.L., Plaza-Puche A.B., Fernandez-Buenaga R., Pikkel J., Maldonado M. Multifocal intraocular lenses: an overview. *Surv Ophthalmol.* 2017;62:611–634. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.03.005
8. Cochener B., Lafuma A., Khoshnood B., Courouve L., Berdeaux G. Comparison of outcomes with multifocal intraocular lenses: a meta-analysis. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:45–56. DOI: 10.2147/OPTH.S14325
9. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Коновалова М.М., Цыганков А.Ю., Коновалов М.Е., Темиров Н.Э. Анализ краткосрочных результатов имплантации новой моноблочной асферической дифракционной трифокальной интраокулярной линзы. *Офтальмология.* 2019;16(1):19–25. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Konovalova M.M., Tsygankov A.Yu., Konovalov M.E., Temirov N.E. Short Term Analysis of New Single-Piece Aspheric Diffractive Trifocal Intraocular Lens

Implantation. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologija*. 2019;16(1):19–25 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-1-19-25
10. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Коновалова М.М., Цыганков А.Ю., Коновалов М.Е. Клинико-функциональные результаты имплантации бифокальных и трифокальных интраокулярных линз: сравнительный анализ. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019;15(2):518–524. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Konovalova M.M., Tsygankov A.Yu., Konovalov M.E. Clinical and functional results of bifocal and trifocal intraocular lenses implantation: a comparative analysis. Saratov Journal of Medical Scientific Research = *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal*. 2019;15(2):518–524 (In Russ.)].
11. Mendicute J., Kapp A., Levy P., Krommes G., Arias-Puente A., Tomalla M., Barraquer E., Rozot P., Bouchut P. Evaluation of visual outcomes and patient satisfaction after implantation of a diffractive trifocal intraocular lens. *J cataract Refract Surg.* 2016;42:203–210. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.11.037
12. de Silva S.R., Evans J.R., Kirthi V., Ziaei M., Leyland M. Multifocal versus monofocal intraocular lenses after cataract extraction. *Cochrane database Syst Rev.* 2016;12(12):Cd003169. DOI: 10.1002/14651858.CD003169.pub4
13. Gatinel D., Loicq J. Clinically relevant optical properties of bifocal, trifocal, and extended depth of focus intraocular lenses. *J Refract Surg.* 2016;32:273–280. DOI: 10.3928/1081597X-20160121-07
14. Lamba A., Pereira A., Varma D., Shahidi A., Smith D., Ahmed I.I.K. Retrospective analysis on the visual outcomes and photic phenomena following bilateral extended depth of focus intraocular lens implants. *Can J Ophthalmol.* 2020;55(2):126–130. DOI: 10.1016/j.jcjo.2019.07.024
15. Pilger D., Homburg D., Brockmann T., Torun N., Bertelmann E., von Sonnleithner C. Clinical outcome and higher order aberrations after bilateral implantation of an extended depth of focus intraocular lens. *Eur J Ophthalmol.* 2018;28(4):425–432. DOI: 10.1177/1120672118766809
16. Takahashi M., Yamashiro C., Yoshimoto T., Kobayashi Y., Higashijima F., Kobayashi M., Hatano M., Ohta M., Nagai T., Teranishi S., Suzuki K., Takabatake R., Kimura K. Influence of extended depth of focus intraocular lenses on visual field sensitivity. *PLoS One*. 2020;15(9):e0237728. DOI: 10.1371/journal.pone.0237728
17. Ganesh S., Brar S., Pawar A., Relekar K.J. Visual and Refractive Outcomes following Bilateral Implantation of Extended Range of Vision Intraocular Lens with Micromonovision. *J Ophthalmol.* 2018;2018:7321794. DOI: 10.1155/2018/7321794
18. Sachdev G.S., Ramamurthy S., Sharma U., Dandapani R. Visual outcomes of patients bilaterally implanted with the extended range of vision intraocular lens: A prospective study. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(3):407–410. DOI: 10.4103/ijo.IJO_813_17
19. Choi S.H., Lee H.K., Yoon C.H., Kim M.K. Visual Performance after a Unilateral or Bilateral Implantation of Enlarged Depth-of-Focus Intraocular Lens in Patients with Cataract: A Prospective Clinical Trial. *J Ophthalmol.* 2019;2019:2163809. DOI: 10.1155/2019/2163809
20. Kohnen T., Böhm M., Hemkeppler E., Schönbrunn S., DeLorenzo N., Petermann K., Herzog M. Visual performance of an extended depth of focus intraocular lens for treatment selection. *Eye (Lond).* 2019;33(10):1556–1563. DOI: 10.1038/s41433-019-0443-x
21. Tan J., Qin Y., Wang C., Yuan S., Ye J. Visual quality and performance following bilateral implantation of TECNIS Symfony intraocular lenses with or without micromonovision. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1071–1077. DOI: 10.2147/OPTH.S202380
22. Jackson M.A., Edmiston A.M., Bedi R. Optimum Refractive Target in Patients with Bilateral Implantation of Extended Depth of Focus Intraocular Lenses. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:455–462. DOI: 10.2147/OPTH.S237457
23. Gundersen K.G. Rotational stability and visual performance 3 months after bilateral implantation of a new toric extended range of vision intraocular lens. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:1269–1278. DOI: 10.2147/OPTH.S173120
24. Sandoval H.P., Lane S., Slade S., Potvin R., Donnenfeld E.D., Solomon K.D. Extended depth-of-focus toric intraocular lens targeted for binocular emmetropia or slight myopia in the nondominant eye: Visual and refractive clinical outcomes. *J Cataract Refract Surg.* 2019;45(10):1398–1403. DOI: 10.1016/j.jcrs.2019.05.019
25. Темиров Н.Э., Темиров Н.Н. Субъективные ощущения пациентов после имплантации различных моделей мультифокальных интраокулярных линз. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2015;15(1):43–48. [Temirov N.E., Temirov N.N. Subjective complaints following implantation of various multifocal intraocular lenses. Cataractal and refractive surgery = *Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija*. 2015;15(1):43–48 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Офтальмологический центр «Эксимер»
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
доктор медицинских наук, профессор, медицинский директор сети клиник, профессор кафедры офтальмологии
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

Офтальмологический центр «Эксимер»
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Пашинова Надежда Федоровна
доктор медицинских наук, главный врач, профессор кафедры офтальмологии
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

Офтальмологический центр «Эксимер»
Цыганков Александр Юрьевич
кандидат медицинских наук, научный референт медицинского директора сети клиник
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация

Офтальмологический центр «Эксимер»
Антонов Евгений Андреевич
врач-офтальмолог
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

"Eximer" eye center
Academy of postgraduate education of the Federal Medical-Biological Agency
Pershin Kirill B.
MD, PhD, Professor, medical director, ophthalmology faculty professor
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation
Volokolamskoe highway 91, Moscow, 125371, Russian Federation

"Eximer" eye center
Academy of postgraduate education of the Federal Medical-Biological Agency
Pashinova Nadezhda F.
MD, PhD, Professor, medical director, ophthalmology faculty professor
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

"Eximer" eye center
Tsygankov Alexander Yu.
PhD, scientific advisor
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation

"Eximer" eye center
Antonov Evgeny A.
ophthalmologist
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-415-421

поступила 13.06.21
was received 13.06.21

Тактика двухэтапной имплантации ИОЛ в сложных рефракционных ситуациях



А.А. Касьянов

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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):415–421**

В ряде сложных рефракционных ситуаций достижение точного рефракционного результата не может быть гарантировано. Одномоментная имплантация сфероцилиндрической или мультифокальной ИОЛ для коррекции сложной аметропии может сопровождаться значительным отклонением от целевой рефракции. Тактика двухэтапной имплантации с использованием дополнительной ИОЛ Sulcoflex для финальной коррекции астигматизма и возможной остаточной сферической аметропии позволяет добиться эмметропии. В нашем исследовании данная тактика была применена у 15 пациентов со сложными рефракционными ситуациями. Были использованы торические, мультифокальные и мультифокальные торические ИОЛ Sulcoflex. Имплантацию всех модификаций ИОЛ Sulcoflex проводили через темпоральный разрез 2,4 мм по технологии wound assisted. В случаях гиперметропии высокой степени с помощью витреотома 23G выполняли профилактическую иридэктомию. Целевая рефракция была достигнута во всей группе наблюдения. В послеоперационном периоде не было зарегистрировано значительного уровня офтальмогипертензии. Случаев возникновения интралентального помутнения, иридоциклита и ротационной нестабильности также не было зафиксировано. Метод двухэтапной имплантации ИОЛ позволяет достичь целевой рефракции в сложных рефракционных ситуациях практически с гарантированной точностью. Методика расчета обеспечивает хорошую предсказуемость рефракционного результата. Данная технология значительно расширяет показания к интраокулярной коррекции с помощью торических и мультифокальных ИОЛ, а также пределы коррекции астигматизма высокой степени. Наш опыт показал высокую эффективность и безопасность имплантация ИОЛ Sulcoflex.

Ключевые слова: дополнительная ИОЛ, роговичный астигматизм, двухэтапная имплантация ИОЛ, ИОЛ Sulcoflex, катаракта, торическая ИОЛ

Для цитирования: Касьянов А.А. Тактика двухэтапной имплантации ИОЛ в сложных рефракционных ситуациях. *Офтальмология.* 2021;18(3):415–421. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-415-421

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Tactics of Two-Stage IOL Implantation in Difficult Refractive Cases

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

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):415–421**

In a number of complex refractive cases, the achievement of an accurate refractive result cannot be guaranteed. Simultaneous implantation of a toric or multifocal IOL for the correction of complex ametropias may be accompanied by a significant deviation from the target refraction. The tactics of two-stage implantation with the usage of an additional Sulcoflex IOL for the final correction of astigmatism and possible residual spherical ametropia allows achieving emmetropia. In our study, this method was used in 15 patients with difficult refractive cases. Toric, multifocal, and multifocal toric Sulcoflex IOL were used. Implantation of all Sulcoflex modifications was performed through a 2.4 mm temporal incision using wound assisted technology. In cases of high degree hypermetropia, preventive iridectomy was performed using a 23G vitrectome. The target refraction was achieved in the entire observation group. In the postoperative period, no significant level of ophthalmic hypertension was registered. No cases of introlens opacification, iridocyclitis, or rotational instability were registered either.The method of two-stage IOL implantation allows achieving the target refraction in difficult refractive situations with almost guaranteed accuracy. The calculation method provides good predictability of the refractive result. This technology significantly expands the indications for intraocular correction using toric and multifocal IOL, as well as the limits of correction of high degree astigmatism. Our Sulcoflex IOL implantation experience has shown their high efficiency and safety.

Keywords: supplementary IOL, corneal astigmatism, two-stage IOL implantation, IOL Sulcoflex, cataract, toric IOL

For citation: Kasyanov A.A. Tactics of Two-Stage IOL Implantation in Difficult Refractive Cases. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):415–421. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-415-421

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Важнейшими критериями качества современной катарактальной хирургии, помимо безопасности и микроинвазивности, являются предельная реализация ее технических возможностей и достижение максимальных показателей остроты зрения без дополнительной коррекции. Отдельным направлением является состояние артифакии с возможностью псевдоаккомодации, при котором достижение максимальных показателей остроты зрения на 2 или 3 дистанциях и сама техническая возможность функционирования мультифокальных ИОЛ невозможны без достижения эмметропии и минимальной степени астигматизма.

Высокое качество и точность современного диагностического оборудования, используемого для оценки анатомо-оптических показателей, необходимых для расчета оптической силы искусственного хрусталика, и высокая потенциальная точность формул расчета ИОЛ III и IV поколения способны обеспечить в большинстве случаев получение целевой рефракции с точностью до 0,25–0,5 дптр. Однако существует ряд сложных рефракционных ситуаций, при которых достижение желаемого рефракционного результата не может быть гарантировано в силу ряда анатомо-рефракционных особенностей, к которым можно отнести следующие:

1) миопия высокой и «экстремальной» степени (High-Extreme Axial Myopia) при значениях ПЗО 28,0 мм и более в сочетании с роговичным астигматизмом;

2) гиперметропия высокой степени при значениях ПЗО 20,0 мм и менее в сочетании с роговичным астигматизмом;

3) состояние после радиальной кератотомии с роговичным астигматизмом правильного и неправильного типа;

4) состояние после кератопластики;

5) состояние после травмы или заболевания роговицы, повлекших за собой изменение топографии в ее центральной зоне;

6) необходимость мультифокальной коррекции в вышеописанных ситуациях;

7) роговичный астигматизм более 8,0 дптр, при котором даже кастомизированная торическая ИОЛ необходимой диоптрийности отсутствует в линейке производителей или недоступна.

Далее целесообразно остановиться на рассмотрении вышеуказанных ситуаций более подробно.

При расчете оптической силы ИОЛ для глаз с миопией высокой степени при величине ПЗО 28,0 мм и более в сочетании с роговичным астигматизмом 1,5–2,0 дптр и более, если целевой рефракцией является эмметропия или планируется мультифокальная коррекция, достижение необходимого рефракционного результата при одноэтапной имплантации ИОЛ находится под сомнением в силу ряда следующих обстоятельств:

1) возможные погрешности при измерении величины ПЗО из-за наличия стафиломы (процент которой при величине ПЗО более 28,0 мм резко возрастает), недостаточная прозрачность оптических сред для оптического метода, нестабильная фиксация пациентом центрирующей метки во время исследования;

2) значительный разброс показателей силы ИОЛ при расчете по различным формулам при сочетании «длинного» глаза с плоской роговицей;

3) возможная ротационная нестабильность торической ИОЛ в силу увеличенного размера капсульного мешка в глазах с величиной ПЗО 28,0 мм и более;

4) возможная «растянутость» цинновых связок, часто встречающаяся у данной категории пациентов и влияющая на эффективную позицию ИОЛ из-за ее смещения кпереди или кзади с соответствующим сдвигом рефракции;

5) отсутствие в диоптрийной линейке производителей торических и мультифокальных торических ИОЛ нужной «малой» диоптрийности.

При расчете оптической силы ИОЛ в глазах с гиперметропией высокой степени и при величине ПЗО 20,0 мм и менее в сочетании с роговичным астигматизмом 1,5–2,0 дптр и более целевой рефракцией является эмметропия и, возможно, планируется мультифокальная коррекция. Достижение необходимого рефракционного результата при одноэтапной имплантации ИОЛ в этом случае еще сложнее, поскольку при величине ПЗО 20,0 мм и менее даже при безошибочном измерении анатомо-оптических параметров любые формулы расчета ИОЛ могут давать некорректный результат. Аналогично для группы с близорукостью высокой степени отсутствие в диоптрийной линейке производителей торических и мультифокальных торических ИОЛ необходимой «большой» диоптрийности также весьма вероятно. Piggybac-имлантация в капсульный мешок с перспективой замены верхней сферо-торической ИОЛ при рефракционной ошибке малоперспективна, поскольку клинический опыт показывает, что после замены ошибка может сохраняться, поскольку расчет затруднен. К тому же сама процедура реимплантации ИОЛ в коротком или «экстремально» коротком глазу может быть весьма сложна и травматична.

В глазах после радиальной кератотомии (РК) с регулярным или иррегулярным роговичным астигматизмом фактор сложности расчета оптической силы ИОЛ также является многокомпонентным.

Даже при относительно равномерной центральной зоне при оценке данных Pentacam разброс показателей в 1,0, 2,0 и 3,0 мм зоне может быть значителен. При правильном и неправильном астигматизме направление и рефракция главных меридианов роговицы и, соответственно, степень астигматизма в зоне 1,0, 2,0 и 3,0 мм также может быть различной. Степень астигматизма и направление главных меридианов могут быть весьма различными при оценке с помощью Pentacam, IOL Master и авторефкератометра (ARK). При расчете оптической силы ИОЛ при значениях кератометрии около 30,0 дптр и менее различные формулы дают разброс показателей силы ИОЛ до 3,0 дптр. Центральная оптическая зона, свободная от радиальных надрезов, может быть децентрирована. После факоэмульсификации в силу ирригационной гидродинамической нагрузки, воздействующей на биомеханически ослабленную роговицу, может происходить временный сдвиг кератометрических показателей на 1,0–1,5 дптр за счет ее уплощения. Позиция главных меридианов также может меняться, а период рефракционной стабилизации составлять от 1 до 2 месяцев. Оценка рефракционного результата после факоэмульсификации на глазах с РК в анамнезе также не совсем однозначна. Данные авторефрактометрии могут не соответствовать эффективной очковой коррекции вследствие мультифокальности роговицы в пределах центральной 3,0-мм оптической зоны.

Подробно рассматривать многочисленные возможные варианты изменения топографии роговицы после сквозной кератопластики, травмы роговицы или кератита различной этиологии нет необходимости, поскольку они могут варьировать от минимальных до экстремальных степеней правильного и неправильного астигматизма.

Таким образом, в вышеуказанных ситуациях при имплантации сфероторической, мультифокальной или сфероторической мультифокальной ИОЛ из-за возможного накопления негативного влияния множества анатомо-оптических факторов мы можем иметь критичную рефракционную ошибку в сферическом и (или) цилиндрическом компоненте.

Рефракционная ошибка вряд ли будет приемлемой для пациента, выходом из ситуации будет реимплантация или эксимер-лазерная коррекция. Однако после имплантации высокотехнологичной ИОЛ премиум-категории это является сложной ситуацией для пациента и хирурга. Piggyback-имплантация в капсульный мешок для коррекции рефракционной ошибки малоперспективна, поскольку не гарантирует абсолютную точность у данной категории пациентов.

9 сентября 2007 года на XXV конгрессе ESCRS в Стокгольме австрийским офтальмологом M. Amon была представлена добавочная (supplementary) ИОЛ Sulcoflex, разработанная им в сотрудничестве с компанией Rayner [1]. Линза имела принципиально новый специфический дизайн и предназначалась исключительно для sulcus-имплантации в артифакичный глаз для коррекции рефракционных ошибок (рис. 1).

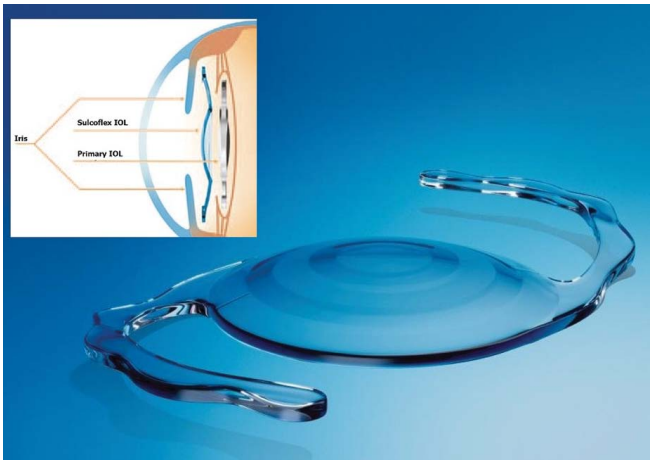


Рис. 1. ИОЛ Sulcoflex и топография ее имплантации

Fig. 1. Sulcoflex IOL and its implantation topography

ИОЛ Sulcoflex выпускается компанией Rayner в четырех модификациях: монофокальная асферическая, торическая, мультифокальная и мультифокальная торическая. Соответственно возможны коррекция сферической, торической и сфероторической аметропии в широком диапазоне рефракции, а также создание псевдоаккомодации с одномоментной, при необходимости, сфероцилиндрической коррекцией в артифакичных глазах.

Основным преимуществом ИОЛ Sulcoflex, обеспечивающим практически гарантированно точный рефракционный результат, является методика их расчета. В отличие от технологии piggyback, при которой дополнительную ИОЛ имплантируют интракапсулярно или на переднюю капсулу, для расчета не нужны данные величины ПЗО, кератометрии или рефрактометрии и не используются сомнительные коэффициенты и формулы. Для расчета дополнительной ИОЛ Sulcoflex необходимы только стартовые опорные данные рефрактометрии и последующий подбор корригирующего очкового стекла или сфероцилиндрической комбинации стекол, обеспечивающих максимальную остроту зрения. Далее в online-калькулятор Raytrace компании Rayner для расчета дополнительной ИОЛ закладываются только данные очковой коррекции.

Технология полиартифакии с использованием supplementary ИОЛ Sulcoflex может быть использована и в обратном порядке.

Создатель Sulcoflex M. Amon в своей клинической практике "Duet" у детей раннего возраста с врожденной катарактой применил имплантацию ИОЛ с определенной рефракционной тактикой и возможностью замены или удаления дополнительной ИОЛ по достижении периода анатомической стабилизации глаза [2].

Создатель Sulcoflex M. Amon использовал в своей клинической практике "Duet" имплантацию ИОЛ у детей раннего возраста с врожденной катарактой с определенной рефракционной тактикой и возможностью замены или удаления дополнительной ИОЛ по достижении периода анатомической стабилизации глаза [2].

Несомненно, коррекция рефракционных ошибок с помощью supplementary ИОЛ Sulcoflex и Add-on, серийно выпускаемых много лет, является рутинной процедурой, результаты подобной коррекции представлены во множестве публикаций [3–11], в том числе и в виде кандидатской диссертации[1]. Описан даже случай имплантации ИОЛ Sulcoflex в "upside-down" позиции, что, кстати, практически не повлияло на рефракционный результат [12].

Однако целью нашей публикации является анализ тактики именно двухэтапной имплантации в вышеописанных сложных рефракционных ситуациях для достижения абсолютно точного, целевого рефракционного результата.

[1] Маннанова Р.Ф. Результаты имплантации добавочной псевдофакичной интраокулярной линзы Sulcoflex: дис. … канд. мед. наук. М., 2015.

МЕТОДЫ

Практически технология складывается из двух этапов. На первом, или основном, этапе — Primary-IOL рассчитывают для получения простого миопического или гиперметропического астигматизма, если планируется последующая докоррекция дополнительной сфероцилиндрической или мультифокальной сфероцилиндрической ИОЛ или эмметропия в случае докоррекции добавочной мультифокальной ИОЛ. На втором этапе дополнительную ИОЛ рассчитывают по манифестной клинической рефракции уже артифакичного глаза с уточнением с помощью пробного подбора очковых стекол.

Практически технология складывается из двух этапов: первую или основную линзу (Primary-IOL) рассчитывают в стремление к получению простого миопического или гиперметропического астигматизма, если планируется последующая докоррекция дополнительной сфероциллиндрической или мультифокальной сфероцилиндрической ИОЛ, или эмметропии, в случае докоррекции добавочной мультифокальной ИОЛ; вторую или дополнительную ИОЛ рассчитывают по манифестной клинической рефракции уже артифакичного глаза, уточненной пробным подбором очковых стекол.

Соответственно вторая ИОЛ позволяет окончательно скорректировать астигматизм и возможное отклонение сферического компонента или сформировать псевдоаккомодацию.

Имплантацию всех модификаций ИОЛ Sulcoflex проводили через темпоральный разрез 2,4 мм по технологии wound assisted.

При имплантации Sulcoflex в случаях гиперметропии высокой степени с помощью витреотома 23G выполняли профилактическую иридэктомию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рефракционные ситуации, требующие подобного алгоритма, встречаются нечасто. За последние 10 лет данная технология была применена нами всего в 15 случаях**.** ИОЛ Sulcoflex Toric была использована в 12 случаях: из них в 4 — при миопии «экстремальной» степени, в 3 — после сквозной кератопластики, в 3 — после радиальной кератотомии, в 2 — при гиперметропии высокой степени. ИОЛ Sulcoflex Multifocal использовали в 2 случаях: при гиперметропии высокой степени и при "Duet" имплантации, Sulcoflex Multifocal Toric — только в одном случае при гиперметропии высокой степени.

Представляем несколько клинических случаев, иллюстрирующих технологию в различных ситуациях.

Пациентка К., 65 лет, OS — состояние после радиальной кератотомии (10 кератотомических надрезов), незрелая катаракта.

Значения кератометрии:

ARK (Canon): 33,25 D 81°/34,62 D 171°.

Pentacam: 32,8 D 85°/34,5 D 175°.

Galilei: 33,13 D 62°/35,21 D 152°.

IOL Master: 33,3 D 74°/34,93 D 164°.

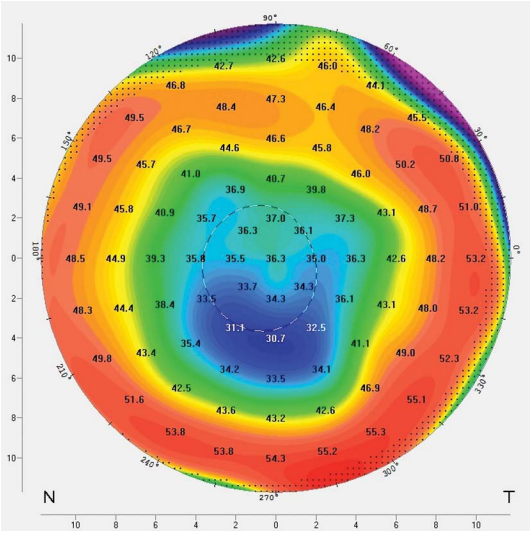


Рис. 2. Кератотопограмма пациентки К.

Fig. 2. Corneal topography of patient K.

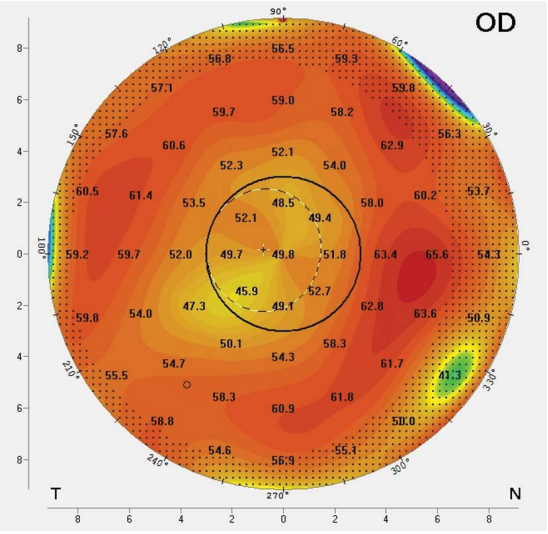


Рис.3. Кератотопограмма пациентки Ч.

Fig. 3. Corneal topography of patient Ch.

Величина ПЗО — 25,65 мм.

Несмотря на наличие астигматизма более 1,5 D, топография центральной зоны роговицы не внушала оптимизма в отношении имплантации торической ИОЛ (рис. 2).

Расчет ИОЛ для эмметропии (ИОЛ SN60WF, IOL Master):

SRK/T — 25,5 D, Holladay 2 — 25,5 D, Barrett U II — 25,5 D, Hoffer Q — 27,0 D;

Barrett True-K — 26,5D.

Имплантирована ИОЛ +26,5 D. Через 3 недели после операции — ARK:

sph — 0,25 D, cyl +1,5 D ax *150°*, кератометрия 32,87 D 78°/34,5 D *168°*;

Vis б/к — 0,6, с коррекцией cyl +1,5 D ax *120°* — 1,0.

Для коррекции астигматизма и повышения некорригированной остроты зрения имплантирована ИОЛ Sulcoflex Toric [SE +1,0 Sph 0,0 Cyl +2,0] ax 120°, рассчитанная по данным очковой коррекции.

Через одну неделю после имплантации Vis OS б/к — 1,0.

Данный случай иллюстрирует, насколько ось реально корригирующего цилиндра для роговицы после РК может не совпадать с кератометрической осью, определенной любыми современными методами, и насколько мы могли ошибиться с выбором оси при имплантации одной сфероцилиндрической ИОЛ.

Пациентка Ч., 29 лет, OD — состояние после сквозной кератопластики, незрелая катаракта, единственный функционально сохранный глаз.

Значения кератометрии:

ARK (Canon): 47,0 D 51°/52,0 D 141°.

Pentacam: 48,6 D 58°/54,2 D 148° (Протокол Cataract Pre-OP, Total CRP).

IOL Master: 47,15 D 46°/52,66 D 136°.

Величина ПЗО — 26,04 мм.

Для расчета были выбраны кератометрические данные Pentacam как наиболее достоверные. Достаточная регулярность роговицы в центральной зоне позволяла рассчитывать на перспективность имплантации торической ИОЛ (рис. 3).

Целевая рефракция при расчете ИОЛ — миопия –3,0 D. Однако для полной коррекции астигматизма расчетная сила цилиндрического компонента ИОЛ составила 10,0 D, такая ИОЛ из кастомизированного диапазона была нам недоступна. Таким образом, для имплантации была выбрана ИОЛ, обеспечивающая целевую рефракцию, но оставляющая 2,4 D недокорригированного астигматизма с перспективой последующей докоррекции с помощью ИОЛ Sulcoflex.

Имплантирована торическая ИОЛ Rayner [SE +8,0 Sph +5,0 Cyl +6,0] ax 150°.

Через 2 дня после операции — ARK: sph — 2,5 D, cyl — 2,5 D ax 45°.

Vis OD с коррекцией sph — 2,5 D, cyl — 2,5 D ax 60° — 0,6.

Для докоррекции астигматизма имплантирована ИОЛ Sulcoflex Toric [SE –1,5 Sph –3,0 Cyl +3,0] ax 150°, рассчитанная на основе данных очковой коррекции, приведенных выше.

Через 2 дня после операции –ARK: sph –2,75 D, cyl +0,5 D ax 110°.

Vis OD с коррекцией sph –2,5 D — 0,7.

Пациент Д., 34 года, OS — состояние после тупой травмы глаза, незрелая заднекапсулярная катаракта.

Значения кератометрии:

ARK (Canon): 40,87 D 180°/41,37 D 90°.

Величина ПЗО — 23,6 мм.

Учитывая возраст пациента, эмметропическую рефракцию, полную сохранность аккомодации и Vis 1,0 вдаль и вблизи на контрлатеральном OD, имплантация

мультифокальной ИОЛ выглядела вполне обоснованной. Однако монолатеральная имплантация мультифокальной ИОЛ, возможный период нейроадаптации, несовершенство механизма псевдоаккомодации и иное качество зрения вдаль в сравнении с полностью функциональным OD могли привести к неудовлетворенности пациента данным видом коррекции. Учитывая вышеизложенное, было принято решение о "Duet" имплантации: с использованием базовой монофокальной ИОЛ и мультифокальной Sulcoflex с «нулевой» оптической силой. Такая тактика оставляла нам путь безопасного отступления при неудовлетворенности функционалом мультифокальной ИОЛ, которая могла быть удалена. Эксплантация ИОЛ Sulcoflex — простая, быстрая и атравматичная процедура в сравнении с реимплантацией для замены интракапсулярной мультифокальной линзы на монофокальную.

Расчет ИОЛ для эмметропии: SRK/T — 22,0 D, Holladay — 22,5 D, Hoffer Q — 22,8 D. С учетом собственной персонифицированной константы оптическая сила ИОЛ для эмметропии +21,5 D.

Проведена "Duet" имплантация: основная ИОЛ — Baush&Lomb ADAPT-AO +21,0 D; добавочная — Rayner Sulcoflex Multifocal +0,5 D.

Биомикроскопия переднего отрезка глаза после "Duet" имплантации представлена на рисунке 4.

Через 3 дня после операции — ARK: sph +0,25 D, cyl –1,75 D ax 26°.

Кератометрия: 40,75 D 2°/41,5 D 92°.

Vis OS б/к вдаль — 0,8, вблизи — 0,8.

Cyl –1.75 D не подтвердился очковой коррекцией и кератометрически, его происхождение может быть объяснено известной некорректностью авторефрактометрии при имплантации мультифокальных ИОЛ данного типа из-за попадания в зону оценки аддидационного кольца.

Таким образом, несмотря на наши опасения, пациент получил высокую некорригированную остроту зрения вдаль и вблизи и был полностью удовлетворен функциональным результатом.

Пациентка С., 60 лет, OS — миопия высокой степени, незрелая катаракта.

Значения кератометрии:

ARK (Canon): 42,0 D 63°/44,62 D 153°.

Величина ПЗО — 32,5 мм.

Это один из тех достаточно редких случаев, когда пациент с миопией высокой степени выбирает целевой рефракцией эмметропию с приоритетом максимального зрения вдаль без очков, осознавая необходимость очковой коррекции для чтения.

Одномоментная коррекция астигматизма с помощью кастомизированной торической ИОЛ со сроком заказа более 2 месяцев представлялась нам достаточно рискованной, учитывая вероятность возможной ошибки. Поэтому была выбрана двухэтапная тактика.

Расчет ИОЛ для эмметропии: SRK/T (–2,5) D, Holladay (–3,0) D, Hoffer Q (–4,0) D. Для достижения простого миопического астигматизма принято значение (–2,0) D.

Через 3 дня после имплантации монофокальной ИОЛ Rayner (–2,0) D.

ARK: sph 0.0, cyl — 2,5 D ax 157°. Vis OS б/к — 0,1.

С коррекцией cyl — 2,5 D ax 155° –0,5.

По данным очковой коррекции рассчитана дополнительная ИОЛ.

Имплантирована ИОЛ Sulcoflex Toric [SE –1,5 Sph –3,0 Cyl +3,0] ax 65°.

На рисунках 5 и 6 представлена биомикроскопическая картина бифакии с использованием торической ИОЛ Sulcoflex.

Через 2 недели после операции — ARK: sph 0,0, cyl –0,25 D ax 119°.

Vis OS б/к — 0,6, что соответствует максимально возможной остроте зрения, учитывая данные РОЗ (0,63).

Во всех 15 случаях в послеоперационном периоде не было зарегистрировано долгосрочных эпизодов офтальмогипертензии критичного уровня. Случаев возникновения интралентальных помутнений, иридоциклитов и ротационной нестабильности также не было зафиксировано.



Рис. 4. Биомикроскопия после "Duet" имплантации

Fig. 4. Biomicroscopy after Duet implantation

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод двухэтапной имплантации ИОЛ позволяет достичь целевой рефракции в сложных рефракционных ситуациях практически с гарантированной точностью. Методика расчета и технологии удаленного ресурса для его проведения обеспечивают

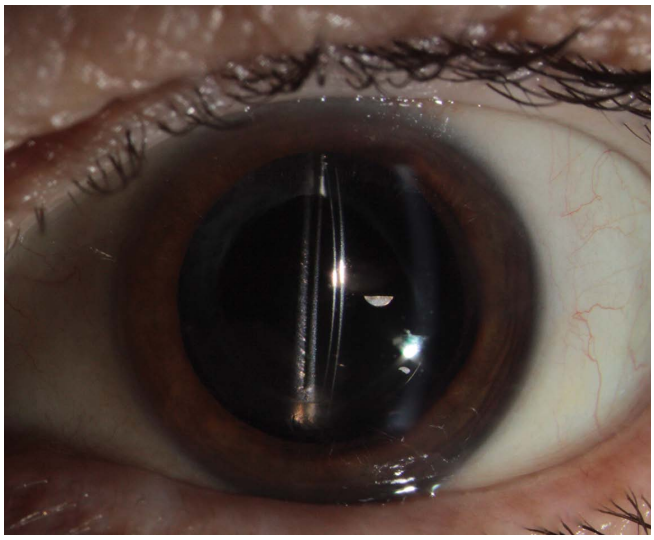


Рис. 5. Фото глаза пациентки С., оптический срез

Fig. 5. Eye photo of patient S., optical slit

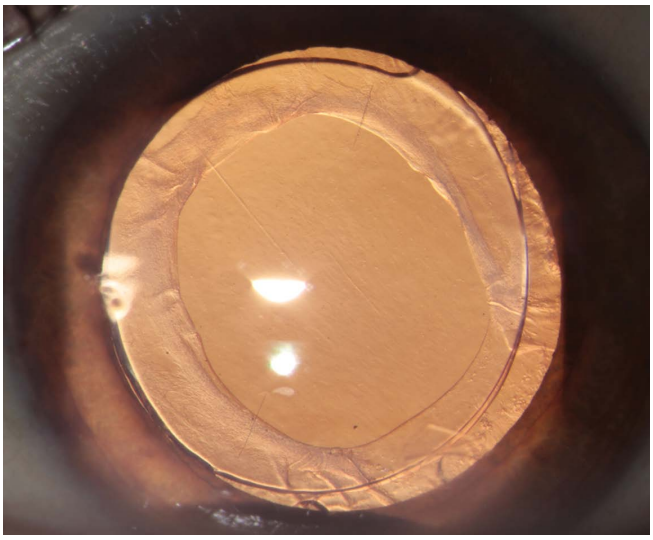


Рис. 6. Фото глаза пациентки С., проходящий свет

Fig. 6. Eye photo of patient S., general light

хорошую предсказуемость рефракционного результата. Данная технология значительно расширяет показания к интраокулярной коррекции с помощью торических и мультифокальных ИОЛ, а также пределы коррекции астигматизма высокой степени. Имплантация дополнительной ИОЛ в глаза, технически сложная с точки зрения хирургии и рефракции, показала высокую эффективность и безопасность.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kahraman G., Amon M. New supplementary intraocular lens for refractive enhancement in pseudophakic patients. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(7):1090–1094. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.12.045
2. Amon M. A New Way to Treat Pediatric Cataracts. *J Cataract Refract Surg Today Europe.* 2010;2:32–33. URL: https://rayner.com/wp-content/uploads/2019/04/228.-A-New-Way-to-Treat-Pediatric-Cataracts-CRSTE-2010.pdf
3. Claoue C., Amon M., Korber N., Daniel R., Smith R. Sulcoflex pseudophakic supplementary IOLs. *Supplement to J Cataract Refract Surg.* 2009;11:2–11.
4. Falzon K., Stewart O. Correction of undesirable pseudophakic refractive error with the Sulcoflex intraocular lens. *J Refract Surg.* 2012;28(9):614–619. DOI: 10.3928/1081597X-20120809-01
5. Khan M.I., Muhtaseb M. Performance of the Sulcoflex piggyback intraocular lens in pseudophakic patients. *J Refract Surg.* 2011;27(9):693–696. DOI: 10.3928/1081597X-20110512-018
6. Бикбов М.М., Бикбулатова А.А., Маннанова Р.Ф. Имплантация псевдофакичной добавочной ИОЛ Rayner Sulcoflex в коррекции остаточной аметропии у детей и подростков. *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2011;11(4):22–25. [Bikbov M.M., Bikbulatova A.A., Mannanova R.F. Pseudophakic supplementary IOL Rayner sulcoflex implantation for residual ametropia correction in children and adolescents. Cataract and Refractive Surgery = *Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija.* 2011;11(4):22–25 (In Russ.)].
7. Лаптев Б.В., Шиловских О.В., Фечин О.Б. Первый опыт коррекции сложных видов послеоперационной аметропии методом имплантации дополнительной псевдофакичной интраокулярной линзы. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2016;61(3):68–69. [Laptev B.V., Shilovskih O.V., Fechin O.B. The first experience of the correction of complex forms of postsurgery ametropia by implantation of additional pseudophakic intraocular lens. Pacific Medical Journal = *Tihookeanskij medicinskij zhurnal.* 2016;61(3):68–69 (In Russ.)]. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.3.68-69
8. Фабрикантов О.Л., Иволгина И.В. Коррекции в нестандартных ситуациях сложных видов постоперационной аметропии. Имплантация добавочной псевдофакичной ИОЛ. *Вестник Тамбовского университета.* 2017;22(4):739–744. [Fabrikantov O.L., Ivolgina I.V. The complicated postoperative ametropia correction in challenging situations. Supplementary pseudophakic IOL implantation. Tambov University Reports = *Vestnik Tambovskogo Universiteta.* 2017;22(4):739–744 (In Russ.)]. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-4-739-744
9. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Гурмизов Е.П., Цыганков А.Ю. Результаты имплантации добавочной псевдофакичной торической сулькусной интраокулярной линзы для коррекции остаточной аметропии после факоэмульсификации катаракты. *Медицинский альманах.* 2018;2(53):68–71. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Gurmizov E.P., Tsygankov A.Yu. Results of implantation of ad- ditional pseudophakic toric sulcus intraocular lens for the correction of residual ametropia after phacoemulsification of cataract. Medical Almanac = *Medicinskij al'manah.* 2018;2(53):68–71 (In Russ.)]. DOI: 10.21145/2499-9954-2018-2-68-70
10. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Гурмизов Е.П., Баталина Л.В. Коррекция остаточной аметропии после факоэмульсификации катаракты. Часть 2. Интраокулярные подходы. *Офтальмология.* 2017;14(2):106–112. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu., Gurmizov E.P., Batalina L.V. Management of residual refractive error after cataract phacoemulsification. Part 2. Intraocular approaches. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologija.* 2017;14(2):106–112 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-2-106-112
11. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Коновалов М.Е., Гурмизов Е.П., Зубенко О.Ю., Цыганков А.Ю. Коррекция роговичного астигматизма высокой степени в ходе хирургического лечения катаракты. *Офтальмология.* 2018;15(4):405–410. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Konovalov M.E., Gurmizov E.P., Zubenko O.Yu., Tsygankov A.Yu. Correction of High Corneal Astigmatism during Cataract Surgery. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologija.* 2018;15(4):405–410 (In Russ.)]. DOI:10.18008/1816-5095-2018-4-405-410
12. Хрипун К.В., Рахманов В.В., Рамазанова А.М. Ошибки при имплантации добавочных торических ИОЛ (Sulcoflex Toric, Rayner). *Офтальмологические ведомости.* 2015;8(1):12–17. [Hripun K.V., Rahmanov V.V., Ramazanova A.M. Errors in supplementary toric IOL implantation (Sulcoflex Toric, Rayner). Ophthalmology journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2015;8(1):12–17 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Касьянов Александр Анатольевич
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
Россолимо ул., 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-0193-2216

ABOUT THE AUTHOR

Research Institute of Eye Diseases Sciences
Kasyanov Alexander A.
MD, senior research officer
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-0193-2216

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-422-426

поступила 03.04.20
was received 03.04.20

Наш опыт применения полимерного микрошунта отечественного производства в хирургии рефрактерной глаукомы





О.А. Колпакова[1] О.Л. Фабрикантов[1,2]

[1] Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», Медицинский институт
ул. Советская, 93, Тамбов, 392000, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):422–426**

Цель исследования: провести анализ результатов имплантации полимерного микрошунта отечественного производства в хирургическом лечении рефрактерной глаукомы и показать его эффективность и безопасность. **Пациенты и методы.** Были проанализированы результаты лечения 90 пациентов (90 глаз) с рефрактерной глаукомой. Пациенты были разделены на две группы: основную и группу сравнения. Пациентам основной группы (44 глаза) был имплантирован полимерный микрошунт отечественного производства «Репер-НН», пациентам из группы сравнения (46 глаз) — шунт Ex-PRESS. Контроль в послеоперационном периоде осуществляли с помощью визометрии, тонометрии по Маклакову, компьютерной периметрии. Исследования были проведены до операции, при выписке пациента после операции, через 1, 6 и более месяцев после операции. **Результаты.** При имплантации микрошунта отечественного производства в послеоперационном периоде было достигнуто достоверное снижение офтальмотонуса по сравнению с дооперационным уровнем. Полученные результаты сравнимы с результатами имплантации шунта Ex-PRESS по эффективности и безопасности. Простота имплантации и особенности конструкции полимерного микрошунта отечественного производства обеспечили достаточную эффективность и безопасность в хирургии рефрактерной глаукомы и позволяют рекомендовать дальнейшее его использование в клинической практике. **Заключение.** Применение микрошунта «Репер-НН» является эффективным и безопасным методом лечения рефрактерной глаукомы. Использование данного вида шунта может являться методом выбора как при первичном, так и при повторном хирургическом вмешательстве у пациентов с рефрактерной глаукомой. Меньшая стоимость микрошунта «Репер-НН» по сравнению с зарубежным аналогом позволяет сделать эту операцию более доступной для пациентов с рефрактерной глаукомой.

Ключевые слова: рефрактерная глаукома, открытоугольная глаукома, полимерный микрошунт, шунт Ex-PRESS, тонометрия, внутриглазное давление, хирургия глаукомы

Для цитирования: Колпакова О.А., Фабрикантов. О.Л. Наш опыт применения полимерного микрошунта отечественного производства в хирургии рефрактерной глаукомы. *Офтальмология.* 2021;18(3):422–426. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-422-426

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Our Experience in Applying the National Polymer Microshunt in Refractory Glaucoma Surgery

O.A. Kolpakova[1], O.L. Fabrikantov[1,2]

[1] Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

[2] Tambov State University named after G.R. Derzhavin
Sovetskaya str., 93, Tambov, 392000, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):422–426**

Purpose. To analyze the outcomes of the national polymer microshunt implantation in refractory glaucoma surgery and to show its efficacy and safety. **Patients and methods**. We analyzed the results of treatment of 90 patients (90 eyes) with refractory glaucoma. All patients were divided into two groups: main group and comparison group. The patients in the main group (44 eyes) were implanted with the national polymer microshunt (Reper-NN). The patients in the comparison group (46 eyes) were implanted with Ex-PRESS. Control criteria in the postoperative period included visometry, tonometry by Maklakov, computed perimetry. The examinations were performed preoperatively, at discharge, in a month, in six months and later postoperatively. **Results.** When implanting the national polymer microshunt we reached the significant decrease in the intraocular pressure in the postoperative period in comparison with the preoperative level. The implantation outcomes of the national polymer microshunt and Ex-PRESS were comparable in efficacy and safety. The easy implantation and special construction of the national polymer microshunt provided with the sufficient efficacy and safety in refractory glaucoma surgery and allowed recommending its further application in the clinical practice. **Conclusion.** The use of Reper-NN microshunt is effective and safe method of treating refractory glaucoma. The implantation of this shunt may be the method of choice both in primary and secondary refractory glaucoma surgery. The least price of Reper-NN microshunt in comparison with the foreign analogue allows this surgery to be more available for patients with refractory glaucoma.

Keywords: refractory glaucoma, open-angle glaucoma, polymer microshunt, Ex-PRESS shunt, tonometry, intraocular pressure, glaucoma surgery

For citation: Kolpakova O.A., Fabrikantov O.L. Our Experience in Applying the National Polymer Microshunt in Refractory Glaucoma Surgery. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):422–426. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-422-426

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Нормализация уровня внутриглазного давления и достижение целевого уровня офтальмотонуса являются основным условием для стабилизации глаукомного процесса и первым шагом в лечении глаукомы. В начальной стадии заболевания консервативное лечение оказывается высоко эффективным, но лишь до определенного момента. К более выраженному гипотензивному эффекту, особенно в более продвинутых стадиях глаукомы, приводит хирургическое лечение. Поиски многих хирургов в отношении повышения эффективности антиглаукомных операций сводятся в основном к различным способам поддержания интрасклерального пространства [1]. В последние годы появление новых технологий вызвало всплеск интереса к разработке и внедрению различных видов дренажных устройств [2, 3].

Особое предпочтение в применении дренажей отдается при хирургическом лечении рефрактерной глаукомы. Рефрактерная глаукома, как известно, характеризуется упорным клиническим течением, проявляющимся в частых рецидивах повышения уровня внутриглазного давления, снижением функциональных показателей зрительной системы. Это обусловлено фиброзным перерождением и облитерацией созданных путей оттока внутриглазной жидкости, а также грубыми изменениями в углу передней камеры и в дренажной системе глаза после предыдущих хирургических вмешательств. Операции дренирующего типа с применением трубчатых эксплантодренажей обеспечивают отток водянистой влаги из передней камеры под конъюнктиву, что способствует нормализации офтальмотонуса [4–6].

Многие авторы считают дренажную хирургию при рефрактерной глаукоме операцией выбора, позволяющей добиться стойкой нормализации офтальмотонуса. Дренажные устройства отличаются простым способом имплантации, минимальным риском травматизации радужки, способностью поддержания интрасклерального пространства [7]. Дренажи разрабатывались с целью повышения эффективности хирургического лечения рефрактерной глаукомы. Это достигается путем снижения избыточного рубцевания в фильтрационной зоне и создания одного или нескольких путей резорбции внутриглазной жидкости (ВГЖ). По мнению ряда авторов, процент успеха дренажной хирургии варьирует от 20 до 75 % [8–10].

Цель исследования — провести анализ результатов имплантации полимерного микрошунта «Репер-НН» в хирургическом лечении рефрактерной глаукомы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования были проанализированы результаты лечения 90 пациентов (90 глаз) с рефрактерной глаукомой. Все пациенты были разделены на две группы.

Основную группу составили 44 пациента (44 глаза), которым был имплантирован полимерный микрошунт «Репер-НН». Из них 18 пациентов не были ранее оперированы по поводу глаукомы, 26 пациентам были ранее проведены антиглаукомные операции без использования дренажей. Средний возраст пациентов основной группы составил 69,45 ± 8,68 года, средний уровень внутриглазного давления (Ро) в основной группе перед операцией — 26,6 ± 4,95 мм рт. ст. При исследовании полей зрения до операции периметрический индекс соответствовал стадиям глаукомы: от –6,96 до –31,23.

Группу сравнения составили 46 пациентов (46 глаз), которым был имплантирован шунт Ex-PRESS. Все пациенты были ранее оперированы по поводу глаукомы. Средний возраст составил 63,81 ± 9,68 года (различия не значимые, $Z = 1{,}16$, $p > 0{,}05$), средний уровень внутриглазного давления (Ро) — 24,28 ± 5,12 (различия не значимые $Z = 1{,}48$, $p > 0{,}05$). При оценке полей зрения до операции периметрический индекс составлял от –9,26 до 30, 23.

Полимерный микрошунт «Репер-НН» представляет собой устройство квадратного сечения длиной 2,5 мм, диаметром 0,5 мм. Имеется внутренний канал круглого сечения диаметром 0,2 мм, а также два боковых антиблокировочных отверстия диаметром 0,15 мм. Проксимальная часть микрошунта имеет на дистальном конце угол среза 45° для введения в переднюю камеру, он располагается под поверхностным склеральным лоскутом, также есть пластина, препятствующая его смещению внутрь. Прямоугольный профиль микрошунта исключает его ротацию вокруг своей оси. За счет низкого удельного веса полимерного материала не происходит образования пролежней и прорезывания микрошунта. Наличие боковых антиблокировочных отверстий препятствует окклюзии просвета канала и способствует стабильному поддержанию уровня офтальмотонуса без резких перепадов.

Всем пациентам проводили следующие исследования: визометрию, тонометрию по Маклакову (для определения Ро использовали переводную линейку для тонометра Маклакова массой 10 г в истинное внутриглазное давление Ро мм рт. ст.), периметрию с помощью периметра Humphrey Field Analyzer по программе 30.2, биомикроскопию, офтальмоскопию и гониоскопию. Все пациенты использовали местные гипотензивные препараты как монотерапию или их комбинации: бета-блокаторы, ингибиторы карбангидразы, аналоги простагландинов. Показанием к операции служило отсутствие нормализации офтальмотонуса на максимальном гипотензивном режиме, а также после ранее проведенной антиглаукомной операции. Необходимым условием для имплантации микрошунта «Репер-НН» является наличие широкого профиля угла передней камеры (не менее 43–45°). Профиль угла передней камеры у всех исследуемых пациентов оценивали как среднеширокий и широкий.

ТЕХНИКА ОПЕРАЦИИ ИМПЛАНТАЦИИ ПОЛИМЕРНОГО МИКРОШУНТА «РЕПЕР-НН»

После анестезии и обработки операционного поля проводили разрез конъюнктивы в верхнем сегменте длиной 4 мм в 3 мм от лимба с отсепаровкой конъюнктивы до лимба. После гемостаза формировали поверхностный склеральный лоскут размером 4×4 мм на ½ толщины склеры основанием у лимба. Далее выполняли парацентез иглой 23G в зоне хирургического лимба под склеральным лоскутом. Пинцетом имплантировали полимерный микрошунт «Репер-НН» в просвет угла передней камеры глаза. Фиксация микрошунта осуществлялась за счет пластины на проксимальном конце микрошунта, которая располагалась под склеральным лоскутом. Склеральный лоскут фиксировали 4 узловыми швами к склере. Степень фильтрации контролировалась степенью натяжения склерального лоскута. На конъюнктиву накладывали непрерывный шов и под нее вводили раствор антибиотика.

Имплантацию шунта Ex-PRESS в группе сравнения проводили по стандартной технологии.

Статистическая обработка экспериментальных данных была проведена с помощью пакета программ Statistica 10.0 (Dell Inc., США). Поскольку распределение большинства признаков отличалось от нормального (по критерию Шапиро — Уилка), статистическую значимость различий оценивали с использованием непараметрических критериев Манна — Уитни и Вилкоксона. Различия принимали достоверными при уровне значимости $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты операции оценивали по данным тонометрии по Маклакову, остроте зрения без коррекции и с максимальной коррекцией, данным компьютерной периметрии, наличию и выраженности осложнений.

Для выявления цилиохориоидальной отслойки всем пациентам после операции на 2–3-и сутки проводили ультразвуковое В-сканирование.

У всех пациентов после операции отмечалось достоверное снижение уровня внутриглазного давления (табл. 1).

Все пациенты были выписаны после операции без назначения дополнительной гипотензивной терапии.

Через один месяц после операции у 10 пациентов основной группы (22,72 %) было отмечено повышение уровня ВГД, что потребовало дополнительного назначения местной гипотензивной терапии. Все эти пациенты имели далекозашедшую стадию глаукомы.

При обследовании через 6 и более месяцев 16 пациентов (36,36 %) основной группы использовали дополнительную гипотензивную терапию. У остальных пациентов с развитой стадией глаукомы (63,64 %) уровень офтальмотонуса оставался в пределах нормы без назначения гипотензивных капель.

Таблица 1. Уровень ВГД (Ро мм рт. ст.) у пациентов до и в разные сроки после операции

Table 1. The level of IOP (P_0 mm Hg) preoperatively and after surgery

ВГД Ро мм рт. ст. IOP mm Hg	До операции Preoperative	При выписке At discharge	Через 1 мес. после операции In 1 month after surgery	Через 6 и > мес. после операции In 6 months and later after surgery
Основная группа Main group	26,63 ± 4,95	10,92 ± 3,65 $Z = 4,12, p \le 0,001$	15,61 ± 6,23 $Z = 3,83, p \le 0,001$	13,0 ± 4,98 $Z = 3,34, p \le 0,001$
Группа сравнения Comparison group	27,48 ± 5,0	11,98 ± 5,45 $Z = 3,36, p \le 0,002$	15,96 ± 4,86 $Z = 2,97, p \le 0,018$	14,64 ± 6,76 $Z = 3,12, p \le 0,018$

Таблица 2. Острота зрения у пациентов до операции и в различные сроки после операции

Table 2. Visual acuity preoperatively and after surgery

Максимально корригированная острота зрения Best corrected visual acuity	До операции Preoperative	При выписке At discharge	Через 1 мес после операции In 1 month after surgery	Через 6 и > мес. после операции In 6 months and later after surgery
Основная группа Main group	0,36 ± 0,29	0,32 ± 0,28 $Z = 3,12, p \le 0,01$	0,33 ± 0,23 $Z = 3,03, p \le 0,05$	0,38 ± 0,28 $Z = 2,18, p \le 0,05$
Группа сравнения Comparison group	0,28 ± 0,21	0,20 ± 0,23 $Z = 3,09, p \le 0,01$	0,26 ± 0,36 $Z = 2,68, p \le 0,05$	0,28 ± 0,34 $Z = 2,18, p \le 0,05$

В группе сравнения 20 пациентам (43,48 %) через 1 месяц после операции было необходимо применение дополнительной гипотензивной терапии. Через 6 и более месяцев 24 пациента (52,17 %) использовали гипотензивные капли.

Значимых различий МКОЗ не наблюдалось на протяжении всего периода наблюдения (табл. 2).

В течение первого месяца после операции отмечалось некоторое снижение МКОЗ у пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы. Однако в отдаленном периоде после операции значимых различий МКОЗ не отмечалось у пациентов обеих групп.

При проведении компьютерной периметрии у пациентов через 6 месяцев после операции периметрический индекс соответствовал той же стадии глаукомы, что и до операции.

Из осложнений в основной группе в 26 случаях (59 %) наблюдалась ЦХО, в 4 случаях (9 %) потребовалось дополнительное хирургическое вмешательство (задняя трепанация склеры).

В 1 случае отмечалось стойкая рецидивирующая ЦХО у пациентки с далекозашедшей стадией глаукомы. Однако при низких зрительных функциях на данном глазу как до операции, так и после (0,03 н/к) пациентка не предъявляла жалоб на снижение зрения. Значимых геморрагических осложнений выявлено не было.

В группе сравнения — в 28 (60 %) случаях отмечалась плоская ЦХО, которая была купирована консервативно. Значимых геморрагических осложнений не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование полимерного микрошунта «Репер-НН» в хирургии рефрактерной глаукомы позволило добиться достоверного снижения офтальмотонуса по сравнению с дооперационным уровнем. Результаты имплантации полимерного микрошунта «Репер-НН» сравнимы с результатами, полученными при имплантации шунта Ex-PRESS. Несколько больший процент осложнений в виде ЦХО можно объяснить большим диаметром отверстия внутреннего канала и соответственно большей фильтрацией ВГЖ в раннем послеоперационном периоде у пациентов основной группы. Простота имплантации и особенности конструкции полимерного микрошунта отечественного производства обеспечили достаточную эффективность и безопасность в хирургии рефрактерной глаукомы и позволяют рекомендовать его дальнейшее использование в клинической практике. Более стабильные результаты и меньший процент осложнений были получены у пациентов с развитой стадией глаукомы по сравнению с далекозашедшей. Использование полимерного микрошунта «Репер-НН» эффективно и безопасно как у ранее оперированных по поводу глаукомы пациентов, так и у не оперированных больных. Этот шунт также является более доступным ввиду своей более низкой стоимости по сравнению с шунтом Ex-PRESS.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Колпакова О.А., Фабрикантов О.Л. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Колпакова О.А. — написание текста, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Попова Е.В., Фабрикантов О.Л. Отдаленные результаты хирургии глаукомы. Вестник *Волгоградского государственного медицинского университета* 2018;68(4):33–36. [Popova E.V., Fabrikantov O.L. The remote outcomes of glaucoma surgery. Journal Volgograd State Medical University = *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2018;68(4):33–36 (In Russ.)].
2. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С. Принципы лечения начальной стадии глаукомы: хирургия против терапии. *Военно-медицинский журнал*. 2011;5:28–35. [Kuroedov A.V., Brezhnev A.Yu., Aleksandrov A.S. Principles of treatment of earlystage glaucoma: surgery vs. therapy (Review of Literature). Military Medical Journal = *Voenno-medicinskiy zhurnal*. 2011;5:28–35 (In Russ.)].
3. Киселева О.А., Филиппова О.М., Бессмертный А.М. Мини-шунт Ex-PRESS — новые возможности микроинвазивной хирургии глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2010;4:19–24. [Kiseleva O.A., Filippova O.M., Bessmertnyi A.M. Mini-shunt Ex-PRESS — a new potentials of microinvasive glaucoma surgery. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2010;4:19–24 (In Russ.)].

4. Науменко В.В., Балашевич Л.И., Качурин А.Э. Применение отечественного лейкосапфирового эксплантодренажа в гипотензивной хирургии у больных с рефрактерными формами открытоугольной глаукомы. *Вестник ОГУ*. 2012;148(12):144–147. [Naumenko V.V., Balashevich L.I., Kachurin A.E. The use of do,estic synthetic sapphire explanting drainage in hypotensive surgery of patients with refractory open-angle glaucoma. Annals of Orenburg State University = *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012;148(12):144–147 (In Russ.)].
5. Тахчиди Х.П., Чеглаков В.Ю. Дренажи в хирургии рефрактерной глаукомы. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2009;9(3):11–16. [Takhchidi Kh.P., Cheglakov V.Yu. Refractory glaucoma drainage devices. Review. Refractive surgery and ophthalmology = *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya*. 2009;9(3):11–16 (In Russ.)].
6. Прокофьева М.И. Современные хирургические подходы к лечению рефрактерной глаукомы. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2010;11(3):104–108. [Prokof'eva M.I. Modern surgical approaches to refractory glaucoma treatment. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2010;11(3):104–108 (In Russ.)].
7. Шарапов И.Ю., Фабрикантов О.Л., Николашин С.И. Хирургия рефрактерной глаукомы — показания, осложнения, исходы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;(4):254–257. [Sharapov I.Yu., Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I. Refractory glaucoma surgery — indications, complications, outcomes. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2016;(4):254–257 (In Russ.)].
8. Хорошилова-Маслова И.П., Ганковская Л.В., Андреева Л.Д. Экспериментальное изучение ингибирующего действия комплекса цитокинов на заживление раны после фильтрующей операции при глаукоме. Гистопатологические и иммунохимические находки. *Вестник офтальмологии*. 2000;116(1):5–8. [Khoroshilova-Maslova I.P., Gankovskaya L.V., Andreeva L.D. Experimental study of inhibitory effect of natural cytokine complex on wound healing after glaucoma filtering operations: histopathological and immunohistochemical findings. Annals of ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2000;116(1):5–8 (In Russ.)].
9. Чеглаков В.Ю., Чеглакова Ю.А. Сравнение эффективности модификации непроникающей глубокой склерэктомии с имплантацией нового барьерного дренажа из гидрогеля у пациентов с рефрактерной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2011;10(3):40–45. [Cheglakov V.Yu., Cheglakova Yu.A. Comparison long-term results of modified nonpenetration deep sclerectomy with new gydrogel implant in refractory glaucoma. National journal of glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2011;10(3):40–45 (In Russ.)].
10. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Коломейцев М.Н. Базовые характеристики антиглаукоматозных дренажей. *Офтальмохирургия*. 2017;4:80–86. [Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Kolomeitsev M.N. Basic characteristics of antiglaucomatous drainages. Ophthalmosurgery = *Oftal'mokhirurgiya*. 2017;4:80–86 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Колпакова Оксана Анатольевна
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
Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина
Фабрикантов Олег Львович
доктор медицинских наук, директор, заведующий кафедрой
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация
ул. Советская, 93, Тамбов, 392000, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Kolpakova Oxana A.
ophthalmologist
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Tambov State University named after G.R. Derzhavin
Fabrikantov Oleg L.
director, MD, head of Ophthalmological department
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation
Sovetskaya str., 93, Tambov, 392000, Russian Federation

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

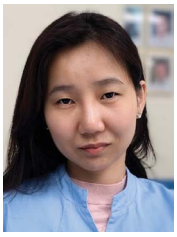
Минимальные дисфотопсические эффекты

По всем вопросам обращайтесь на **marketing@reper.ru**

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-427-432

поступила 10.04.20
was received 10.04.20

Изучение состояния интерфейса «интраокулярная линза — задняя капсула хрусталика» в зависимости от размеров капсулорексиса при факоэмульсификации возрастной катаракты






Лина Бай[1] О.В. Коленко[1,2] А.В. Егорова[1] А.В. Васильев[1]

[1] Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация

[2] КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края
ул. Краснодарская, 9, Хабаровск, 680000, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):427–432**

Цель: изучить состояние интерфейса «интраокулярная линза (ИОЛ) — задняя капсула хрусталика (ЗКХ)» в зависимости от диаметра капсулорексиса при факоэмульсификации возрастной катаракты. **Пациенты и методы.** Было обследовано 227 пациентов (227 глаз) после факоэмульсификации возрастной катаракты с помощью фемтосекундного лазера LenSx (Alcon, США). В исследование не включали пациентов с помутнениями роговицы, признаками осевого смещения хрусталика, с иридо- и факодонезом, глаукомой, длиной глаза менее 22 и более 26 мм. В зависимости от диаметра капсулорексиса были сформированы 3 группы: 1-я группа — 76 глаз с диаметром капсулорексиса 5,5 мм; 2-я группа — 73 глаза с диаметром 5,0 мм; 3-я группа — 78 глаз с диаметром 4,5 мм. Исследовали тип интерфейса «ИОЛ — ЗКХ», максимальную величину диастаза ЗКХ и максимальную глубину ее складок с помощью оптического когерентного томографа RTVue-100 (Optovue, США) в первые сутки после операции. **Результаты.** Максимальное число глаз с отсутствием контакта ИОЛ с ЗКХ было отмечено в 3-й группе (62,8 %), наибольшее количество глаз с полным контактом ИОЛ с ЗКХ (63,2 %) — в 1-й группе. Минимальная средняя глубина складок ЗКХ (111,1 ± 32,7 мкм) отмечена в 1-й группе, а максимальная (165 ± 75,4 мкм) — во 2-й группе. **Заключение.** Проведенный анализ показал, что тип интерфейса «ИОЛ — ЗКХ» в первые сутки после факоэмульсификации возрастной катаракты зависит от диаметра капсулорексиса. Наибольшее число глаз (64,6 %) с наличием полного контакта ИОЛ с ЗКХ отмечалось в группе пациентов с величиной капсулорексиса 5,5 мм, а наименьшее (6,4 %) — в глазах с диаметром капсулорексиса 4,5 мм. Предположительно основной причиной отсутствия или неполного контакта ИОЛ с ЗКХ является наличие вискоэластика между ними. Деформация ЗКХ в виде складок не имеет прямой зависимости от диаметра капсулорексиса и, очевидно, обусловлена неравномерным натяжением капсульного мешка гаптическими элементами ИОЛ.

Ключевые слова: возрастная катаракта, факоэмульсификация, диаметр капсулорексиса, интерфейс, ИОЛ, задняя капсула хрусталика

Для цитирования: Бай Лина, Коленко О.В., Егорова А.В., Васильев А.В. Изучение состояния интерфейса «интраокулярная линза — задняя капсула хрусталика» в зависимости от размеров капсулорексиса при факоэмульсификации возрастной катаракты. *Офтальмология.* 2021;18(3):427–432. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-427-432

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Study of State of Interface "Intraocular Lens — Posterior Capsule" Depending on Size of Capsulorhexis in Senile Cataract Phacoemulsification

Lina Bai[1], O.V. Kolenko[1,2], A.V. Egorova[1], A.V. Vasiliev[1]

[1] Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation

[2] Postgraduate Institute for Public Health Workers
Krasnodarskaya str., 9, Khabarovsk, 680000, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):427–432**

Purpose. To study the state of interface "intraocular lens (IOL) — posterior capsule (PC)" depending on diameter of capsulorhexis in phacoemulsification of senile cataract. **Patients and methods.** 227 patients (227 eyes) were examined after phacoemulsification of senile cataract at LenSx femtosecond laser (Alcon, USA). The study did not include patients with corneal opacities, signs of axial displacement of lens, with irido- and phacodonesis, glaucoma, axial length less than 22 mm and more than 26 mm. Depending on diameter of performed capsulorhexis, we formed 3 groups: 1st group — 76 eyes with diameter capsulorexis 5.5 mm; 2nd group — 73 eyes with 5.0 mm; 3rd group — 78 eyes with 4.5 mm. We studied type of interface "IOL — PC", the maximum value of PC diastasis and the maximum depth of its folds using an RTVue-100 Optical Coherence Tomography (Optovue, USA) on the first day after the operation. **Results.** The maximum number of eyes with absence of contact between IOL and PC was noted in the 3rd group (62.8 %), the largest number of eyes with full contact between IOL and PC (63.2 %) was in the 1st group. The minimum average depth of the PC folds (111.1 ± 32.7 μm) was noted in the 1st group, and the maximum (165 ± 75.4 μm) — in the 2nd group. **Conclusion.** The analysis showed that type of interface "IOL — PC" in the first day after phacoemulsification of senile cataract depends on diameter of capsulorhexis. The largest number of eyes (64.6 %) with full contact between IOL and PC was observed in the group of patients with capsulorhexis 5.5 mm, and the smallest (6.4 %) — in eyes with diameter capsulorexis 4.5 mm. Presumably, the main reason for the absence or incomplete contact between IOL and PC is the presence of viscous dispersive between them. The deformation of PC in the form of folds does not directly depend on diameter of capsulorhexis and, obviously, is due to the uneven tension of the capsular bag by the IOL haptics.

Keywords: senile cataract, phacoemulsification, capsulorhexis diameter, interface, intraocular lens, posterior capsule

For citation: Lina Bai, Kolenko O.V., Egorova A.V., Vasiliev A.V. Study of State of Interface "Intraocular Lens — Posterior Capsule" Depending on Size of Capsulorhexis in Senile Cataract Phacoemulsification. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):427–432. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-427-432

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время одной из изучаемых проблем в хирургии катаракты является формирование оптимального взаимоотношения (интерфейса) интраокулярной линзы (ИОЛ) с задней капсулой хрусталика (ЗКХ) [1–12]. Проведенные исследования показывают, что при отсутствии полного контакта ИОЛ с ЗКХ риск возникновения вторичной катаракты через 1 год после факоэмульсификации (ФЭ) возрастной катаракты (ВК) в три раза выше, чем в глазах с оптимальным интерфейсом «ИОЛ — ЗКХ» [1–4, 6, 13, 14]. Кроме того, диастаз ЗКХ и наличие ее складок приводят к деформации волнового фронта артифакичного глаза вследствие увеличения аберраций высшего порядка [15, 16].

Основными причинами неполного контакта ИОЛ с ЗКХ признаются наличие остатков вискоэластика (ВЭ) между ИОЛ и ЗКХ, особенно при малом диаметре капсулорексиса (ДК) вследствие ригидного зрачка и неравномерное натяжение капсулы гаптическими элементами ИОЛ при слабости зонулярной поддержки [1, 2]. Исследования интерфейса «ИОЛ — ЗКХ» в глазах с псевдоэксфолиативным синдромом, проведенные Е.В. Егоровой, достаточно убедительно подтверждают вышесказанное, поскольку результаты оптической когерентной томографии на 1–4-е сутки после ФЭ показали, что полного контакта ИОЛ с ЗКХ не было ни в одном случае [3].

Достаточно эффективным способом, обеспечивающим наиболее полное удаление вискоэластика из капсулы хрусталика и улучшающим контакт ИОЛ с ЗКХ, является разработанная нами методика пневмокомпрессии [1, 2]. Однако ее применение при слабости зонулярной поддержки хрусталика и ДК менее 5,5 мм нецелесообразно вследствие возможного увеличения разрывов волокон цинновой связки и отсутствия эффекта удаления ВЭ из-за блокирования воздухом отверстия капсулорексиса [2].

Другим методом, позволяющим провести эффективное удаление ВЭ из капсулы, является импульс-ирригация, однако при узком зрачке и малом ДК выполнение этой манипуляции может быть затруднено из-за высокого риска повреждения капсулы хрусталика вследствие их плохой визуализации в периферических отделах [17].

Цель исследования: изучить состояние интерфейса «ИОЛ — ЗКХ» в зависимости от диаметра капсулорексиса при факоэмульсификации возрастной катаракты.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 227 пациентов (227 глаз), оперированных по поводу начальной и незрелой ВК (по МКБ.10 — пресенильная и старческая). В исследовании участвовали 109 мужчин и 118 женщин в возрасте от 56 до 74 лет (в среднем 69,0 ± 4,1 года).

Во всех глазах первым этапом для унификации операционных параметров с помощью фемтосекундного лазера LenSx (Alcon, США) выполняли капсулорексис заданного диаметра (4,5–5,5 мм) в зависимости от ширины зрачка, фрагментацию ядра хрусталика и формировали основной (2,2 мм) и дополнительный (1,1 мм) разрез роговицы. Затем, используя факоэмульсификатор Infinity (Alcon, США), удаляли ядро хрусталика и кортикальные массы, после этого имплантировали ИОЛ, удаляли вискоэластик из капсульного мешка и передней камеры ирригационно-аспирационной системой и методом импульс-ирригации. Операцию заканчивали гидратацией краев роговичной раны и заполнением передней камеры BSS. Во всех случаях использовали вискоэластик DisCoVisc (Alcon, Бельгия).

В зависимости от диаметра капсулорексиса все пациенты были разделены на 3 группы наблюдения. В 76 глазах с мидриазом 6 мм и более, которые составили 1-ю группу наблюдения, величина ДК составляла 5,5 мм. В остальных глазах ДК был меньше ширины зрачка на 0,5–1 мм: в 73 глазах (2-я группа) он был равен 5,0 мм, в 78 глазах (3-я группа) — 4,5 мм. Во всех случаях имплантировали асферическую ИОЛ Hoya ISert 251 (Hoya Surgical Optics, Япония), которую ориентировали вертикально по линии перехода оптической в гаптическую часть.

Все пациенты после операции получали стандартное лечение в виде инстилляций 0,3 % раствора ципромеда 4 раза в день в течение 7 дней, 0,1 % раствора дексаметазона 3 раза в день в течение 1 месяца.

Перед операцией всем пациентам проводили стандартное обследование, которое включало в себя рефрактометрию, визометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию.

С помощью оптического когерентного томографа RTVue-100 (Optovue, США) с модулем для исследования переднего отрезка по протоколу Cornea Line и Cornea Cross Line в первые сутки после операции во всех глазах исследовали тип интерфейса (ТИ) «ИОЛ — ЗКХ», максимальную величину диастаза ЗКХ и максимальную глубину ее складок.

В соответствии с нашими предыдущими исследованиями [1] мы выделяли три типа интерфейса (ТИ): ТИ-1 характеризовался отсутствием контакта ИОЛ с ЗКХ (рис. 1), при ТИ-2 имел место неполный контакт ИОЛ с ЗКХ с наличием складок последней (рис. 2), при ТИ-3 был полный контакт ИОЛ с ЗКХ (рис. 3).

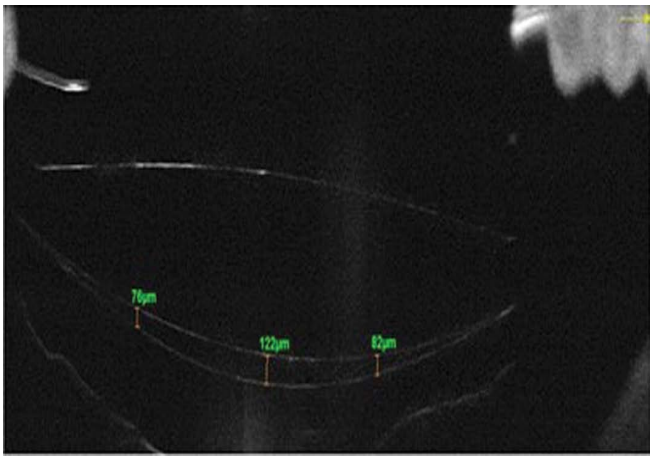


Рис. 1. Тип интерфейса-1 (отсутствие контакта ИОЛ с ЗКХ)

Fig. 1. Type of interface-1 (absence of contact between intraocular lens and posterior capsule)

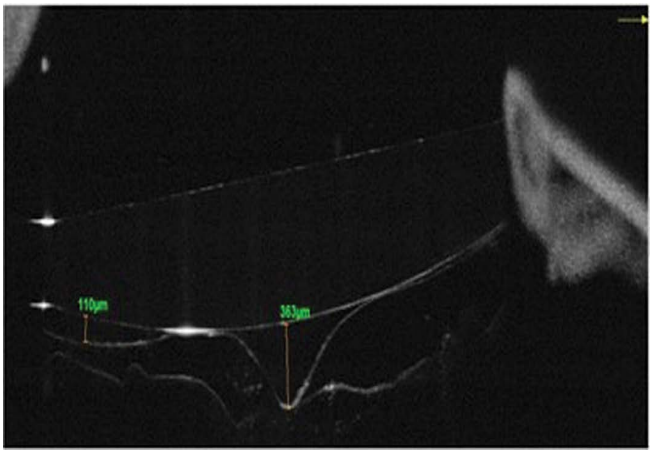


Рис. 2. Тип интерфейса-2 (неполный контакт ИОЛ с ЗКХ, складки ЗКХ)

Fig. 2. Type of interface-2 (incomplete contact between intraocular lens and posterior capsule, posterior capsule folds)

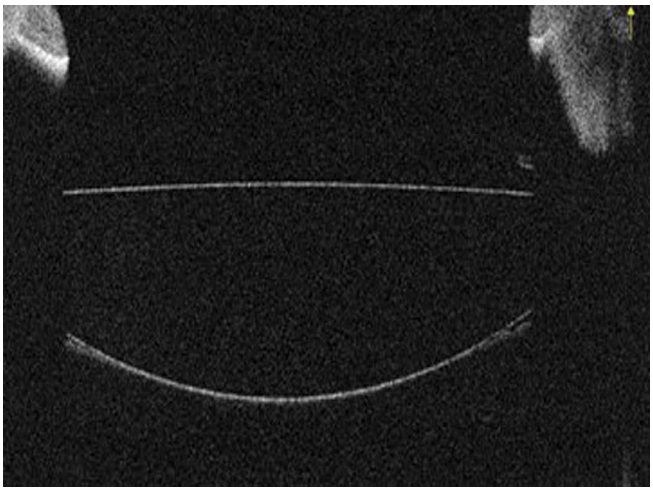


Рис. 3. Тип интерфейса-3 (полный контакт ИОЛ с ЗКХ)

Fig. 3. Type of interface-2 (full contact between intraocular lens and posterior capsule)

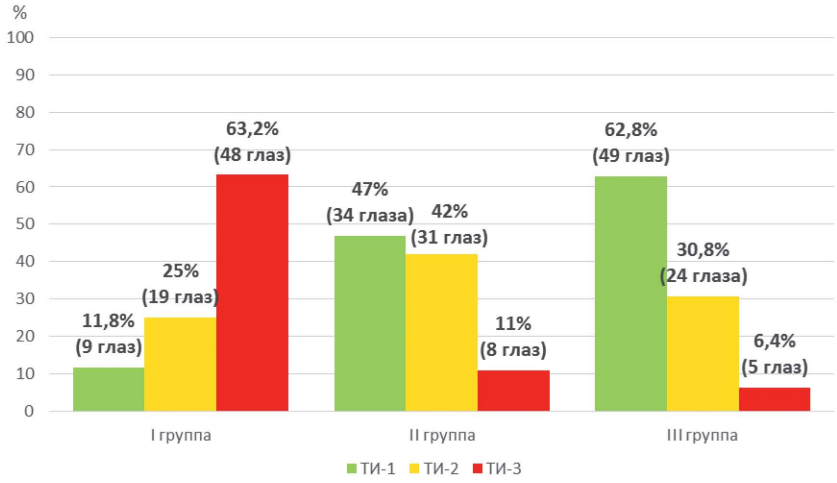


Рис. 4. Характеристика интерфейса «ИОЛ — ЗКХ» в исследуемых группах

Fig. 4. Interfaces "intraocular lens — posterior capsule" in studied groups

В исследование не включали пациентов с помутнениями роговицы, признаками осевого смещения хрусталика, с иридо- и факодонезом, глаукомой, длиной глаза менее 22 и более 26 мм.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. Проверку нормальности распределений осуществляли с использование критерия Шапиро — Уилка. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Множественные сравнения групп по количественным признакам производили с помощью однофакторного дисперсионного анализа, с последующими апостериорными тестами Тамхейна, а по качественным — с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Использовали поправки Холма — Бонферрони. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все операции прошли без осложнений, послеоперационный период протекал ареактивно.

Характеристика интерфейса «ИОЛ — ЗКХ» в исследуемых группах представлена на рисунке 4.

Из представленных на диаграмме данных следует, что максимальное число глаз с отсутствием контакта ИОЛ с ЗКХ было отмечено в 3-й группе. При этом глаз с ТИ-1 в 1-й группе было значимо меньше, а во 2-й и 3-й группе ($p < 0,05$) показатели частоты ТИ-1 не имели достоверных статистических различий ($p > 0,05$). В то же время наиболее часто полный контакт ИОЛ с ЗКХ (ТИ-3) наблюдался в 1-й группе ($p < 0,05$) при примерно сопоставимой частоте во 2-й и 3-й группах ($p > 0,05$). Количество глаз с ТИ-2 было максимальным во 2-й группе, а в 1-й и 3-й группах этот показатель не имел статистически значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$).

Метрические параметры различных ТИ представлены в таблице.

Анализ данных, представленных в таблице, свидетельствует, что показатели средней величины диастаза ЗКХ от ИОЛ при ТИ-1 имели существенные межгрупповые различия и были минимальны в глазах 1-й группы ($p < 0,05$), глубина складок ЗКХ при ТИ-2 оказалась минимальной в 1-й группе, а максимальной — во 2-й группе ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о зависимости состояния ЗКХ и ее взаимоотношений с задней поверхностью ИОЛ от ДК при ФЭ ВК. При малом ДК затруднены любые манипуляции внутри капсулы хрусталика, такие как удаление кортикальных масс и вискоэластика, наличие которых, как известно, в капсульном мешке способно вызывать послеоперационное воспаление, провоцировать быстрое развитие вторичной катаракты и капсульный блок [18–20]. Кроме того, наличие остаточного вискоэластика в капсуле хрусталика способно вызывать диастаз между ИОЛ и ЗКХ в артифакичном глазу и деформацию капсулы, что провоцирует изменения волнового фронта и снижение качества зрения [15, 16]. На наш взгляд, полное отсутствие контакта ЗКХ с ИОЛ при ТИ-1 обусловлено наличием достаточно большого количества вискоэластика в центральной зоне интерфейса «ИОЛ — ЗКХ», гидратация которого «отодвигает» капсулу от линзы, что фактически представляет собой относительный капсульный блок. Закономерно, что наибольшее количество глаз с ТИ-1 и максимальная величина диастаза ЗКХ от ИОЛ оказались в 3-й группе с минимальным ДК, в которой удаление вискоэластика наиболее затруднено. В то же время к формированию складок ЗКХ, вероятно, приводит неравномерное натяжение капсулы

Таблица. Метрические параметры различных типов интерфейса, $M \pm \sigma$ (min-max)

Table. Metric indexes of interface various types, $M \pm \sigma$ (min-max)

Параметры интерфейса «ИОЛ — ЗКХ» Indexes of interface :intraocular lens (IOL) — posterior capsule (PC)"	1-я группа 1st group	2-я группа 2nd group	3-я группа 3rd group
Величина диастаза ЗКХ от ИОЛ (ТИ-1), мкм / Diastasis of the PC from IOL (Type of interface-1), μm	85,8 ± 8,8 **/*** (75–101)	100,6 ± 15,6 */*** (76–131)	120,1 ± 17,9 */** (94–201)
Глубина складок ЗКХ (ТИ-2), мкм / The depth of the PC folds (Type of interface-2), μm	111,1 ± 32,7 *** (56–206)	141,7 ± 61,9 (58–301)	165 ± 75,4 * (95–363)

Примечание: * статистически значимые отличия от 1-й группы, ** статистически значимые отличия от 2-й группы, *** статистически значимые отличия от 3-й группы ($p < 0,05$).
Note: * statistically significant differences from the 1st group, ** statistically significant differences from the 2nd group, *** statistically significant differences from the 3rd group ($p < 0.05$).

хрусталика гаптическими элементами ИОЛ, в которых локализуются депозиты вискоэластика, объем которого влияет на глубину складок. Проведенное исследование выявило, что частота формирования ТИ-2 не имеет прямой зависимости от диаметра капсулорексиса, однако глубина складок ЗКХ зависит от эффективности удаления вискоэластика, поскольку этот исследуемый признак был минимальным в 1-й группе.

Несомненно, неадекватное взаимоотношение ИОЛ с ЗКХ, а также послеоперационная деформация последней требуют разработки эффективных методов профилактики указанных негативных состояний при факоэмульсификации возрастной катаракты.

ВЫВОДЫ

1. Проведенный анализ показал, что ТИ «ИОЛ — ЗКХ» в первые сутки после факоэмульсификации возрастной катаракты зависит от диаметра капсулорексиса.

2. Наибольшее число глаз (64,6 %) с наличием полного контакта ИОЛ с ЗКХ отмечалось в группе пациентов с величиной диаметра капсулорексиса 5,5 мм, а наименьшее (6,4 %) — в глазах с диаметром капсулорексиса 4,5 мм.

3. Предположительно основной причиной отсутствия или неполного контакта ИОЛ с ЗКХ является наличие вискоэластика между ними.

4. Деформация ЗКХ в виде складок не имеет прямой зависимости от диаметра капсулорексиса и обусловлена неравномерным натяжением капсульного мешка гаптическими элементами ИОЛ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Бай Лина — сбор и обработка материала, анализ результатов, написание текста;
Коленко О.В. — разработка концепции и дизайна статьи, утверждение версии для печати;
Егорова А.В. — анализ и интерпретация полученных данных, разработка концепции и дизайна статьи;
Васильев А.В. — разработка концепции и дизайна статьи, утверждение версии для печати.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бай Л., Васильев А.В., Егорова А.В. Клинико-функциональные результаты применения методики пневмокомпрессии при факоэмульсификации возрастной катаракты. *Офтальмохирургия.* 2019;1:6–10. [Bai L., Vasiliev A.V., Egorova A.V. Clinical and functional results of IOL pneumocompression method implementation at phacoemulsification of senile cataract. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftalmokhirurgiya*. 2019;1:6–10 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2019-1-6-10
2. Васильев А.В., Егорова А.В., Егоров В.В., Бай Л. Анализ эффективности применения методики пневмокомпрессии ИОЛ при факоэмульсификации в профилактике развития помутнений задней капсулы хрусталика. *Современные технологии в офтальмологии.* 2017;6:32–34. [Vasiliev A.V., Egorova A.V., Egorov V.V., Bai L. Analysis of effectiveness of applying the IOL pneumocompression technique in phacoemulsification in prevention of posterior capsule opacification. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii.* 2017;6:32–34 (In Russ.)].
3. Егорова Е.В. Анатомо-топографические взаимоотношения задней капсулы хрусталика и интраокулярной линзы при псевдоэксфолиативном синдроме. *Офтальмология.* 2018;15(2S):134–139. [Egorova E.V. Anatomical and topographical relations between the posterior lens capsule and the intraocular lens in pseudoexfoliation syndrome. Ophthalmology in Russia = *Oftalmologiya*. 2018;15(2S):134–139 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2S-134-139
4. Hirnschall N., Nishi Y., Crnej A., Koshy J., Gangwani V., Maurino V., Findl O. Capsular bag stability and posterior capsule opacification of a plate-haptic design micro incision cataract surgery intraocular lens: 3-year results of a randomized trial. *Br. J. Ophthalmol.* 2013;97(12):1565–1568. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303710
5. Lytvynchuk L.M., Glittenberg C.G., Falkner-Radler C.I., Neumaier-Ammerer B., Smretschnig E., Hagen S., Ansari-Shahrezaei S., Binder S. Evaluation of intraocular lens position during phacoemulsification using intraoperative spectral-domain optical coherence tomography. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2016;42(5):694–702. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.01.044
6. Perez-Vives C. Biomaterial influence on intraocular lens performance: an overview. *J Ophthalmol.* 2018;2018:2687385. DOI: 10.1155/2018/2687385
7. Zhao Y., Li J., Lu W., Chang P., Lu P., Yu F., Xing X., Ding X., Lu F., Zhao Y. Capsular adhesion to intraocular lens in highly myopic eyes evaluated in vivo using ultralong-scan-depth optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 2013;155(3):484–491. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.08.019
8. Zhu X., He W., Yang J., Hooi M., Dai J., Lu Y. Adhesion of the posterior capsule to different intraocular lenses following cataract surgery. *Acta Ophthalmologica.* 2016;94(1):16–25. DOI: 10.1111/aos.12739
9. Zhu X., Lu Y. Detection and influencing factors of capsular bag distention syndrome after cataract surgery using the Pentacam Scheimpflug system. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(6):1134–1140. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.07.028
10. Gao Y., Dang G.-F., Wang X., Duan L., Wu X.-Y. Influences of anterior capsule polishing on effective lens position after cataract surgery: a randomized controlled trial. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(8):13769–13775.
11. Modesti M., Pasqualitto G., Appolloni R., Pecorella I., Sourdille P. Preoperative and postoperative size and movements of the lens capsular bag: ultrasound biomicroscopy analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(10):1775–1784. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.04.035
12. Егорова Е.В., Бетке А.В., Безбородов В.Г. Математическое моделирование в решении проблемы некоторых отдаленных последствий хирургии катаракты. *Офтальмохирургия.* 2014;3:13–18. [Egorova E.V., Betke A.V., Bezborodov V.G. Mathematical modeling in a solution of the long-term complications problem of cataract surgery with zonular weakness. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftalmokhirurgiya*. 2014;3:13–18 (In Russ.)].
13. Kugelberg M., Wejde G., Jayaram H., Zetterstrom C. Two-year follow-up of posterior capsule opacification after implantation of a hydrophilic or hydrophobic acrylic intraocular lens. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(5):533–536. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2007.01094.x
14. Moreno-Montanes J., Alvarez A., Bes-Rastrollo M., Garcia-Layana A. Optical coherence tomography evaluation of posterior capsule opacification related to intraocular lens design. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2008;34(4):643–650. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.11.035
15. Nagy Z.Z., Dunai A., Kranitz K., Takács A.I, Sándor G.L., Hecz R., Knorz M.C. Evaluation of femtosecond laser-assisted and manual clear corneal incisions and their effect on surgically induced astigmatism and higher-order aberrations. *J. of Refractive Surgery.* 2014;30(8):522–525. DOI: 10.3928/1081597x-20140711-04
16. Yotsukura E., Torii H., Saiki M., Negishi K., Tsubota K. Effect of neodymium:YAG laser capsulotomy on visual function in patients with posterior capsule opacification and good visual acuity. *J Cataract Refract Surg* 2016;42(3):399–404. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.11.042
17. Тахчиди Х.П. Способ удаления вископрепарата из полости глаза *Патент RU 2125857,* 10.02.1999 г. [Takhchidi Kh.P. The method of removal of a visco-drug from the cavity of the eye. *Patent RU 2125857*?10.02.1999 (In Russ.)].
18. Kollias A.N., Vogel M.A., de Kaspar H.M. Propionibacterium acnes in capsular bag distension syndrome. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010;36(1):167–169. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.06.047
19. Дьяченко Ю.Н., Кравченко И. З., Пшеничнов М. В., Сорокин Е. Л. Капсульный блок — послеоперационное осложнение факоэмульсификации, клинические проявления, тактика. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;3:290–292. [Dyachenko Yu.N., Kravchenko I.Z., Pshenichnov M.V., Sorokin E.L. Capsule block — postoperative complication of phacoemulsification, clinical manifestations, tactics. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii.* 2017;3:290–292 (In Russ.)].
20. Малюгин Б.Э., Верзин А.А., Власенко А.В. Синдром капсульного блока как осложнение операции факоэмульсификации катаракты с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы. *Офтальмохирургия.* 2015;1:57–61. [Malyugin B.E., Verzin A.A., Vlasenko A.V. Capsular block syndrome as a complication of phacoemulsification and posterior chamber intraocular lens implantation. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftalmokhirurgiya.* 2015;1:57–61 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бай Лина
врач-офтальмолог отделения хирургии катаракты
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-0107-643X

Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края
Коленко Олег Владимирович
кандидат медицинских наук, доцент, директор; доцент кафедры офтальмологии
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
ул. Краснодарская, 9, Хабаровск, 680000, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-7501-5571

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Егорова Анна Викторовна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отделения хирургии катаракты
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7079-8359

Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Васильев Алексей Владимирович
кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии катаракты, врач-офтальмолог
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-9712-0276

ABOUT THE AUTHORS

Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Bai Lina
ophthalmologist of Cataract Surgery Department
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-0107-643X

Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Postgraduate Institute for Public Health Workers
Kolenko Oleg V.
PhD, Assistant Professor, head; Assistant Professor of the Ophthalmology department
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
Krasnodarskaya str., 9, Khabarovsk, 680000, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-7501-5571

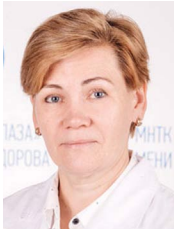
Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Egorova Anna V.
PhD, ophthalmologist of Cataract surgery department
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-7079-8359

Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Vasiliev Alexey V.
PhD, chief of Cataract surgery department, ophthalmologist
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-9712-0276

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-433-441

поступила 20.01.20
was received 20.01.20

Блефаропластика при выворотах нижнего века III–IV степени



И.В. Иволгина

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(3):433–441**

Цель работы: анализ эффективности хирургического лечения выворотов нижнего века. **Пациенты и методы.** Проанализированы результаты лечения пациентов с выворотом тяжелой степени нижнего века за период 2013–2019 годы — 153 пациента, 156 операций. Пациенты были разделены на 4 группы: атонический и паралитический выворот (109 глаз), травматический отрыв нижнего века (8 глаз), рубцовый выворот (28 глаз) и механический выворот (при опухолях) нижнего века (11 глаз). Были выполнены следующие виды операций: дубликатура по Уиллеру; по Кунту — Шимановскому; резекция каркасной структуры нижнего века с фиксацией к связкам века; имплантация различных материалов с опорой на орбитальный край; подвешивание к связкам века; свободная кожная пластика; пластика местными тканями; эксцизия новообразования с одномоментной реконструктивной пластикой. **Результаты.** После проведенного хирургического лечения во всех случаях отмечено улучшение, достигнуто устранение выворота нижнего века. Осложнений не отмечалось. Критерий эффективности — уровень высоты края нижнего века по отношению к лимбу, отсутствие или уменьшение лагофтальма. Результат «хороший» — симметричная ширина глазной щели, лагофтальм отсутствует, в IA и II группах получен в 100 % случаев, в IB группе — в 28,12 % случаев, в III группе в 71,43 % случаев, в IV группе — в 63,63 % случаев. Результат «удовлетворительный» — различие в ширине глазной щели составляет 1,0–2,0 мм, лагофтальм уменьшился или отсутствует, получен в IB группе в 65,62 % случаев, в III группе — 21, 43 % случаев, в IV группе — в 27,28 % случаев. Результат «неудовлетворительный» — различие в ширине глазной щели более 2,0 мм, лагофтальм сохраняется, получен в IB группе в 6,25 % случаев, в III группе — в 7,14 % случаев, в IV группе — в 3,33 % случаев. **Выводы.** При устранении выворота нижнего века возможно получить хороший результат. Наиболее эффективны патогенетически обоснованные комбинированные методы хирургического лечения. При травматическом отрыве нижнего века требуется также восстановить слезный каналец. При рубцовых выворотах удается достигнуть приживления трансплантата кожи, устранения выворота и лагофтальма. При механическом выворотe (вследствие опухолей век) необходимо произвести радиоэксцизию новообразования с одномоментной реконструктивной пластикой века.

Ключевые слова: офтальмология, блефаропластика, выворот нижнего века

Для цитирования: Иволгина И.В. Блефаропластика при выворотах нижнего века III–IV степени. *Офтальмология.* 2021;18(3):433–441. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-433-441

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Blepharoplasty in Extensive Lower Eyelid Eversion of Severe III–IV Degree

I.V. Ivolgina

Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):433–441**

Purpose. To analyze the efficacy of the lower eyelid eversions surgical treatment. **Patients and Methods**. We have analyzed the outcomes of treating patients with severe lower eyelid eversion during 2013–2019 — 153 patients, 156 operations. The patients were divided into 4 groups: atonic and paralytic eversion (109 eyes), traumatic tearing of the lower eyelid (8 eyes), cicatricial ectropion (28 eyes) and mechanical ectropion (in tumors) of the lower eyelid (11 eyes). The following surgeries were performed: duplicature surgery by Willer; by Kuhnt-Szymanowski; resection of the framework structure of the lower eyelid with fixation to the eyelid ligaments; implantation of various materials based on the orbital margin; sling to the eyelid ligaments; free skin plasty; local flaps; excision of tumors with one-stage reconstructive plastics. Results. Postoperatively the improvement was observed in all cases. The lower eyelid eversion was eliminated. There were no any complications. The efficacy criteria was the level of the eyelid margin height with regards to limbus, absence or reduction of lagophthalmus. "Good" result — symmetrical width of the eyelid fissure, absence of lagophthalmus was achieved in 100 % of cases in groups IA and II, in 28.12 % — in group IB, in 71.43 % — in group III, in 63.63 % — in group IV. "Satisfactory" result — the difference in the eyelid fissure width was 1.0–2.0 mm, absence or reduction of lagophthalmus was achieved in 65.62 % of cases in group IB, in 21.43 % — in group III, in 27.28 % — in group IV. "Unsatisfactory" result — the difference in the eyelid fissure width was more than 2.0 mm, the presence of lagophthalmus was achieved in 6.25 % of cases in group IB, in 7.14 % — in group III, in 3.33 % — in group IV. Conclusions. When operating the lower eyelid eversion it is possible to achieve good result. The pathogenically based combined methods of surgical treatment are the most effective. In case of traumatic tearing of the lower eyelid, we need to restore the lacrimal duct. In cicatricial ectropion it is possible to achieve engraftment of the skin graft, elimination of eversion and lagophthalmus. In mechanical eversion (due to eyelid tumors) it is necessary to perform radioexcision of the neoplasm with a single-stage reconstructive plastic surgery of the eyelid.

Keywords: ophthalmology, blepharoplasty, eversion of the lower eyelid

For citation: Ivolgina I.V. Blepharoplasty in Extensive Lower Eyelid Eversion of Severe III–IV Degree. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3):433–441. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-433-441

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Подвижность век обеспечивается двумя группами мышц-антагонистов: круговой мышцей глаза (*m. orbicularis oculi*), леватором верхнего века (*m. levator palpebrae superior*) и ретрактором нижнего века — нижней тарзальной мышцей (*m. tarsalis inferior*) [1]. Моргание и закрывание глаза на 85 % обеспечивается верхним веком (амплитуда его движений по вертикали составляет 10–15 мм). Нижнее веко движется только до 1,5–2 мм, но выполняет важную трофическую функцию, поддерживает слезное озеро и обеспечивает в большей степени отведение слезы. Глазная щель закрывается благодаря сокращению круговой мышцы глаза, которая иннервируется VII парой черепных нервов и состоит из двух частей: пальпебральной (*pars palpebralis*), лежащей претарзально, и орбитальной (*pars orbitalis*), расположенной пресептально. Первая — пальпебральная функционирует при моргании, вторая — орбитальная поддерживает постоянный тонус века и функционирует при произвольном смыкании. Выделяется «слезная» мышца (*pars lacrimalis m. orbicularis, m. Horneri*) — небольшая, но важная в функциональном отношении порция круговой мышцы, которая принимает участие в слезоотведении. Край нижнего века прижимается к глазному яблоку волокнами мышцы Риолана (*m. ciliaris Riolani*), которая располагается между корнями ресниц вокруг выводных протоков мейбомиевых желез [2].

С возрастом анатомические структуры, определяющие форму и положение век, подвергаются атрофическим изменениям, теряют эластичность и упругость. Происходит растяжение латерального края век, что приводит к изменению положения век, в том числе провисанию нижнего века и образованию выворота века, лагофтальму. Нарушение иннервации век лицевым нервом усиливает развитие патологических изменений. Несмыкание глазной щели наступает в результате расстройства иннервации круговой мышцы глаза или вследствие механических причин, препятствующих смыканию век. При параличе лицевого нерва развиваются патологические изменения в мышцах нижнего века, атрофия и атония мышц, что приводит к несмыканию глазной щели (лагофтальму), выворот нижнего века и нарушению отведения слезной жидкости.

Выворот нижнего века, или эктропион, — состояние, при котором веко отстает от глазного яблока, обнажается конъюнктива, которая периодически высыхает, что в дальнейшем приводит к ее утолщению и ороговению. Пациентов при данной патологии беспокоит не только косметический дефект, но также появляются жалобы на слезотечение, покраснение век и глазного яблока, чувство инородного тела. Слезотечение обусловлено

нарушением плотного контакта века с глазным яблоком (слеза не может оттекать в слезную точку), а также реактивной гиперпродукцией слезы. Покраснение конъюнктивы связано с гипертрофией тарзальной конъюнктивы на фоне периодического высыхания и с возможным воспалением при инфицировании. При выворотах тяжелой степени, сопровождающихся лагофтальмом, возникает угроза ксероза роговицы с возможным развитием эрозии, язвы или дистрофии.

Прямым медицинским показанием к хирургическому лечению является наличие лагофтальма и возникновение кератопатии. Возможно хирургическое лечение с косметической целью при наличии жалоб и желании пациента. Существует несколько патогенетически обоснованных методов хирургической коррекции выворота века:

1. Операции с укорочением длины века и созданием условий, препятствующих вывороту тарзальной пластинки века [3]:

- дозированная резекция каркасной структуры нижнего века (кожно-мышечной и конъюнктивально-хрящевой) — операция по Кунту — Шимановскому или в модификации (с дополнительной латеральной тарзорафией);
- дозированная резекция наружной части каркасной структуры нижнего века с шовной фиксацией тарзальной пластинки к латеральной связке века;
- дозированная резекция наружной части каркасной структуры нижнего века с шовной фиксацией тарзальной пластинки к медиальной связке века;
- дозированная резекция каркасной структуры нижнего века — операция дубликатура по Уиллеру.

2. Операции подвешивающего типа (подвешивание к связкам век).

3. Имплантация различных материалов для воссоздания каркаса века с опорой на орбитальный край.

4. Свободная кожная пластика или пластика местными тканями.

Но, несмотря на значительное количество способов коррекции, до сих пор хирургическое лечение выворота представляет собой серьезную проблему, а эффект вмешательства часто бывает недостаточным, непостоянным, нередки рецидивы [4].

Цель работы: провести анализ эффективности хирургического лечения выворотов нижнего века тяжелой степени.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения пациентов с выворотом нижнего века III–IV степени (по классификации Rubin [5]) за период с 2013 по 2019 год — 153 человека, 156 операций. Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование: рефрактометрия, кератометрия, визометрия, биометрия, пневмотонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия глазного дна. Дополнительно проводили исследование стабильности прероговичной слезной пленки (проба Норна), исследование суммарной слезопродукции (проба Ширмера I), оценивали пассивную проходимость слезоотводящих путей (диагностическое промывание).

Были выполнены пробы на определение горизонтальной слабости века, сухожильной слабости латерального или медиального угла глазной щели.

Пациенты были разделены на 4 группы:

I группа — 99 пациентов, 99 глаз — атонический и паралитический выворот нижнего века III–IV степени с деструкцией тарзальной пластины:

IA — атонические выворот — 77 пациентов, 77 глаз, из них:

- с горизонтальной слабостью века — 49 пациентов, 49 глаз;
- с сухожильной слабостью латерального угла глазной щели — 12 пациентов, 12 глаз;
- с сухожильной слабостью медиального угла глазной щели — 16 пациентов, 16 глаз;

IB — паралитические выворот с лагофтальмом — 32 пациента, 32 глаза;

II группа — травматический отрыв нижнего века от внутренней связки — 8 пациентов, 8 глаз;

III группа — рубцовый выворот нижнего и верхнего века — 25 пациентов, 28 глаз, из них:

– с рубцовым выворотом нижнего века III степени и лагофтальмом, без поражения роговицы — 6 пациентов, 6 глаз;
- с рубцовым выворотом нижнего века IV степени, дефектом кожно-подкожных тканей, лагофтальмом и поражением роговицы — 15 пациентов, 18 глаз;
- с рубцовым выворотом верхнего и нижнего века, дефектом кожно-подкожных тканей, лагофтальмом и поражением роговицы — 4 пациента, 4 глаза;

IV группа — 11 пациентов, 11 глаз — механический выворот нижнего века (вследствие опухоли век).

Причины возникновения рубцовых выворотов век тяжелой (III–IV) степени:

- постожоговые рубцовые выворот — 18;
- посттравматические рубцовые выворот — 5;
- постоперационные рубцовые выворот (после удаления новообразований нижнего века) — 5.

При исследовании суммарной слезопродукции (проба Ширмера I) у всех пациентов выявлено наличие гиперсекреции слезы, что обусловлено отсутствием плотного контакта века с глазным яблоком, обнажением и высыханием конъюнктивы.

У пациентов I, III и IV группы при диагностическом промывании слезных путей жидкость свободно проходила в носовую и ротовую полость, у пациентов II группы, при травматическом отрыве нижнего века от внутренней связки, жидкость вытекала из разорванного нижнего слезного канальца (при промывании через верхнюю слезную точку жидкость свободно проходила в носовую и ротовую полость).

При исследовании стабильности прероговичной слезной пленки у пациентов IB (паралитический выворот

с лагофтальмом) и III (рубцовый выворот нижнего века) групп выявлено нарушение стабильности прероговичной слезной пленки, что обусловлено постоянным несмыканием век (лагофтальмом), обнажением и высыханием конъюнктивы и роговицы. Данные представлены в таблице 1.

Пациентам **IA группы**, с атоническим выворотом нижнего века III–IV степени, с деструкцией тарзальной пластины выполнены следующие виды операций:

1) при наличии горизонтальной слабости века — дозированная раздельная резекция каркасной структуры нижнего века (кожно-мышечной и тарзо-конъюнктивальной пластин). Операция — дубликатура по Уиллеру;

2) при наличии горизонтальной слабости века с избыточной кожей — дозированная раздельная резекция каркасной структуры нижнего века (кожно-мышечной и тарзо-конъюнктивальной пластины). Операция по Кунту — Шимановскому [6];

3) при наличии сухожильной слабости латерального угла глазной щели — дозированная раздельная резекция каркасной структуры нижнего века с дополнительным подвешиванием к латеральной связке века или тарзорафией [7];

4) при наличии сухожильной слабости медиального угла глазной щели — дозированная раздельная резекция каркасной структуры нижнего века с дополнительной фиксацией к медиальной связке [8].

Пациентам **IB группы** с паралитическим выворотом нижнего века III–IV степени с деструкцией тарзальной пластины были выполнены следующие виды операций:

1) имплантация различных материалов для воссоздания каркаса века с опорой на орбитальный край (имплантация дермального вкладыша Alloplant):

- при отсутствии сухожильной слабости медиального угла глазной щели — с дополнительным подвешиванием к латеральной связке века или латеральной тарзорафией;

Таблица 1. Распределение пациентов с выворотом нижнего века III–IV степени с учетом причины возникновения выворота

Table 1. Distribution of patients with lower eyelid ectropion of III-IV degree taking into account the cause of its occurrence

Группы Groups	Кол-во Number	Ширина глазной щели (мм) Ocular fissure width (mm)	Лагофтальм (мм) Lagophthalmos (mm)	Поражение роговицы Corneal damage	Проба Ширмера (суммарная слезопродукция) Schirmer's test	Диагностическое промывание слезных путей Diagnostic rinsing of lacrimal pathways	Исследование стабильности прероговичной слезной пленки Examination of stability of pre-corneal lacrimal film
IA — атонические выворотыIA — atonic ectropions	77 пациентов, 77 глаз77 patients, 77 eyes	10–16	2–3	НетNone	ГиперсекрецияHypersecretion	+	+
- с горизонтальной слабостью века- with horizontal eyelid weakness	49 пациентов, 49 глаз49 patients, 49 eyes	10–16	2–3	НетNone	ГиперсекрецияHypersecretion	+	+
- с сухожильной слабостью латерального угла- with tendinous lateral angle weakness	12 пациентов, 12 глаз12 patients, 12 eyes	10–16	2–3	НетNone	ГиперсекрецияHypersecretion	+	+
- с сухожильной слабостью медиального угла- with tendinous medial angle weakness	16 пациентов, 16 глаз16 patients, 16 eyes	10–16	2–3	НетNone	ГиперсекрецияHypersecretion	+	+
IB — паралитические выворотыIB — paralytic ectropions	32 пациента, 32 глаза32 patients, 32 eyes	12–20	5–10	КсерозXerosis	ГиперсекрецияHypersecretion	+	Нарушение стабильностиStability violation
II — травматический отрыв векаII — traumatic eyelid tearing	8 пациентов, 8 глаз8 patients, 8 eyes	10 –15	2–3	НетNone	ГиперсекрецияHypersecretion	-	+
III — рубцовый выворот нижнего векаIII — cicatricial ectropion of the lower eyelid	25 пациентов, 28 глаз25 patients, 28 eyes	10–26	5–10	Ксероз, помутнения с васкуляризациейXerosis, opacifications with vascularization	ГиперсекрецияHypersecretion	+	Нарушение стабильностиStability violation
III — рубцовый выворот нижнего века III степениIII — cicatricial ectropion of the lower eyelid III degree	6 пациентов, 6 глаз6 patients, 6 eyes	10–16	5–9	КсерозXerosis	ГиперсекрецияHypersecretion	+	Нарушение стабильностиStability violation
III — рубцовый выворот нижнего века IV степениIII — cicatricial ectropion of the lower eyelid IV degree	15 пациентов, 18 глаз15 patients, 18 eyes	10–26	5–10	Помутнения с васкуляризациейOpacifications with vascularization	ГиперсекрецияHypersecretion	+	Нарушение стабильностиStability violation
III — рубцовый выворот нижнего и верхнего векаIII — cicatricial ectropion of the upper and lower eyelid	4 пациента, 4 глаза4 patients, 4 eyes	10–23	5–10	Помутнения с васкуляризациейOpacifications with vascularization	ГиперсекрецияHypersecretion	+	Нарушение стабильностиStability violation
IV — механические выворотыIV — mechanical ectropion	11 пациентов, 11 глаз11 patients, 11 eyes	10–14	2–3	ЭрозияErosion	ГиперсекрецияHypersecretion	+	+

- при наличии сухожильной слабости медиального угла глазной щели — с дополнительным подвешиванием к внутренней связке;

2) при наличии сухожильной слабости медиального и латерального угла глазной щели — операции подвешивающего типа (на аллосухожильных нитях Alloplant) с фиксацией к внутренней связке или к обеим связкам век;

3) комбинированный метод — дозированная резекция каркасной структуры нижнего века (кожно-мышечной и конъюнктивально-хрящевой) — операция по Кунту — Шимановскому с имплантацией различных материалов для воссоздания каркаса века с опорой на орбитальный край (имплантация дермального вкладыша Alloplant) с дополнительным подвешиванием к внутренней связке [9];

II группа — травматический отрыв нижнего века от внутренней спайки — выполняли операцию подвешивающего типа (на аллосухожильных нитях Alloplant) с фиксацией к внутренней связке с восстановлением слезного канальца [10].

III группа — рубцовый выворот нижнего века — проводили свободную кожную пластику (использовали лоскуты аутокожи с уха, внутренней поверхности плеча, живота, ноги) или пластику местными тканями с использованием лоскута на ножке с виска, ромбовидного лоскута с межбровья, мостовидного лоскута с верхнего века по Стелларду) [11].

IV группа — механический выворот нижнего века (вследствие опухолей век) — проводили радиоэксцизию новообразования с одномоментной реконструктивной пластикой [12]:

- свободная кожная пластика (использовали лоскуты аутокожи с уха, внутренней поверхности плеча) или пластика местными тканями с использованием лоскута на ножке с виска, ромбовидного лоскута с межбровья или мостовидного лоскута, или лоскута на ножке с верхнего века [13];

- пластика конъюнктивального свода века с пересадкой свободных лоскутов слизистой с губы;

- восстановление нижнего века по методу Хьюза при поражении, захватывающем все веко.

У пациентов II, III и IV групп дополнительно производили временную блефарораффию только во внутреннем сегменте (у пациентов II группы) или в двух (внутреннем и наружном) сегментах (у пациентов III и IV групп) для иммобилизации века и создания условий для приживления трансплантата.

Послеоперационное лечение у данных пациентов было стандартным и включало инстилляцию антибиотиков, обработку швов раствором антисептиков (хлоргексидина), применение гемостатиков.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы результаты операций в сроки от 3 месяцев до 9 лет. После проведенного хирургического лечения во всех случаях отмечено улучшение, достигнуто устранение выворота нижнего века. Осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечалось. Послеоперационная реакция была умеренная, проявлялась отеком век и гематомой, которые сохранялись до 1–2 недель.

В послеоперационном периоде критерием для оценки эффективности результата хирургического лечения служил уровень высоты края нижнего века по отношению к лимбу, отсутствие или уменьшение лагофтальма. Результат считался хорошим, если ширина глазной щели становилась симметричной (равной на обоих глазах) и лагофтальм отсутствовал. Результат считался удовлетворительным, если различие в ширине глазной щели составляло до 1,0–2,0 мм, а лагофтальм уменьшался в положении стоя и отсутствовал в положении лежа. Результат считался неудовлетворительным, если различие в ширине глазной щели составляло более 2,0 мм, а лагофтальм сохранялся и в положении лежа. При двустороннем выворотe нижних век (III группа) результат считался хорошим, если положение век и ширина глазной щели на обоих глазах была симметричной, а лагофтальм отсутствовал. Результат считался удовлетворительным, если положение век и ширина глазной щели на обоих глазах были не симметричными, но лагофтальм при этом отсутствовал. Результат считался неудовлетворительным, если положение век и ширина глазной щели на обоих глазах была не симметричной и сохранялся лагофтальм (табл. 2).

IA группа — 77 операций. В 77 (100 %) случаях достигнут хороший результат: положение нижнего века на уровне нижнего лимба, выворот устранен, лагофтальм отсутствует.

IB группа — 32 операции. В 9 (28,12 %) случаях достигнут хороший результат, а в 21 (65,62 %) случаев — удовлетворительный: уменьшилось, но сохранялось различие в ширине глазной щели до 1,0–2,0 мм, лагофтальм уменьшился в положении стоя и отсутствовал в положении лежа. В 2 (6,25 %) случаях получен неудовлетворительный результат: уменьшилось, но сохранялось различие в ширине глазной щели до 3,0–4,0 мм, лагофтальм уменьшился, но сохранялся как в положении стоя, так и в положении лежа. Удовлетворительный и неудовлетворительный результат был связан с выраженной атонией и атрофией круговой мышцы, лизисом тарзальной пластины при длительно существующих паралитических выворотах. Удовлетворительный и неудовлетворительный результат был обусловлен исходной тяжестью заболевания, что потребовало дополнительного хирургического вмешательства в отдаленные сроки от 3 месяцев и более [14].

Для устранения гипоэффекта были проведены:

- операция подвешивающего типа (на аллосухожильных нитях Alloplant) с шовной фиксацией тарзальной пластинки к внутренней и латеральной связкам века;

- дополнительная дозированная резекция каркасной структуры нижнего века — операция по Кунту —

Таблица 2. Результат хирургического лечения пациентов с выворотом III–IV степени, с учетом причины возникновения выворота

Table 2. The result of surgical treatment of patients with III–IV degree lower eyelid ectropion taking into account the cause of its occurrence

Группы Groups	Результат Outcome	Кол-во Number	Глазная щель Ocular fissure	Лагофтальм Lagophthalmos	Выворот Ectropion	Изменение роговицы Corneal change	Дополнительное хирургическое лечение Additional surgical treatment
IA	Хороший Good	77 (100 %)	Симметричная Symmetrical	Нет None	Нет None	Нет None	Нет None
IB	Хороший Good	9 (28,12 %)	Симметричная Symmetrical	Нет None	Нет None	Нет None	Нет None
IB	Удовлетворительный Satisfactory	21 (65,62 %)	Различие в ширине глазной щели 1–2 мм Difference in the ocular fissure width 1–2 mm	Уменьшился в положении стоя Reduced in in the standing position	I степени I degree	Нет None	Да Yes
IB	Неудовлетворительный Unsatisfactory	2 (6,25 %)	Различие в ширине глазной щели 3–4 мм Difference in the ocular fissure width 3–4 mm	Сохраняется Preserved	I–II степени I–II degree	Ксероз Xerosis	Да Yes
II	Хороший Good	8 (100 %)	Симметричное Symmetrical	Нет None	Нет None	Нет None	Нет None
III	Хороший Good	20 (71,43 %)	Симметричное Symmetrical	Нет None	Нет None	Помутнение с васкуляризацией Opacifications with vascularization	Нет None
III	Удовлетворительный Satisfactory	6 (21,43 %)	Различие в ширине глазной щели 1–2 мм Difference in the ocular fissure width 1–2 mm	1–2 мм в положении стоя, в положении лежа нет 1–2 mm in in the standing position, no any in the lying position	Нет None	Помутнение с васкуляризацией Opacifications with vascularization	Да Yes
III	Неудовлетворительный Unsatisfactory	2 (7,14 %)	Различие в ширине глазной щели 3–4 мм Difference in the ocular fissure width 3–4 mm	Лагофтальм в положении лежа и стоя Lagophthalmos in the standing and lying position	Да Yes	Ксероз, помутнение с васкуляризацией Xerosis, Opacifications with vascularization	Да Yes
IV	Хороший Good	7 (63,63 %)	Симметричное Symmetrical	Нет None	Нет None	Нет None	Нет None
IV	Удовлетворительный Satisfactory	3 (27,28 %)	Различие в ширине глазной щели 1–2 мм Difference in the ocular fissure width 1–2 mm	1–2 мм в положении стоя, в положении лежа нет 1–2 mm in in the standing position, no any in the lying position	I степени I degree	Нет None	Да Yes
IV	Неудовлетворительный Unsatisfactory	1 (3,33 %)	Различие в ширине глазной щели 1–2 мм Difference in the ocular fissure width 1–2 mm	1–2 мм в положении стоя, в положении лежа нет 1–2 mm in in the standing position, no any in the lying position	I степени I degree	Нет None	Да Yes

Шимановскому или в модификации (с дополнительной латеральной тарзорафией) и временной блефарорафией во внутреннем сегменте.

В 2 (7,69 %) случаях, несмотря на хорошее положение нижнего века, пациентов продолжало беспокоить слезотечение из-за отсутствия сокращений круговой мышцы, произведена дополнительно инверсия слезной точки по Блашковичу [15].

Хирургическое лечение комбинированным методом:

- дозированная резекция каркасной структуры нижнего века (кожно-мышечной и конъюнктивально-хрящевой) — операция по Кунту — Шимановскому с имплантацией различных материалов для воссоздания каркаса века с опорой на орбитальный край (имплантация дермального вкладыша Alloplant) и дополнительным подвешиванием к внутренней связке с возможностью одномоментно укоротить длину века, воссоздать каркас века и устранить сухожильную слабость медиального угла глазной щели, таким образом устранить механизм патогенеза выворота — провисание тканей века, сухожильную слабость медиального угла глазной щели с последующим их выворотом из-за отсутствия опоры в связи с лизисом хряща;

- имплантация различных материалов для воссоздания каркаса века с опорой на орбитальный край (имплантация дермального вкладыша Alloplant) и операция подвешивающего типа (дополнительное подвешивание к внутренней и латеральной связке) позволяет одномоментно воссоздать каркас века и устранить сухожильную слабость медиального и латерального угла глазной щели, таким образом устранить механизм патогенеза выворота, а именно, провисание тканей века с последующим их выворотом из-за отсутствия опоры в связи с лизисом хряща.

При хирургическом лечении комбинированными методами получен хороший (9 (28,12 %) случаев) и удовлетворительный результат (10 (31,25 %) случаев), во всех 19 случаях (59,38 %) дополнительного хирургического вмешательства не потребовалось.

II группа — 8 операций. В 8 (100 %) случаях достигнут хороший результат: положение нижнего века на уровне нижнего лимба, выворот устранен, лагофтальм отсутствует.

При травматическом отрыве нижнего века от внутренней спайки во всех случаях наблюдалось повреждение слезного канальца, что потребовало его восстановления.

Для устранения травматического отрыва нижнего века и восстановления слезных путей необходимо:

- зондирование слезных путей через верхнюю слезную точку иглой Джонсона и нитью (нейлон 4/0);

- послойное подшивание оторванного нижнего века к внутренней связке с визуальным контролем поврежденной области нижнего слезного канальца;

- сшивание нижнего слезного канальца узловыми швами 10/0. Нить, проведенную через верхний слезный каналец, подтягивали и проводили через нижнюю слезную точку и удаляли через 2–3 недели, производили промывание слезных путей.

Слезные пути восстановлены, проходимы.

III группа — 28 операций. В 20 (71,43 %) случаях достигнут хороший результат, в 6 (21,43 %) — удовлетворительный, а в 2 (7,14 %) — неудовлетворительный.

Правильного положения нижнего века (на уровне нижнего лимба), отсутствия выворота и лагофтальма удалось добиться при посттравматических и постоперационных рубцовых изменениях, ограниченных одним веком и при не очень большой площади. Выполняли следующие вмешательства:

- пластику местными тканями с использованием лоскута на ножке с виска или мостовидного лоскута с верхнего века по Стелларду, ромбовидного лоскута с межбровья, что обеспечило хорошее кровоснабжение и венозный отток, хороший обмен веществ и быстрое приживление трансплантата;

- свободную кожную пластику с использованием лоскутов аутокожи с уха, а также с внутренней поверхности плеча, живота или нижней конечности при посттравматических, постоперационных и ожоговых рубцовых изменениях на одном или двух веках и большой площади при невозможности пластики собственными тканями. Чтобы достичь максимального натяжения трансплантата и создать хорошие условия приживления, производили временную блефарорафию в одном или двух сегментах. При наличии рубцовых изменений обоих век свободную кожную пластику производили одномоментно на обоих веках.

Во всех случаях хирургическое лечение и послеоперационный период прошли без осложнений. Достигнуто полное приживление трансплантата кожи, выворот и лагофтальм устранены полностью, получен хороший косметический эффект.

Удовлетворительный (различие в ширине глазной щели до 1,0–2,0 мм, лагофтальм — 1–2 мм в положении стоя и отсутствие лагофтальма в положение лежа) и неудовлетворительный (различие в ширине глазной щели до 3,0–4,0 мм, уменьшение, но сохранение лагофтальма в положении стоя и лежа) результаты были связаны с наличием ожоговых рубцовых изменений большой площади (выворот IV степени), с поражением обоих век. Хирургическое лечение прошло без осложнений. В позднем послеоперационном периоде отмечалось сокращение трансплантата кожи, что вызвало лагофтальм, сохранялось поражение роговицы (ксероз). С целью устранения гипоэффекта потребовалось проведение в отдаленные сроки (через 3–6 месяцев) повторной операции (свободная кожная пластика с использованием лоскута аутокожи), после которой достигнут хороший косметический эффект.

У 2 пациентов отмечалось исходное тяжелое поражение роговицы (ксероз), вызванное длительным лагофтальмом, которое не купировалось после устранения выворота и лагофтальма, что потребовало проведения дополнительного хирургического вмешательства — покрытие роговицы по Кунту.

IV группа — 11 операций. В 7 (63,63 %) случаях достигнут хороший, в 3 (27,28 %) — удовлетворительный, а в 1 (9,99 %) — неудовлетворительный результат.

Хороший результат — правильное положение нижнего века (на уровне нижнего лимба), отсутствие выворота и лагофтальма — получен при механическом выворот нижнего века, при наличии опухоли, прорастающей не через все слои века, а только через кожно-мышечный слой).

Производили радиоэксцизию новообразования с одномоментной реконструктивной пластикой:

- пластику местными тканями с использованием лоскута на ножке с виска или мостовидного лоскута с верхнего века по Стелларду, ромбовидного лоскута с межбровья, что обеспечило хорошее кровоснабжение, венозный отток, обмен веществ и быстрое приживление трансплантата;

- свободную кожную пластику с использованием лоскутов аутокожи с уха, а также с внутренней поверхности плеча в случае большой площади при невозможности пластики собственными тканями. Чтобы достичь максимального натяжения трансплантата и создать хорошие условия приживления производили временную блефарорафию в одном или двух сегментах.

Удовлетворительный (различие в ширине глазной щели до 1,0–2,0 мм, лагофтальм — 1–2 мм в положении стоя и отсутствие лагофтальма в положении лежа) и неудовлетворительный (различие в ширине глазной щели до 3,0–4,0 мм, уменьшение, но сохранение лагофтальма в положении стоя и лежа) результат был связан с наличием опухоли, поражающей все слои века, а также в тех случаях, когда в процесс было вовлечено верхнее веко и спайка век (внутренняя или наружная).

При поражении всех слоев века, включая хрящ и конъюнктиву, производили одномоментную пластику конъюнктивального свода и кожную пластику века местными тканями. Для образования задней пластинки пораженного века и восстановления конъюнктивального свода производили пересадку свободного лоскута слизистой с губы и дополнительно накладывали

П-образные швы на нижний свод. А для образования передней пластинки использовали лоскут на ножке с виска, мостовидный лоскут с верхнего века по Стелларду, ромбовидный лоскут с межбровья, что обеспечивало хорошее кровоснабжение, венозный отток, обмен веществ и быстрое приживление трансплантата. Чтобы достичь максимального натяжения трансплантата и создать хорошие условия приживления, производили временную блефарорафию в одном или двух сегментах.

При поражении, захватывающем все веко, восстановление нижнего века производили по методу Хьюза. Для образования задней пластинки пораженного века примыкающую к краю нижнего века полоску хряща верхнего века перемещали на нижнее веко (использование части верхнего века для образования нижнего). А для образования передней пластинки выполняли свободную кожную пластику с трансплантацией лоскутов аутокожи с уха, с внутренней поверхности плеча при большой площади. Через 3–4 месяца края век разъединяли. Нижняя половина хряща верхнего века, которая образовывает заднюю пластинку нижнего века, создает питающее ложе для трансплантата кожи, обеспечивая хорошее приживление. Хирургическое лечение прошло без осложнений.

В позднем послеоперационном периоде у 2 пациентов отмечалось сокращение трансплантата кожи, что привело к лагофтальму и деформации века при наличии новообразования большого размера во внутреннем углу глазной щели, захватывающего медиальные части верхнего и нижнего века и прорастающего по конъюнктиве в передние отделы орбиты. Использование лоскутов на ножке с верхнего века или с межбровья, что обеспечивало бы хорошее кровоснабжение и приживление трансплантата, было невозможно, учитывая большую площадь дефекта. Для образования задней пластинки пораженного века и восстановления конъюнктивального свода производили пересадку свободного лоскута слизистой с губы и дополнительно накладывали П-образные швы на нижний свод, а для образования передней пластинки — свободную кожную пластику с трансплантацией лоскутов аутокожи с уха, с внутренней поверхности плеча при большой площади. Сокращение трансплантата связано с отсутствием питающего ложа, недостаточным кровоснабжением пересаженного трансплантата кожи. Это потребовало проведения в отдаленные сроки (через 4–6 месяцев) повторной операции — свободной кожной пластики с трансплантацией лоскутов на ножке с верхнего века или с межбровья, после которой лагофтальм и деформация века были устранены, достигнут хороший косметический эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при устранении выворота нижнего века III–IV степени возможно получить хороший результат (симметричную ширину глазной щели на обоих глазах, отсутствие лагофтальма) при проведении патогенетически обоснованного метода лечения. При выборе того или иного способа коррекции выворота нижнего века III–IV степени и лагофтальма следует учитывать особенности строения придаточного аппарата глаза, перспективы восстановления функций века и, конечно, тяжести, длительности и рисков поражения роговицы. При паралитическом выворота следует учитывать перспективы восстановления функций лицевого нерва и сроки паралича лицевого нерва. При паралитическом выворота наиболее эффективны патогенетически обоснованные комбинированные методы хирургического лечения:

- одномоментное уменьшение длины века и воссоздание его каркаса с опорой на орбитальный край, при котором устраняется механизм выворота века — провисание тканей с последующим их выворотом из-за отсутствия опоры в связи с лизисом хряща;
- одномоментное воссоздание каркаса века с опорой на орбитальный край и подвешивание к внутренней и латеральной связке, что позволяет воссоздать каркас века при лизисе хряща и устранить провисание тканей века.

При травматическом отрыве нижнего века от внутренней спайки с повреждением слезного канальца требуется не только добиться правильного положения нижнего века, но и восстановить слезный каналец и проходимость слезных путей. При посттравматических и постоперационных рубцовых выворотах нижнего века, сопровождающихся лагофтальмом и ксерозом роговицы, удается достигнуть правильного положения нижнего века (на уровне нижнего лимба), приживления трансплантата кожи, полного устранения выворота и лагофтальма, соответственно получить хороший косметический эффект.

При механическом выворота нижнего века (вследствие опухолей век) необходимо произвести радиоэксцизию новообразования с одномоментной реконструктивной пластикой века. Одномоментное выполнение резекционного и восстановительного этапа операции является непременным условием хирургического лечения, что позволяет восстановить адекватную функцию органа зрения, а также улучшить социальную и трудовую реабилитацию больных. Получение хорошего косметического и функционального результата операции должно решаться индивидуально с выбором оптимального варианта пластического замещения дефекта. При поражении всех слоев века, включая хрящ и конъюнктиву, целесообразно выполнение одномоментной пластики конъюнктивального свода и кожной пластики века. При использовании кожной пластики местными тканями возможно получение хорошего приживления трансплантата, но отсутствие питающего ложа при свободной кожной пластике может приводить к некоторому сокращению пересаженного трансплантата кожи, что требует этапного лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кански Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. Пер. с англ.; под ред. В.П. Еричева. М.: Логосфера, 2010. 744 с. [Kanski D. Clinical ophthalomoly. Ed. by V.P. Erichev. Moscow: Logosphere. 744 p. (In Russ.)].
2. Tyers A.G., Collin J. R.O. Colour Atlas of Ophthalmic Plastic Surgery. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001. 368 p.
3. Нураева А.Б. Современные хирургические методы лечения выворотов век. *Офтальмологические ведомости*. 2017;10(1):53–61. [Nuraeva A.B. Modern surgical methods of ectropion treatment. Ophthalmology Journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2017;10(1):53–61 (In Russ.)].
4. Мулдашев Э.Р., Кульбаев Н.Д., Нураева А.Б. Пластическая офтальмохирургия. Пластика век, орбиты, анофтальмический синдром. Уфа: Башкортостан, 2014. С. 77–137. [Muldashev Je.R., Kul'baev N.D., Nuraeva A.B. Plastic ophthalmosurgery. Plasty of the eyelids, ordite, anophthalmic syndrome. Ufa: Bashkortostan, 2014. P. 77–137 (In Russ.)].
5. Rubin P., Mykula R., Crffiths RW. Ectropion following excision of lower eyelid tomours and full thikness skin graft repair. *Br J. Plast Surg*. 2005;58:353–360.
6. Нураева А.Б. Восстановительная хирургия при последствиях травм и ожогов век. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2010;12:168–169. [Nuraeva A.B. Reparative surgery after traumas and eyelid burn. Annals of Orenburg State University = *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* 2010;12:168–169 (In Russ.)].
7. Груша Я.О. Концептуальные основы коррекции паралитического лагофтальма. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(5):92–96. [Grusha Ya.O. Conceptual basics of paralytic lagophthalmos correction. Annals of ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2013;129(5):92–96 (In Russ.)].
8. Грищенко С.В. Пластика латеральной связки век: методы, показания и реальные возможности. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* 2009;3:19–32. [Grishhenko S.V. Lateral eyelid ligament plasty: methods, indications and real capabilities. Annals of plastic, reconstructive and esthetic surgery = *Annaly plasticheskoj, rekonstruktivnoj i jesteticheskoj hirurgii* 2009;3:19–32 (In Russ.)].
9. Иволгина И.В. Блефаропластика лагофтальма и обширного выворота нижнего века при параличе лицевого нерва. *Новое в офтальмологии*. 2011;2:27–28. [Ivolgina I.V. Blepharoplasty of lagophthalmos and extensive lower eyelid eversion in optic nerve paralysis. New in ophthalmology = *Novoe v oftal'mologii*. 2011;2:27–28 (In Russ.)].
10. Нураева А.Б. Хирургическая коррекция посттравматического выворота нижнего века. *Российский офтальмологический журнал*. 2016;9(4):30–36. [Nuraeva A.B. Surgical repair of post-injury ectropion of lower eyelid. Russian journal of ophthalmology = *Rossijskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2016;9(4):30–36 (In Russ.)].
11. Галимова В.У., Кульбаев Н.Д., Нураева А.Б. Реконструктивные операции при посттравматических деформациях век. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2011;14:86–87. [Galimova V.U., Kul'baev N.D., Nuraeva A.B. Reconstructive surgeries in post-injury eyelid deformations. Annals of Orenburg State University = *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011;14:86–87 (In Russ.)].
12. Васильев С.А. Пластическая хирургия в онкологии. Челябинск: ЧГМА, 2002. 260 с. [Vasil'ev S.A. Plastic surgery in oncology. Chelyabinsk: ChGMA, 2002. 260 p. (In Russ.)].
13. Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Ризопулу Э.Ф. Пластика дефектов после резекции век при доброкачественных и злокачественных новообразованиях. *Вестник офтальмологии.* 2013;129(2):46–51. [Grusha Ya.O., Ismailova D.S., Rizopulu E.F. Eyelid reconstruction after full-thickness resections in benign and malignant tumors. Annals of ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2013;2:46–49 (In Russ.)].
14. Нураева А.Б. Анатомические и биомеханические принципы восстановительной хирургии век при ожоговой травме. *Морфология*. 2016;149(3):152. [Nuraeva A.B. Anatomical and biomechanical principles of eyelid repair surgery after thermal ingury. Morphology = *Morfologiya.* 2016;149(3):152 (In Russ.)].
15. Нураева А.Б. Восстановительная хирургия послеожоговых рубцовых выворотов верхнего и нижнего век. *Офтальмологические ведомости*. 2016;9(4):46–51. [Nuraeva, A.B. Reconstructive surgery of post-burn cicatricial ectropion of upper and lower eyelid. Ophthalmology Journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2016;9(4):46–51 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Иволгина Ирина Валентиновна
заведующая отделением
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHOR

Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Ivolgina Irina V.
head of the Department
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-442-450

поступила 29.04.21
was received 29.04.21

Острый транзиторный макулярный отек после неосложненной хирургии катаракты






Ж.С. Бейсекеева[1,2] А.В. Безруков[1] С.А. Кочергин[3] А.И. Самойленко[4]

[1] Центральная клиническая больница № 2 ОАО «РЖД»
ул. Лосиноостровская, влад. 43, Москва, 107564, Российская Федерация

[2] Офтальмологическая клиника доктора Самойленко
Нахимовский просп., 56, Москва, 117292, Российская Федерация

[3] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

[4] ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы
2-й Боткинский проезд, 5, Москва, 125284, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):442–450**

Цель: представить описание 17 случаев острого транзиторного макулярного отека, возникшего в первые сутки после неосложненной хирургии катаракты. **Пациенты и методы.** Представлен обзор литературы и ретроспективный анализ клинических данных и результатов оптической когерентной томографии (ОКТ) 17 пациентов (17 глаз) с острым транзиторным макулярным отеком. **Результаты.** В литературе описаны случаи возникновения макулярных разрывов в первые сутки после факоэмульсификации катаракты. Встречаются также случаи макулярного отека, возникающего через несколько недель после неосложненной хирургии катаракты и ассоциирующегося либо с псевдофакичным кистозным макулярным отеком (КМО), либо с развитием тракционного макулярного синдрома (ТМС). Мы наблюдали серию транзиторных макулярных отеков в первые сутки после неосложненной факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ (ФЭК + ИОЛ). Частота отека составила 3,8 % и не имела признаков витреоретинальной тракции или активного острого воспаления. Соотношение мужчин и женщин в исследовании составило 13:4. Наиболее распространенным сопутствующим заболеванием была гипертоническая болезнь (15 из 17). ОКТ проводили при наличии жалоб у оперированных в отношении неудовлетворенности полученным результатом и обнаружения отека в макулярной зоне при офтальмоскопии. По данным ОКТ в первые сутки после ФЭК + ИОЛ отмечался отек и высокая отслойка нейроэпителия (ОНЭ) макулярной зоны, которая разрешилась на 3–6-е сутки. В большинстве случаев задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ) не наблюдалось. Сходные клинические случаи были описаны как макулопатия «буквы А» из-за паттерна на снимках ОКТ у 3 пациентов после рутинной ФЭК + ИОЛ. Мы сравнили свои результаты с известными наблюдениями, классическим псевдофакичным КМО (синдром Ирвина — Гасса) и тракционным макулярным синдромом, а также обсудили вопросы возможного этиопатогенеза данных случаев транзиторного макулярного отека, учитывая морфологию данной зоны. **Заключение.** Данные наблюдения, возможно, помогут прояснить процессы тканевой гидродинамики в макулярной зоне.

Ключевые слова: макула, псевдофакичный кистозный макулярный отек (КМО), факоэмульсификация катаракты (ФЭК), синдром Ирвина — Гасса, тракционный макулярный синдром (ТМС), оптическая когерентная томография (ОКТ)

Для цитирования: Бейсекеева Ж.С., Безруков А.В., Кочергин С.А., Самойленко А.И. Острый транзиторный макулярный отек после неосложненной хирургии катаракты. *Офтальмология.* 2021;18(3):442–450. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-442-450

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Acute Transient Macular Edema after Uneventful Cataract Surgery

J.S. Beisekeeva[1,2], A.V. Bezrukov[1], S.A. Kochergin[3], A.I. Samoylenko[4]

[1] Central Clinical Hospital № 2 of Russian Railways
Losinoostrovskaya str., 43, Moscow, 107564, Russian Federation

[2] Samoylenko Eye Clinic
Nahimovskiy ave., 56, Moscow, 117292, Russian Federation

[3] Russian Medical Academy of continious postdiploma education of Healthcare Ministry of Russian Federation
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

[4] State Hospital named by S.P. Botkin
2nd Botkinskii travel, 5, Moscow, 125284, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):442–450

Purpose: to present analysis a case reports of 17 patients who had an acute transient macular edema appeared straight after uncomplicated cataract surgery. **Patients and Methods.** Working with literature and retrospective observational case series reviewing clinical and imaging data from 17 patients (17 eyes) with acute transient macular edema. **Results.** There are several cases of acute macular hole development after cataract surgery (complicated and uncomplicated). Also there are reports of macular odema development after several weeks after uncomplicated phacoemulsification due to pseudophakic cystoid macular oedema (Irvine-Gass syndrome) or due to vitreomacular traction syndrome. We observed a series of transient macular oedema with 3.8 % incidence occurring on the first days after uncomplicated phacoemulsification with IOL implantation that had no signs of vitreomacular traction or aqute inflammation. Men suffer frequently than women (14:3). Systemic hypertension prevailed among these patients (15 from 17). Optical coherence tomography (OCT) was made in patients complaining on blure vision and who had signs of macular edema by ophthalmoscopy. By OCT high neuroepithelium detachment was observed at the first day after uneventful cataract phacoemulsification with intraocular lens implantation in 17 patients with quiet postoperative condition of the eye. The edema resolved on the 3–6-th day by standard phaco accompanying pharmacological treatment. In most cases posterior vitreous cortex was adjacent to the retina except 3 patients with posterior vitreous detachment (PVD) in macular area. We found a paper by Costen M.T.J. et al. (2007) about the same striking appearance of maculopathy called by authors "A-sign" maculopathy because of A-shaped pattern on OCT images in 3 patients after routine cataract surgery. Yaman A (2008) and Panagiotidis D (2010) also reported same findings after uncomplicated cataract surgery. We compared our findings with 3 papers mentioned above, as well as with typical pseudophakic cystoid macular edema (CME or Irvine-Gass syndrome) and vitreomacular traction syndrome. We also discussed possible ethiopathogenesis of these cases in terms of morphology of the macula region. **Conclusion.** This article could improve our understanding of mechanisms of the interstitial fluid flow in the eye tissues.

Keywords: macula, pseudophakic cystoid macular edema (CME), cataract phacoemulsification, Irvine-Gass Syndrome, vitreomacular traction syndrome (VMT), optical coherence tomography (OCT)

For citation: Beisekeeva J.S., Bezrukov A.V., Kochergin S.A., Samoylenko A.I. Acute Transient Macular Edema after Uneventful Cataract Surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3):442–450. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-442-450

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В 2014 и 2015 годах мы наблюдали серию довольно необычных случаев транзиторного макулярного отека у 17 пациентов после рутинной ФЭК с имплантацией ИОЛ со стандартным пред- и послеоперационным топическим использованием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), антибиотиков и стероидных препаратов. Передний отрезок глаза на следующий день после операции у всех оперированных был спокойным, оптические среды прозрачные, но присутствовали жалобы на затуманенность зрения. Всем пациентам с данными жалобами была выполнена ОКТ, при этом регистрировалась отслойка нейроэпителия (ОНЭ), которая всегда разрешалась на фоне топической противовоспалительной терапии в течение 3–6 дней. Пациенты при этом оставались в стационаре. Подобных случаев в литературе в то время мы не обнаружили. Далее мы встретили в журнале Nature описание трех очень схожих клинических случаев, которые коллеги из Великобритании сначала даже ошибочно приняли за макулярный разрыв на фоне тракционного макулярного синдрома, но, сделав снимки, обнаружили нетипичную картину элевации и шизиса нейроэпителия, разрешившихся самостоятельно в течение недели после операции [1]. Данная статья убедила нас в необходимости поделиться своими наблюдениями. Таким образом, **целью** данного исследования явился анализ 17 случаев острого транзиторного макулярного отека (ОТМО) после неосложненной ФЭК + ИОЛ, сравнение со сходным состоянием и анализ возможных этиопатогенетических причин данной патологии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен обзор литературы, ретроспективный анализ историй болезней с оценкой возраста, пола, наличия сопутствующих глазных и общих заболеваний, наличия постоянного приема лекарственных средств системно и местно, данных передне-заднего отрезка глаза (ПЗО), кератометрии и внутриглазного давления (ВГД), а также состояния макулярной зоны по данным ОКТ (RTVue-100, Optovue®, США).

Средний возраст пациентов составил 68,24 ± 9,71 года (50–82 года), соотношение мужчин и женщин — 14:3. Операцию ФЭК с имплантацией мягкой акриловой ИОЛ (Acrysoft IQ, Alcon®, США) проводили через роговичный разрез 2,4 мм под местной анестезией (лидокаин 1 % в субтеноново пространство). Катаракта в большинстве случаев была 2–3-й степени плотности, пациент № 13 — с 1-й степенью и с заднекапсулярной катарактой, пациентка № 3 — со зрелой катарактой 4-й степени

плотности. Все операции были произведены одним опытным хирургом с помощью аппарата Millenium (Baush&Lomb®, США) по методике креста на режиме Burst с максимальной мощностью ультразвука 40 %, вакуумом 250 мм рт. ст. и скоростью пассивной ирригации сбалансированного солевого раствора 90 см³/мин. Все ИОЛ были имплантированы в капсульный мешок. За указанный период с начала 2014 и по конец 2015 года данным хирургом было выполнено 449 операций ФЭК + ИОЛ. Таким образом, частота наблюдаемых случаев острого транзиторного макулярного отека (ОТМО) составила 3,8 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У трех пациентов установлена двусторонняя компенсированная глаукома разной стадии (№ 2, 12 и 15), причем одному из них провели синустрабекулэктомию год назад (№ 15). 3 пациента имели миопию средней и высокой степеней (№ 1, 7 и 14).

Самым частым сопутствующим системным заболеванием была гипертоническая болезнь — 15 из 17 случаев. Кроме того, среди сопутствующих заболеваний отмечалась постоянная форма фибрилляции предсердий (№ 2 и 4), имплантация водителя синусового ритма (№ 2, 10 и 16), ишемическая болезнь сердца (№ 10 и 16 перенесли стентирование коронарных сосудов). Помимо заболеваний сердечно-сосудистой системы, имел место нефролитиаз и гидронефроз (№ 10, 14, 17), цирроз печени (№ 7) и ревматоидный артрит (№ 4 и 16).

Сахарным диабетом страдали 3 пациента, 2 из них — инсулинопотребным (№ 6 и 7), пациент № 11 получал гипогликемические препараты в таблетированной форме. Каких-либо проявлений диабетической ретинопатии на глазном дне обоих глаз у этих трех пациентов не отмечалось. Из принимаемых постоянно гипотензивных препаратов были диуретики (№ 1 и 11) и бета-блокаторы (№ 8, 11 и 12). Антиагрегантные средства (кардиомагнил) принимали два пациента (№ 8 и 16).

Пациентка № 3 со зрелой катарактой находилась в интервальном промежутке между курсами химиотерапии по поводу оперированного рака молочной железы с метастазами в регионарные лимфоузлы и кости.

Второй глаз был артифакичным у пяти пациентов.

Средняя некорригированная острота зрения по таблице Сивцева до операции составила 0,11 ± 0,11, корригированная — 0,21 ± 0,18. Несмотря на наличие отека макулы, корригированная острота зрения в первые сутки после операции составляла 0,31 ± 0,20. Послеоперационная острота зрения при разрешении отека и выписке составляла 0,48 ± 0,28 некорригированная и 0,82 ± 0,16 корригированная.

Предоперационное ВГД находилось на уровне 21,18 ± 2,38 мм рт. ст., послеоперационное при выписке — 19,5 ± 3,2 мм рт. ст. В первые несколько суток после операции ВГД также было в пределах нормы.

ПЗО в среднем составил 23,93 ± 1,23 мм (22,45–26,2 мм), средняя кератометрия по двум меридианам — 43,41 ± 1,41 D (40,1–45,5 D).

Послеоперационная воспалительная реакция у всех пациентов была минимальной: у пациента мужского пола (№ 1) отмечалась клеточная взвесь +1 во влаге передней камеры лишь на первые сутки после операции. В качестве лечения все пациенты в оперированный глаз получали инстилляции: НПВС (индоколлир 0,1 %), дексаметазон 0,1 % и ципрофлоксацин 0,4 % 4 раза в день, а также инъекции под конъюнктиву — 0,3 мл дексаметазона 0,4 % № 2–5.

Во всех описываемых случаях на снимках ОКТ в первые сутки после операции наблюдалась высокая отслойка нейроэпителия в макулярной зоне за счет скопления жидкости в наружном ядерном слое и под наружными сегментами фоторецепторов. Отек разрешался в среднем на 3–6-е сутки. ОКТ-снимок пациента № 1 в первые и третьи сутки после неосложненной ФЭК + ИОЛ представлен на рисунке 1. На третьи сутки после операции отмечалось полное прилегание нейроэпителия, за исключением щелевидной элевации

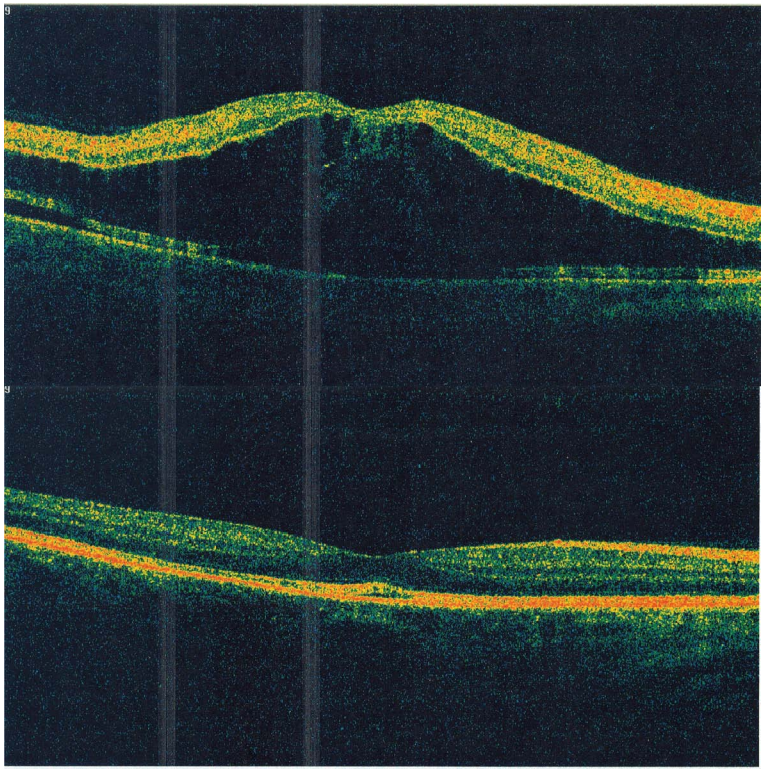


Рис. 1. ОКТ-снимок OD пациента № 1 в первые сутки (сверху) после операции и на третьи сутки (снизу)

Fig. 1. OCT image OD of case 1 on the 1st day after surgery (top) and on the the 3d day (below)

фоторецепторов (ФР) в фовеа, которая исчезла на четвертые сутки.

Динамика изменений на ОКТ между вторыми и пятыми сутками у пациентки № 3 представлена на рисунке 2.

Описанный M.T.J. Coasten и соавт. «А-паттерн» ретиношизиса на снимках ОКТ был четко виден только у пациента № 5, у которого при этом отмечалась ЗОСТ (рис. 3).

В большинстве наших наблюдений на ОКТ-снимках наблюдался интерстициальный отек наружных слоев сетчатки, приводящий к частичной или полной ОНЭ. Над отслоенными телами ФР в фовеа определялись слабодифференцированные бесформенные структуры, которые иногда имели радиальный характер и могли быть или измененными волокнами Генле (нейрональные синапсы колбочек с биполярами), или отекшими телами и отростками мюллеровых клеток, в норме расположенных радиально во фронтальной плоскости и образующих конусовидный каркас в фовеолярной зоне [2].

У пациента № 6 офтальмоскопически определялись мелкие твердые друзы и диспигментация, но на снимках ОКТ видно только перемещение пигмента в комплексе «ретинальный пигментный эпителий — мембрана Бруха — хориокапилляры (РПЭ-МБ-ХК)» (рис. 4). Примечательно, что ни у одного из описываемых пациентов на ОКТ в макуле не было образований высокой оптический плотности (крупных друз, неоваскулярных мембран).

На рисунках 5 и 7 представлены ОКТ-снимки пациентов № 7 и 14, в чем-то схожие с классическим псевдофакичным КМО с небольшими полостями в наружном плексиформном и ядерном слое (синдром Ирвина — Гасса). При последнем чаще встречаются полости в наружном плексиформном слое, чем отмечалось в наших наблюдениях.

Самая маленькая по высоте элевация в первые сутки после операции наблюдалась у пациента № 8, одна из самых высоких — у пациента № 9 (772 мкм). Тем не менее во всех случаях отмечались расширение наружного ядерного слоя, появление небольших оптических пустот в наружном плексиформном слое и отслойка ФР: локальная в проекции фовеолярной ямки или же более обширная, охватывающая всю макулярную область.

На ОКТ-снимке пациента № 12 (рис. 6) на фоне невысокой ОНЭ визуализируется смещенный кверху вместе с ФР слой волокон Генле: по бокам от сохранной фовеолярной ямки в виде радиально направленных балок между наружным плексиформным и ядерным слоем, ограниченном округлыми полостями в наружном ядерном слое.

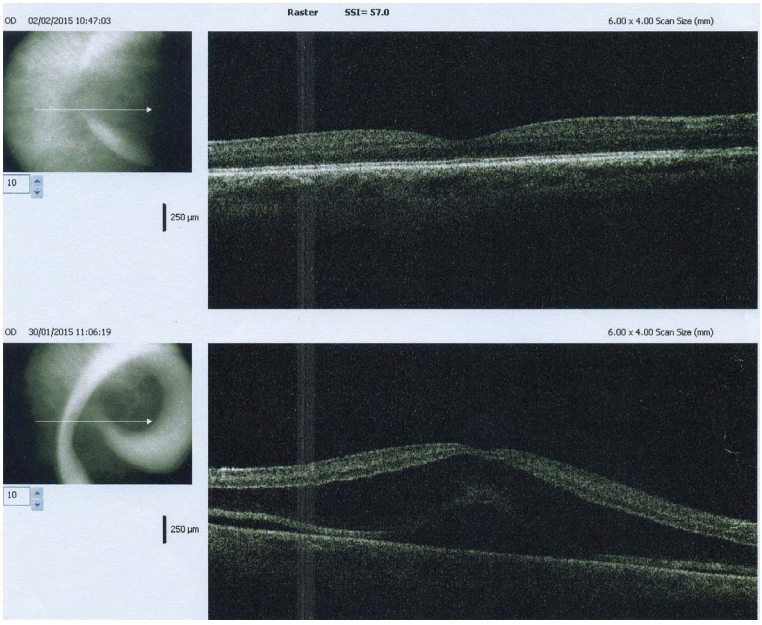


Рис. 2. ОКТ OD пациентки № 3 на вторые (снизу) — пятые (сверху) сутки

Fig. 2. OCT OD of case 3 on the 2nd (below) — 5th (top) days

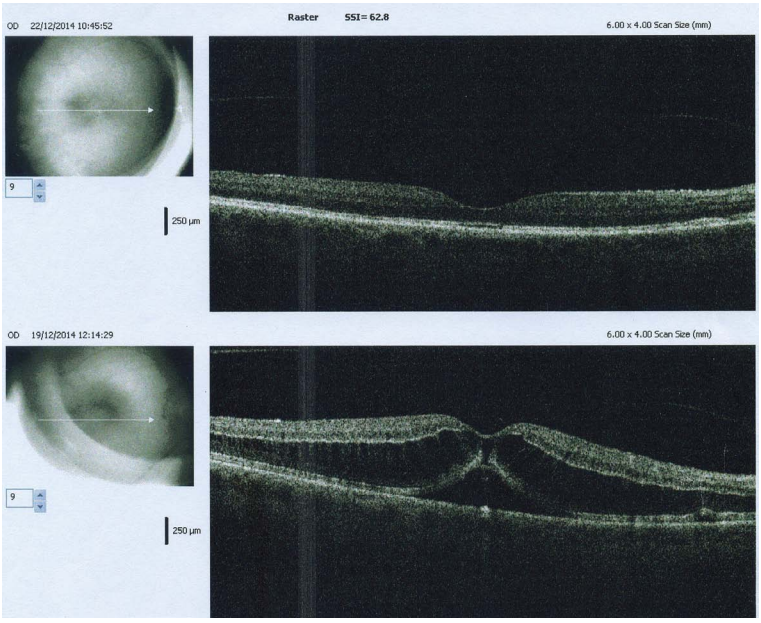


Рис. 3. Динамика на ОКТ OD пациента № 5 на 3-и (снизу) и 6-е (сверху) сутки, «А-паттерн», ЗОСТ

Fig. 3. Dynamic on OCT OD of case 5: 3d day (below) and 6th day (top), "A-sign", PVD

На рисунке 7 представлен ОКТ-снимок на вторые сутки пациентки № 14 с сопутствующей миопией высокой степени. Обращает на себя внимание невысокий размер ОНЭ и небольшой размер кистозных полостей в наружном ядерном слое. Полная резорбция отека у данной пациентки произошла на третьи сутки после операции.

В 9 случаях на ОКТ-снимках в макулярной зоне отслойки ЗГМ не отмечалось, хотя она иногда приподнималась по краям купола ОНЭ, но после резорбции отека

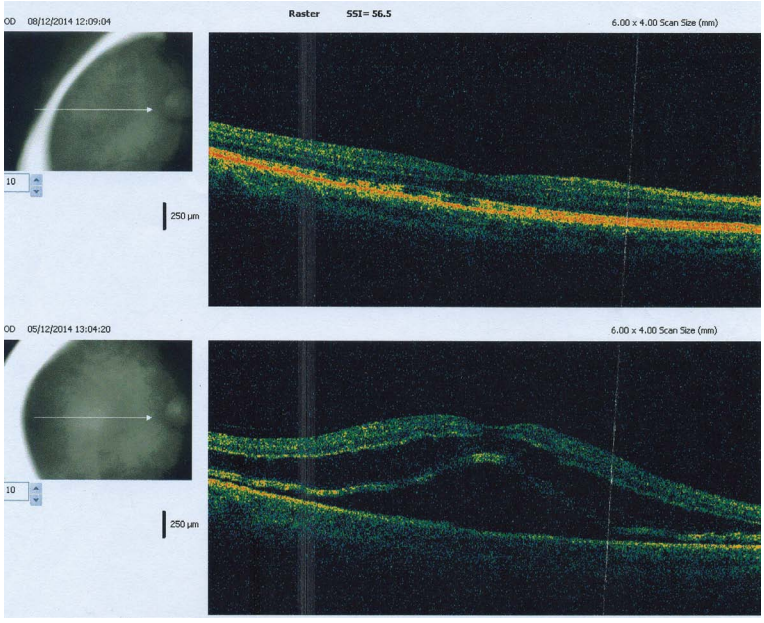


Рис. 4. Динамика на ОКТ OD пациента № 6 на вторые (снизу) и пятые (сверху) сутки

Fig. 4. OCT OD dynamics of case 6 on the 2nd (below) — 5th (top) days

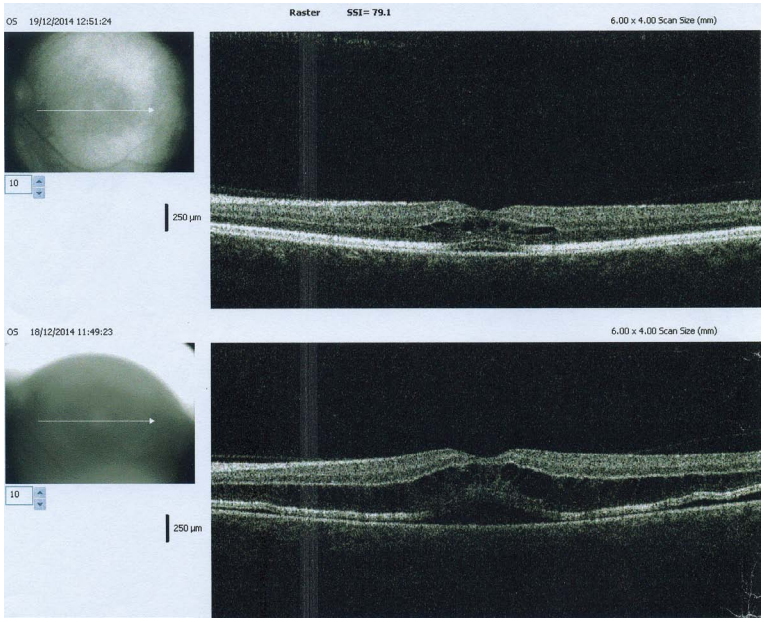


Рис. 5. ОКТ OS пациента № 7 на 3-и (снизу) — 4-е (сверху) сутки, ЗОСТа нет

Fig. 5. OCT OS dynamics of case 7 on the 3d (below) — 4th (top) days, no PVD

продолжала прилегать к сетчатке. Несмотря на высокую ОНЭ, во всех наблюдаемых случаях фовеолярная вырезка сохранялась, т.е. архитектоника внутренних слоев сетчатки, которые испытывают большую силу тракции со стороны стекловидного тела, во время ОТМО не изменялась.

У пациента № 15 с оперированной далеко зашедшей компенсированной глаукомой полная резорбция макулярного отека произошла на шестые сутки (рис. 8).

На ОКТ-снимках пациента № 16 (рис. 9) и пациента № 17 (рис. 10), помимо ОНЭ, отмечалась нежная эпиретинальная мембрана, которая не претерпела никаких изменений после резорбции отека. Резорбция отека у пациента № 17 произошла на 4–5-е сутки.

Таким образом, на большинстве снимков обращает на себя внимание наличие полостей в наружном ядерном слое, которые, сливаясь, расщепляют внутренние и наружные слои сетчатки, а также приводят к отслойке тел фоторецепторов на довольно большом протяжении, хотя очередность возникновения этих процессов достоверно не выяснена. Полное восстановление макулярной структуры по данным ОКТ у всех пациентов происходило в среднем на четвертые сутки (3–6 дней) после ФЭК + ИОЛ. Наличие глаукомы, сахарного диабета, онкологического процесса, прием диуретиков мало изменяли структуру и высоту наблюдаемого отека на снимках ОКТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

M.T.J. Coasten и соавт. в 2007 г. описали 3 схожих случая, притом что оперировали три разных опытных хирурга. Частота встречаемости данной макулопатии в статье не была указана. Пациенты: две женщины и один мужчина, 72, 59 и 66 лет соответственно. В статье указано, что все 3 пациента не имели признаков ЗОСТ, но на ОКТ-снимке второй пациентки над куполом внутренних слоев сетчатки просматривалась почти полностью отслоенная ЗГМ, прикрепленная к внутренней пограничной мембране только в проекции фовеа. Английские коллеги затруднялись определить причину отека, но предположили, что причиной описанных ими случаев является витреомакулярная тракция [1].

Мы считаем, что, описанный этими авторами ОКТ-паттерн «буквы А» связан со структурой каркаса из тел и отростков мюллеровых клеток в макулярной области. Горизонтальная перекладина буквы А, возможно, является частью этого каркаса в составе наружной пограничной мембраны. Обнаруженные нами на ОКТ боковые, иногда волнистые, иногда компактно-прямые линии, идущие вверх от отслоенных ФР в фовеа и формирующие в итоге перевернутую трапецию снизу под слоем нервных волокон, вероятно, представляют собой слой косо ориентированных волокон Генле [2–4], которые в парафовеа тесно контактируют с отростками клеток Мюллера. A. Matet и соавт. при помощи ОКТ и иммуногистохимии описали расположение клеток Мюллера в парафовеолярной зоне в сагиттальной плоскости по типу английской буквы Z:

косо в комплексе наружный плексиформный слой с волокнами Генле и вертикально во внутренних слоях сетчатки, образуя при этом связи с аксонами колбочек [5].

Aylin Yaman и соавт. провели проспективное исследование 59 пациентов (59 глаз) после рутинной хирургии катаракты и обнаружили в первые сутки в 2 случаях (3,3 %) острый отек макулы, резорбция которого произошла в течение недели. У пациентов отмечалась полная отслойка ЗГМ после резорбции отека, признаков пропотевания на флюоресцентной ангиографии (ФАГ) сетчатки обнаружено не было. Авторы считают, что причиной описанных ими двух случаев острого макулярного отека является витреомакулярная тракция [6].

D. Panagiotidis и соавт. ретроспективно описали 5 случаев острого макулярного отека в первые сутки после неосложненной ФЭК + ИОЛ, также разрешившегося спонтанно в течение 10 дней, предположительно, по мнению авторов, благодаря развитию ЗОСТ [7]. В статье также предполагается тракционный генез отека, но авторы отмечают сходство патогенеза с псевдофакичным кистозным макулярным отеком (КМО). На представленных в статье снимках ОКТ двух пациентов фовеолярный контур был изменен, но признаков ЗОСТ на первом рисунке после резорбции отека по данным ОКТ не было. Авторы отмечают, что А-паттерн структуры макулопатии наблюдался у двух пациентов из пяти. Частота данных случаев составила 1:600, но авторы отмечают, что в действительности она должна быть выше. Один пациент с обнаруженными на ОКТ изменениями в слое пигментного эпителия сетчатки предъявлял жалобы на метаморфопсии после резорбции отека так же, как и два пациента, описанные M.T.J. Coasten и соавт. [1].

Идиопатический витреомакулярный тракционный синдром (ТМС), описанный в N.S. Jaffe [8] и A.B. Reese [9], заключается в неполной отслойке ЗГМ при плотном ее сращении с внутренней пограничной мембраной и проявляется изменением фовеолярного профиля. При данной патологии в 10 % наблюдений возможно спонтанное разрешение тракции без образования ламеллярного или сквозного макулярного отверстия на неоперированных глазах, но только при условии произошедшей полной ЗОСТ [10–12]. В литературе описаны редкие случаи макулярных разрывов, произошедших в первые сутки после неосложненной ФЭК с имплантацией ИОЛ [13, 14]. Также описаны случаи, когда проявившаяся после рутинной хирургии катаракты витреомакулярная адгезия и тракция привели к развитию кистозного макулярного отека, резистентного к противовоспалительной терапии,

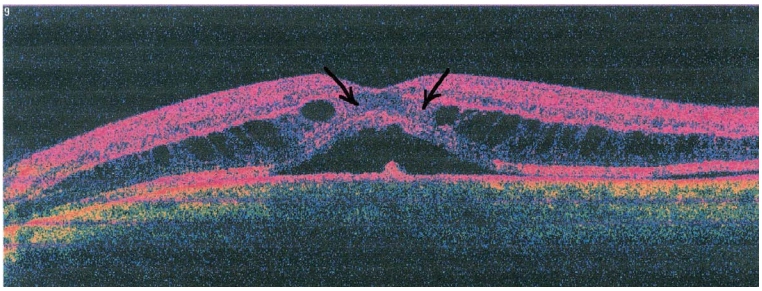


Рис. 6. ОКТ снимок OS пациента № 12 на вторые сутки, определяется слой волокон Генле (стрелочки)

Fig. 6. OCT image OS of case 12 on the 2nd day visualizing elevated Henle's fibre layer (arrows)

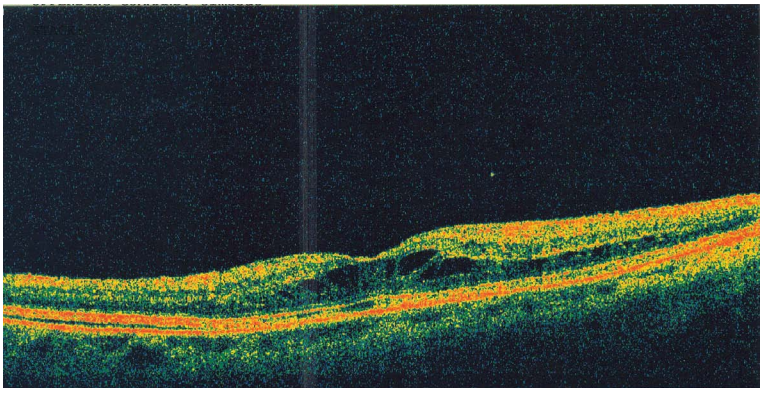


Рис. 7. ОКТ-снимок OD пациентки № 14 с высокой миопией на вторые сутки

Fig. 7. OCT image OD of case 14 with high myopia on the 2nd day

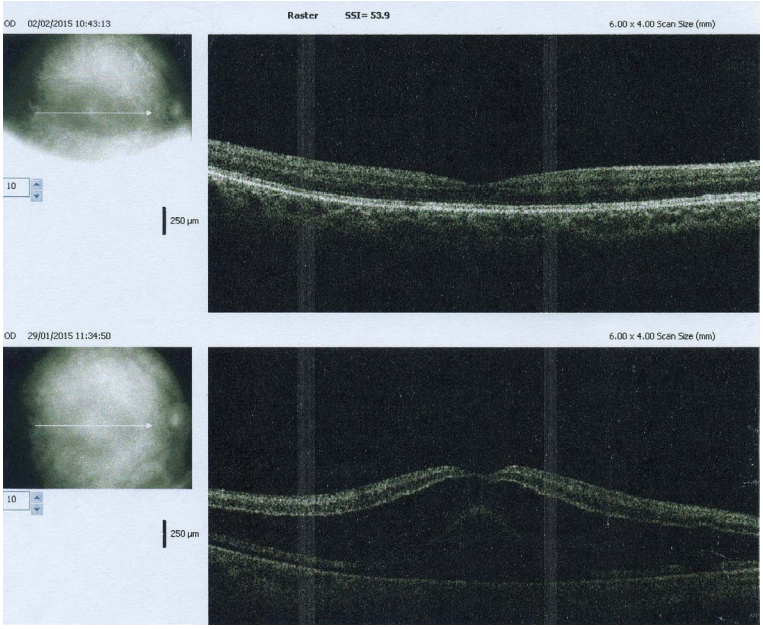


Рис. 8. ОКТ динамика OD пациента № 15 на 2-е (снизу) — 6-е (сверху) сутки, сопутствующая глаукома

Fig. 8. OCT OD dynamics of case 15 on the 2d (below) — 6th (top) days, POAG

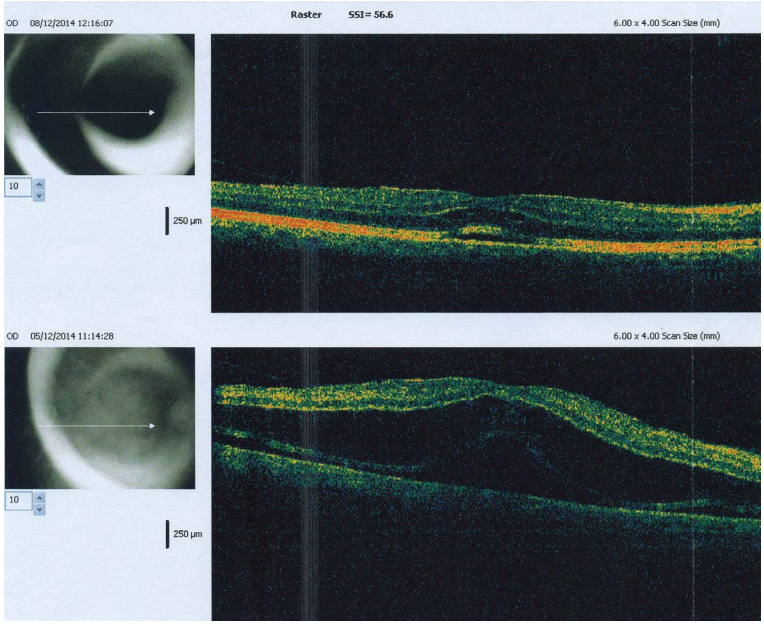


Рис. 9. ОКТ OD динамика пациента № 16 на 2-е (снизу) и 5-е (сверху) сутки, ЭРМ

Fig. 9. OCT OD dynamics of case 16 on the 2nd (below) and 5th (top) days, ERM

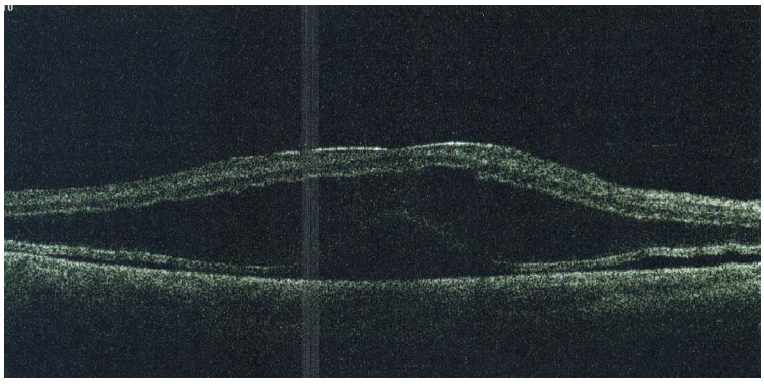


Рис. 10. ОКТ снимок OD пациента № 17 в первые сутки, ОНЭ на фоне ЭРМ

Fig. 10. OCT image OD of case 17 on the 1st day, SRD and ERM

и потребовала выполнения витрэктомии с положительным эффектом [15, 16].

Причастность витреомакулярной адгезии и тракции к патогенезу наблюдаемого нами транзиторного макулярного отека крайне сомнительна, учитывая сохранную фовеолярную выемку даже при максимальной высоте ОНЭ и отсутствии ЗОСТ при резорбции отека в большинстве случаев. Объем удаленного хрусталика в несколько раз меньше имплантируемой ИОЛ, и это должно вызывать изменения в объеме и структуре стекловидного тела при действии так называемых передне-задних сил или тракций, которые могут быть вовлечены в патогенез макулярных разрывов [14]. Но только в 3,8 % наших и в 3,3 % случаев, описанных A. Yaman, произошли выраженные транзиторные изменения макулярного профиля в первые сутки после операции. Более того, был проведен ряд исследований по измерению толщины макулярной зоны по данным ОКТ до и после неосложненной ФЭК + ИОЛ. Были обнаружены лишь минимальные утолщения в макулярной зоне в ранние и поздние сроки наблюдений [17–19] и в 3,2 % случаев — классический КМО [19].

Мы обратили внимание в наших случаях на схожесть ОКТ-картины в определенные этапы и картины при псевдофакичном КМО, этиология которого неизвестна. Но синдром Ирвина — Гасса возникает в среднем через 4–6 недель после экстракции катаракты. Он проявляется на ФАГ пропотеванием флюоресцеина через парафовеолярные капилляры в поздней фазе в виде кистозных полостей в наружном плексиформном и ядерном слое сетчатки и связан с такими факторами риска, как возраст, мужской пол, увеит, сахарный диабет, увеличенная длительность операции, нарушение целостности передней гиалоидной мембраны, потеря стекловидного тела и/или его ущемление в операционном разрезе [20, 21]. В эпоху хирургии малых разрезов, хотя частота данного осложнения снизилась и составляет, по данным многоцентровых рандомизированных исследований, всего 1,17 %, добавились дополнительные факторы риска, такие как эпиретинальный фиброз, витреоретинальная хирургия в анамнезе, тромбоз ветвей ЦВС. При этом высокая миопия, сухая форма ВМД и использование аналогов простагландинов не увеличивали риск развития псевдофакичного КМО [22].

В работе G. Gulkilik отмечается, что на 10-й неделе после неосложненной ФЭК + ИОЛ обнаруживается КМО чаще при наличии признаков послеоперационного воспаления в первые сутки в виде клеточной взвеси 2+ во влаге передней камеры — 43,2 % против 11,5 % при отсутствии клеточной реакции. А наличие полной ЗОСТ до операции обладает статистически значимым защитным эффектом от развития псевдофакичного КМО [23]. Многие авторы отмечают, что реальная частота встречаемости КМО после неосложненной ФЭК + ИОЛ не 0,1–2,5 % [24, 25], а в 10 раз выше и иногда достигает 25,5 % случаев, что подтверждается исследованиями с использованием ФАГ [23, 26]. В работе J. Mentes и соавт. показано, что частота ангиографически выявляемого псевдофакичного КМО после ФЭК + ИОЛ составляет 9,1 %, что сопоставимо с его частотой после экстракапсулярной экстракции катаракты [27].

В отличие от наших наблюдений, при псевдофакичном КМО на ОКТ типичен кистозный паттерн и редко обнаруживается субретинальная жидкость и отслойка нейросенсорной сетчатки [25].

Наличие системных сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний, несомненно, сказывается на состоянии микроциркуляторного русла всех оболочек глаза.

Перепад ВГД и выход воспалительных медиаторов в ответ на операционную травму приводят к изменению проницаемости стенки капилляров. Описаны случаи возникновения окклюзии микроциркуляторного русла сетчатки в парафовеолярной зоне в первые сутки после ФЭК + ИОЛ в виде так называемой парамакулярной острой срединной макулопатии, которая проявляется парацентральными стойкими скотомами и ишемической гиперрефлективностью в зоне проекции глубокой капиллярной сети сетчатки на ОКТ [28].

По мнению И.Э. Иошина, псевдофакичный интерстициальный КМО развивается тогда, когда скорость капиллярной фильтрации превышает скорость оттока жидкости из сетчатки через периваскулярный интерстиций, несмотря на ауторегуляцию кровотока, и в этом процессе, возможно, играют роль аутоиммунные реакции на материал ИОЛ [29].

Воздействие ультразвука и светотоксичность изменяют проницаемость капилляров сетчатки и/или хориоидеи. По теории J.D.M. Gaas пигмент ксантофил находится на дне фовеолы в проекции прозрачных тел и отростков клеток Мюллера и в наружном плексиформном слое. Возможно, наблюдаемая нами ОНЭ както связана с реакцией этого пигмента и, следовательно, с функцией клеток Мюллера или других клеток макулярной зоны в ответ на действие светового излучения операционного микроскопа [2]. Однако в работе M.C. Kraff показано отсутствие достоверной разницы в частоте послеоперационного КМО при защитном использовании макулярного фильтра во время хирургии катаракты [30].

Наличие аваскулярной зоны в фовеа, отсутствие капиллярной сети во внешних слоях сетчатки делают макулярную зону уязвимой. То, что псевдофакичный КМО возникает в среднем через месяц после хирургии катаракты и имеет ОКТ-картину, в чем-то схожую с картиной в момент резорбции жидкости при ОТМО, вероятно, свидетельствует о позднем срыве компенсаторных механизмов, присутствующих в норме и поддерживающих гомеостаз макулярной зоны.

Резорбция интра- и субретинальной жидкости в наших наблюдениях происходила одновременно в наружных слоях сетчатки и на всем обширном протяжении из-под отслоенных ФП. Участие комплекса РПЭ-МБ-ХК в этом процессе несомненно.

Все пациенты имели нативное стекловидное тело. Особенности строения стекловидного тела, описанные J. Worst и З.А. Махачевой, а именно соединение ретролентальной сумки через клокетов канал с полостью над макулярной зоной, вероятно, связаны с патогенезом ОТМО [31]. Сложно сказать определенно, что является причиной описанных нами случаев: тракционный компонент или транссудативный. Вероятно, что эти процессы переходят друг в друга и тесно связаны между собой. Возможно, индивидуальная слабость пигментно-ретинального растра по Клети у данных пациентов способствовала такому течению раннего послеоперационного периода. Возможна также индивидуальная реакция на интракамеральное введение 0,1 % мезатона, что могло иметь место во время операции, на состояние сосудистой стенки. В настоящее время нет ясных и полных представлений о циркуляции внутриглазной и внутритканевой жидкости в заднем отрезке глаза. Известно, что пигментный эпителий сетчатки участвует в ионнозависимом транспорте воды, и клетки Мюллера также обеспечивают регуляцию водного обмена в толще сетчатки [32, 33]. ОКТ-картину при ОТМО следует дифференцировать с таковой при центральной серозной хориоретинопатии и при ямке диска зрительного нерва, при которых также отмечается полная отслойка нейроэпителия в макулярной зоне. В качестве профилактики возникновения ОТМО, возможно, следует рассматривать пероральный прием НПВС за сутки до планируемой хирургии катаракты.

Недостатком нашего исследования является его ретроспективность, вследствие этого по техническим причинам снимки ОКТ были доступны лишь в бумажном формате, причем у пациентов № 2, 4, 10 и 13 есть только запись в истории болезни о том, что в послеоперационном периоде отмечалась транзиторная высокая ОНЭ. Снимки ОКТ были выполнены в режиме линейных сканов, а не 3D, что уменьшает детализацию морфологии макулярной зоны при данной редкой патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, подобные случаи транзиторного макулярного отека наблюдали многие офтальмологи в мире, но ввиду его быстрой самостоятельной резорбции и отсутствия каких-либо последствий для зрения, какие бывают при клинически значимом псевдофакичном КМО, на них не фокусировался клинический интерес. A. Yaman и D. Panagiotidis также отмечали, что данный вид отека может пройти незамеченным, так как зрительные функции быстро восстанавливаются [6, 7]. Мы надеемся, что данная работа побудит офтальмологов делиться такими наблюдениями, чтобы достоверно понять причину его возникновения и пути резорбции интерстициальной жидкости в сетчатке.

Название «А-макулопатия» оценивается нами как не совсем объективное, так как среди наших 17 случаев лишь в одном наблюдался такой структурный паттерн на снимках ОКТ (рис. 3). Но буква А могла бы отражать не морфологию, а остроту процесса от слова “acute”. Описанные A. Yaman и D. Panagiotidis схожие случаи транзиторного отека макулы были названы авторами синдромом острой витреомакулярной тракции (acute vitreomacular traction syndrome) [6, 7]. Предложенный нами термин «острый транзиторный макулярный отек» (acute transient macular edema) представляется более соответствующим нашим наблюдениям, так как признаков ТМС у наших больных мы не наблюдали. Для более детального понимания наблюдаемого явления необходимы дальнейшие исследования в области жидкостно-тканевого обмена в глазу.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Бейсекеева Ж.С. — дизайн исследования, анализ данных и написание текста;
Безруков А.В. — выполнение операций, сбор данных, ценные замечания;
Кочергин С.А. — научное редактирование текста;
Самойленко А.И. — интерпретация ОКТ-снимков, ценные дополнения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Costen M.T.J., Williams C.P.R., Asteriades S. Luff A.J. An unusal maculopathy after routine cataract surgery. *Nature Eye.* 2007;21:1416–1418. DOI: 10.11038/sj.eye.6702587
2. Gaas J.M. Müller. Cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis. Hypotheses concerning its role in the pathogenesis of macular hole and foveomacular retinoschisis. *Arch Ophthalmol.* 1999 June;117:821–823. DOI: 10.1001/archopht.117.6.821
3. Lujan B.J., Roorda A., Croskrey J.A., Dubis A.M., Cooper R.F., Babayo J., Duncan J.L., Bhavna J.A., Carroll J. Directional optical coherence tomography provides accurate outer nuclear layer and Henle fiber layer measurements. *Retina.* 2015 August;35(8):1511–1520. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000527
4. Kishi S., Kamei Y., Shimizu K. Tractional elevation of Henle's fiber layer in idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol. 1995*;120(4):486–496 DOI: 10.1016/S0002-9394(14)72663-7
5. Matet A., Savastano M.C., Rispoli M., Bergin C., Moulin A., Crisanti P., Behar-Cohen F. En face optical coherence tomography of foveal microstructure in full-thickness macular hole: a model to study perifoveal Müller cells. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(6):1142–1151. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.02.013
6. Yaman A., Karahan E., Arikan G., Aydin R., Saatci A.O., Durak I. Acute vitreomacular traction syndrome after uneventful phacoemulsification. *Ann Ophthalmol.* 2008;40(1):15–18.
7. Panagiotidis D., Karagiannis D., Theodossiadis P., Alonistiotis D., Charonis A., Tsoumbris I., Vergados I. Cataract-related acute vitreomacular traction syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2010;21(1):20–23. DOI: 10.5301/ejo.2010.521
8. Jaffe N.S. Vitreous traction at the posterior pole of the fundus due to alterations in the vitreous posterior. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1967;71(4):642–652.
9. Reese A.B., Jones I.S., Cooper W.C. Vitreomacular traction syndrome confirmed histologically. *Am J Ophthalmol.* 1970;69(6):975–977. DOI: 10.1016/0002-9394(70)91041-x
10. Kusaka S., Saito Y., Okada A.A., Sasamoto M., Hayashi A., Ohji M., Tano Y. Optical coherence tomography in spontaneously resolving vitreomacular traction syndrome. *Ophthalmologica.* 2001;215(2):139–141. DOI: 10.1159/000050847
11. Levy J., Belfair N., Rogozin A., Klemperer I. Rapid spontaneous resolution of vitreomacular traction syndrome documented by optical coherence tomography. *Int Ophthalmol.* 2004;25(4):247–251. DOI: 10.1007/s10792-005-8249-1
12. Theodossiadis G.P., Grigoropoulos V.G., Theodoropoulou S., Datseris I., Theodossiadis P.G. Spontaneous resolution of vitreomacular traction demonstrated by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(4):842–851. DOI: :10.1016/j.ajo.2014.01.011
13. Patterson J.A., Ezra E., Gregor Z.J. Acute full-thickness macular hole after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:799–800. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00906-5
14. Ameli N., Lashkari K. Macular hole following cataract extraction. *Semin Ophthalmol.* 2002;17:196–198. DOI: 10.1076/soph.17.3.196.14775
15. Falcone P.M. Vitreomacular traction syndrome confused with pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1996;27:392–394.
16. Scarpa G. Bilateral cystoid macular edema after cataract surgery resolved by vitrectomy. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21(5):677–679. DOI: 10.5301/EJO2011.6506
17. Biro Z., Balla Z., Kovacs B. Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implantation. *Eye.* 2008;22(1):8–12. DOI: 10.1038/sj.eye.6702460
18. Perente I., Utine C.A., Ozturker C., Cakir M., Kaya V., Eren H., Kapran Z., Yilmaz O.F. Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2007; 32(3):241–247. doi:10.1080/02713680601160610
19. Cagini C., Fiore T., Iaccheri B., Piccineli F., Ricci M.A., Fruttini D. Macular thickness measured by optical coherence tomography in a healthy population before and after uncomplicated cataract phacoemulsification surgery. *Curr Eye Res.* 2009;34:1036–1041. DOI: 10.3109/02713680903288937
20. Irvine A.R. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery, interpreted according to recent concepts of the structure of the vitreous. *Am J Ophthalmol.* 1953;(36):599–619. DOI: 10.1016/0002-9394(53)90302-x
21. Gass J.D., Norton E.W. Cystoid Macular edema and papilledema following cataract extraction: a fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol.* 1966;(76):646–661. DOI: 10.1001/archopht.1966.03850010648005
22. Chu C.J., Johnston R.L., Buscombe C., Sallam A.B., Mohamed Q., Yang Y.C, Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery. United Kingdom Pseudophakic Macular Edema Study Group. *Ophthalmology.* 2016;123(2):316–323. DOI: 10/1016/j.ophtha.2015.10.001
23. Gulkilik G., Kocabora S., Taskaili M., Engin G. Cystoid macular edema after phacoemulsification: risk factors and effect on visual acuity. *Canadian Journal of Ophthalmology.* 2006;41(6):699–703. DOI: 10.3129/i06-062
24. Packer M., Lowe J., Fine H. Incidence of acute postoperative cystoid macular edema in clinical practice. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(12):2108–2111. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.07.029
25. Han J.V., Patel D.V., Squirrell D., McGee C.N.J. Cystoid macular oedema following cataract surgery: a review. *Clin.Experiment. Ophthalmol.* 2019;47:346–356. DOI: 10.1111/ceo13513
26. Lobo C. Pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmologica.* 2012;227:61–67. DOI: 10.1159/000331277
27. Mentes J., Erakgun T., Afrashi F., Kerci G. Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica.* 2003;217:408–412. DOI: 10.1159/000073070
28. Creese K., Ong D., Sandhu S.S., Ware D., Harper C.A., Al-Qureshi S.H., Wickremasinghe S.S. Paracentral acute middle maculopathy as a finding in patients with severe vision loss following phacoemulsification cataract surgery. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2017;45(6):565–567. DOI: 10.1111/ceo.12945
29. Иошин И.Э. Послеоперационный или артифакичный (псевдофакичный) макулярный отек. *Российский офтальмологический журнал* 2020;13(4):64–69. [Ioshin I.E. Postoperative, or pseudophakic macular edema. Rossiiskiy Ophtal'mologicheskiy zhurnal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2020;13(4):64–69 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-64-69
30. Kraff M.C., Lieberman H.L., Jampol L.M., Sanders D.R. Effect of a papillary light occluder on cystoid macular edema. *J. Cataract Refract Surg.* 1989;15:658–660.
31. Worst J.G.F. Cisternal systems of the fully developed vitreous body in the young adult. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1977; 97(4):550–554.
32. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev.* 2005;85:845–881.
33. Bringmann A., Grosche J., Pannickle T., Francke M. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Ret Eye Res.* 2006;25(4):397–424. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2006.05.003

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Центральная клиническая больница № 2 ОАО «РЖД»
Офтальмологическая клиника доктора Самойленко
Бейсекеева Жулдыз Сериковна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
ул. Лосиноостровская, влад. 43, Москва, 107564, Российская Федерация
Нахимовский просп. 56, Москва, 117292, Российская Федерация

Центральная клиническая больница № 2 ОАО «РЖД»
Безруков Александр Валентинович
кандидат медицинских наук, заведующий офтальмологическим отделением
ул. Лосиноостровская, влад. 43, Москва, 107564, Российская Федерация

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кочергин Сергей Александрович
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы
Самойленко Александр Игоревич
кандидат медицинских наук, заведующий отделением витреоретинальной патологии
2-й Боткинский проезд, 5, Москва, 125284, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Central Clinical Hospital № 2 of Russian Railways
Samoylenko Eye Clinic
Beisekeeva Juldyz S.
PhD, ophthalmologist
Losinoostrovskaya str., 43, Moscow, 107564, Russian Federation
Nahimovskiy ave., 56, Moscow, 117292, Russian Federation

Central Clinical Hospital № 2 of Russian Railways
Bezrukov Alexandr V.
PhD, head of the Ophthalmology department
Losinoostrovskaya str., 43, Moscow, 107564, Russian Federation

Russian Medical Academy of continious postdiploma education
Kochergin Sergei A.
MD, Professor of the Ophthalmology department
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

State Hospital named by S.P. Botkin
Department of vitreoretinal pathology
Samoylenko Alexandr I.
PhD, head of the Vitreoretinal pathology department
2-nd Botkinskiy travel, 5, Moscow, 125284, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-451-458

поступила 09.06.21
was received 09.06.21

Оценка эффективности оптимизированной транссклеральной диод-лазерной циклофотокоагуляции у пациентов с нестабилизированной глаукомой





И.Е. Швайликова Е.И. Беликова

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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):451–458**

Цель: оценить эффективность оптимизированной транссклеральной диод-лазерной циклофотокоагуляции (ЦФК) у пациентов с нестабилизированной глаукомой. **Методы.** Выполнен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов с диагнозом «открытоугольная нестабилизированная глаукома», у которых была выполнена транссклеральная диод-лазерная ЦФК в непрерывно-волновом режиме. Всего проанализированы 44 амбулаторные карты пациентов (44 глаза). **Результаты.** Оценивали течение послеоперационного периода, жалобы, офтальмологический статус. Уровень внутриглазного давления (ВГД) определяли на следующий день после проведения процедуры, через одну неделю, 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции. Через 12 месяцев после операции уровень ВГД снизился на 42,9 %. Количество применяемых гипотензивных препаратов к концу срока наблюдения снизилось на 66,6 % (с 2,75 ± 0,4 до 1,0 ± 0,7 препарата (p = 0,001)). Частота побочных осложнений составила 11,3 %. У 40 % пациентов уменьшились проявления токсико-аллергической реакции со стороны глазной поверхности на гипотензивные препараты из-за снижения частоты инстилляций. Показатели МКОЗ оставались стабильными на протяжении всего срока наблюдения **Заключение.** Результаты проведенного клинического исследования свидетельствуют о том, что транссклеральная ЦФК является эффективной и безопасной методикой с высоким прогнозируемым результатом, поскольку обеспечивает компенсацию уровня ВГД, что позволяет стабилизировать прогрессирование глаукомного процесса. Методика транссклеральной ЦФК обеспечивает уменьшение и (или) коррекцию гипотензивного режима посредством уменьшения количества применяемых гипотензивных препаратов. У пациентов с наличием токсико-аллергической реакции со стороны глазной поверхности, которая развивается при длительном применении гипотензивных препаратов, удается уменьшить клинические проявления за счет отмены и (или) сокращения количества применяемых гипотензивных препаратов, что значительно улучшает качество жизни.

Ключевые слова: внутриглазное давление, глаукома, транссклеральная циклофотокоагуляция, открытоугольная глаукома

Для цитирования: Швайликова И.Е., Беликова Е.И. Оценка эффективности оптимизированной транссклеральной диод-лазерной циклофотокоагуляции у пациентов с нестабилизированной глаукомой. *Офтальмология.* 2021;18(3):451–458. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-451-458

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

The Evaluation of the Effectiveness of the Optimized Technique of Transcleral Diodlaser Cyclophotocoagulation in Patients with Unstable Glaucoma

I.E. Shvailikova, E.I. Belikova
Eye Clinic of Doctor Belikova, LLC
Budennogo ave., 26/2, Moscow, 105118, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):451–458**

Objectives: To evaluate the effectiveness of the optimized technique of transcleral diode laser cyclophotocoagulation (DCPC) in patients with unstable glaucoma. **Methods.** The retrospective analysis of outpatient records of patients diagnosed with open-angle compensated glaucoma, who underwent transcleral diodlaser DCPC in continuous-wave mode, has been performed. Totally, 44 outpatient records (44 eyes) have been analyzed. **Results.** The course of the postoperative period, patients' complaints, and the ophthalmological status have been evaluated. The level of intraocular pressure (IOP) was determined on the day after the procedure, a week, 1, 3, 6 and 12 months after the operation. 12 months after the operation, the level of IOP decreased by 42.9 %. The number of antihypertensive drugs used by the end of the follow-up period decreased by 66.6 %: from 2.75 ± 0.4 to 1.0 ± 0.7 drugs (p = 0.001). The frequency of side effects was low and comprised 11.3 %. In 40 % of patients, manifestations of toxic-allergic reactions of the ocular surface to antihypertensive drugs decreased due to the possibility to reduce the frequency of instillations. The MCVA indicators remained stable throughout the entire follow-up period. **Conclusion.** Thus, the results of the conducted clinical study indicate that transcleral DCPC is an effective and safe technique with a high predicted result, since it compensates for the level of IOP, which allows to stabilize the progression of the glaucoma process. The method of trascleral DCPC provides a reduction and (or) correction of the hypotensive regime by reducing the number of antihypertensive drugs used. In patients with a toxic-allergic reaction from the ocular surface developed due to a prolonged use of antihypertensive drugs, it allows to reduce the symptoms and clinical manifestations by canceling and (or) reducing the number of antihypertensive drugs used, indirectly significantly improving the quality of life.

Keywords: intraocular pressure, glaucoma, diode transcleral cyclophotocoagulation, open-angle glaucoma

For citation: Shvailikova I.E., Belikova E.I. The Evaluation of the Effectiveness of the Optimized Technique of Transcleral Diodlaser Cyclophotocoagulation in Patients with Unstable Glaucoma. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):451–458. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-451-458

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

По данным федерального статистического наблюдения, в Российской Федерации в 2018 году было зарегистрировано около 1,3 млн пациентов с первичной глаукомой, причем в 45 % случаев глаукома впервые была выявлена на третьей и четвертой стадии заболевания [1, 2]. В соответствии с Положениями национального руководства лечение глаукомы в подавляющем большинстве случаев начинают с назначения гипотензивных препаратов для снижения уровня внутриглазного давления (ВГД) [1]. При отсутствии эффекта от консервативного лечения прибегают к хирургическим методам воздействия.

В последнее время широкое распространение получили лазерные циклодеструктивные методы лечения глаукомы, которые обладают рядом преимуществ по сравнению с проникающей хирургией: малая травматичность процедуры, возможность проведения вмешательства у пациентов с отягощенным общесоматическим статусом, после неэффективных предыдущих хирургических вмешательств, у пациентов, страдающих неоваскулярной и терминальной болящей глаукомой. Методика предполагает возможность проведения повторных лазерных вмешательств при снижении гипотензивного действия в отдаленном послеоперационном периоде [3–5].

Разработка метода циклофотокоагуляции (ЦФК) как более совершенного и целенаправленного подхода к разрушению цилиарного тела началась в 1972 году, когда Bechman и соавт. впервые сообщили о применении ЦФК с использованием рубинового лазера. В настоящее время ЦФК можно проводить с помощью транссклерального, эндоскопического или транспупиллярного доступа [6]. Впервые в России методику контактной транссклеральной диод-лазерной ЦФК (ТДЦФК) применили В.В. Волков и соавт. в 1991–1993 годах [7]. Были изучены как контактные, так и бесконтактные методы, однако прямой контакт позволяет производить компрессию конъюнктивы и склеры с прямой передачей энергии [3, 8–10]. При ЦФК энергия лазера, проходящая через склеру, поглощается меланином в цилиарных отростках, что приводит к коагуляционному некрозу цилиарного тела. Считается, что основным механизмом снижения ВГД является уменьшение продукции водянистой влаги, что происходит в результате абляции цилиарного эпителия и снижения цилиарного кровоснабжения [4, 11, 12]. Термическое воздействие лазера приводит также к развитию послеоперационного воспаления и уменьшению продукции водянистой влаги [8, 10, 13, 14].

Для выполнения процедуры можно использовать как Nd:YAG-лазер (1064 нм), так и полупроводниковый

диодный лазер (810 нм). Применение полупроводникового диодного лазера в настоящее время является самым популярным, по существу, заменяющим Nd:YAG-лазер благодаря способности обеспечивать эквивалентную эффективность и простоту исполнения с меньшим количеством побочных эффектов [6, 15].

Несмотря на несомненные преимущества метода ЦФК, отмечен и ряд особенностей и осложнений в послеоперационном периоде при применении метода, таких как эрозия роговицы, гифема, гемофтальм, гипертензия, гипотония, субатрофия глазного яблока. Это заставляет оптимизировать параметры энергетического воздействия и технику вмешательства с целью снижения вероятности осложнений и повышения эффективности методики. Кроме того, в наших исследованиях проведен анализ выполнения ЦФК с помощью полупроводникового диодного лазера отечественного производства, что, несомненно, является актуальным с экономической и практической точки зрения.

Целью нашего исследования явился анализ эффективности оптимизированной транссклеральной диодлазерной циклофотокоагуляции (ЦФК) у пациентов с нестабилизированной глаукомой.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 44 глаза пациентов с нестабилизированной открытоугольной глаукомой на различных стадиях развития заболевания, которым с целью компенсации ВГД была проведена непрерывноволновая ЦФК по оптимизированной методике. До выполнения операции пациенты наблюдались в клинике с диагнозом «глаукома» в среднем 5,75 ± 1,75 года.

Критерии включения в исследование:

- наличие признаков нестабилизированной глаукомы по данным отрицательной динамики периметрии, ОСТ, визометрии, субкомпенсации ВГД на максимальном капельном гипотензивном режиме;
- отсутствие признаков стабилизации глаукомного процесса после лазерных и фистулизирующих операций;
- наличие признаков токсической и аллергической реакции глазной поверхности в ответ на медикаментозную терапию.

Критерии исключения из исследования:

- острые воспалительные заболевания глазного яблока;
- различные виды дистрофии и помутнения роговицы;
- наличие признаков набухающей катаракты;
- экссудативные формы макулярной дегенерации;
- тяжелые формы соматической патологии.

На предоперационном этапе было проведено расширенное офтальмологическое обследование, которое включало биомикроскопию переднего и заднего отрезка глазного яблока, гониоскопию, пахиметрию, визометрию без коррекции (НКОЗ) и с максимальной коррекцией (МКОЗ), бесконтактную тонометрию с автоматической поправкой на данные пахиметрии (компьютерный тонометр CT-1P (Топкон)), ОСТ зрительного нерва и макулярной зоны сетчатки, статическую периметрию, офтальмоскопию глазного дна.

По результатам исследования максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) в исследуемой группе до операции составила 0,09 ± 0,03. Уровень ВГД до операции в среднем достигал 31,1 ± 4,4 мм рт. ст. (от 20 до 44 мм рт. ст.).

Все пациенты до операции находились на максимальном гипотензивном режиме (2–3 препарата), в среднем 2,75 ± 0,4 инстилляции в сутки. У 10 пациентов (22,7 %) на 10 глазах ранее были выполнены антиглаукомные операции: у 3-х пациентов (6,8 %) — лазерная трабекулопластика (ЛТП), у 3-х (6,8 %) — селективная лазерная трабекулопластика, у 4-х (9,1 %) — непроникающая глубокая склерэктомия с коллагеновым дренажом (НГСЭ). Средний возраст исследуемых составил 71,31 ± 3,6 года (от 61 до 82 лет).

При биомикроскопии было зарегистрировано: неравномерное сужение артериол и расширение венул конъюнктивы и эписклеры; диффузная дистрофия зрачкового пояска и деструкция пигментной каймы радужной оболочки. Были обнаружены также помутнения хрусталика различной степени интенсивности на 10 глазах (22,7 %), на 9 глазах (20,5 %) хрусталик оставался прозрачным, у 9 пациентов (20,5 %) выявлена неэкссудативная форма ВМД.

Учитывая длительность применения гипотензивных препаратов и максимальный капельный режим, особое внимание уделяли оценке состояния глазной поверхности на предмет обострения синдрома сухого глаза и токсико-аллергических реакций в ответ на лекарственные препараты.

У 10 пациентов исследуемой группы (22,7 %) были выявлены признаки токсико-аллергической реакции на гипотензивную терапию, длительность проявлений которой составила в среднем 11,2 ± 3,8 месяца (от 1 до 18 месяцев).

Пациенты предъявляли жалобы на покраснение (7 случаев — 15,9 %), чувство инородного тела (песка) (5 случаев — 11,4 %), жжение (3 случая — 6,8 %), слезотечение (7 случаев — 15,9 %), светобоязнь (3 случая — 6,8 %) (рис. 2).

При биомикроскопическом обследовании было выявлено незначительное слизистое отделяемое (7 случаев — 15,9 %), гиперемия конъюнктивы (1–2 балла) (7 случаев — 15,9 %), хемоз конъюнктивы (3 случая — 6,8 %), эпителиопатия роговицы (4 случая — 9,1 %) (рис. 3).

У всех пациентов при гониоскопии угол передней камеры (УПК) был открыт, средней ширины; на 21 глазу (47,7 %) отмечалась умеренная экзогенная, на 23 глазах (52,3 %) — выраженная экзогенная пигментация трабекулярной сети УПК.

При проведении офтальмоскопии у всех пациентов были выявлены следующие изменения ДЗН: деколорация диска зрительного нерва, расширение экскавации

со сдвигом сосудистого пучка в носовую сторону (Э/Д 0,6–0,9).

При проведении компьютерной периметрии обнаруживались расширение слепого пятна и кольцевидное сужение поля зрения, относительные и абсолютные скотомы в поле зрения, дугообразная скотома в зоне Бьеррума, изменения показателя MD (mean deviation) — среднее отклонение дефекта в анализируемой группе от возрастной нормы.

По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) у всех 44 пациентов были зарегистрированы изменения основных морфометрических параметров ДЗН: уменьшение площади и объема НРП, увеличение площади экскавации ДЗН, уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), что подтверждало наличие у данных пациентов глаукомных изменений.

С целью компенсации ВГД и стабилизации глаукомного процесса всем пациентам была выполнена непрерывно-волновая транссклеральная диод-лазерная циклофотокоагуляция по оптимизированной методике.



Рис. 1. Параметры применения непрерывно-волновой ЦФК

Fig. 1. Application parameters of the continuous-wave DCPC

ОПТИМИЗИРОВАННАЯ МЕТОДИКА ТРАНССКЛЕРАЛЬНОЙ ДИОД-ЛАЗЕРНОЙ НЕПРЕРЫВНО-ВОЛНОВОЙ ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦИ

Для проведения контактной непрерывно-волновой ЦФК применяли полупроводниковый диодный лазерный аппарат «АЛОД-01» (ООО «Алком медика», Россия), работающий в непрерывном режиме с длиной волны 810 нм, рабочим наконечником 2,5 мм (рис. 1).

Для предупреждения развития воспалительной реакции в течение трех дней перед оперативным вмешательством проводили инстилляции в оперируемый глаз НПВС (непафенак 0,1% по 1 капле 3 раза в день). За 3–5 дней до хирургического вмешательства применяли увлажняющие капли без консервантов (например, хилокомод по 1 капле 3 раза в день). За 30 минут до операции закапывали дважды антибиотик (вигамокс). Проведена стандартная обработка операционного поля и конъюнктивальной полости так же, как при полостной хирургии. Процедуру осуществляли в условиях стерильной операционной, для анестезии проводили инстилляции 1 % раствора алкаина и введение в субтеноново пространство 2 мл 2 % раствора лидокаина. В 4 мм от лимба наносили круговую разметку, исключая меридианы 3 и 9 часов. Затем на роговицу наносили сплошной слой адгезивного вискоэластика вискот для защиты роговицы от лазерного воздействия, перегревания и возникновения послеоперационных эрозий.

Непрерывно-волновую ЦФК выполняли с длинной волны 810 нм в непрерывном режиме в верхнем и нижнем сегменте, с экспозицией 3 сек, мощностью 2000–2500 мВт. При возникновении симптома «щелчка» мощность уменьшали на 100 мВт (рис. 2).

Зонд лазера прикладывали плотно в 4 мм от лимба и наносили от 16 до 24 аппликаций, равномерно обходя зону 3 и 9 часов (рис. 3).

Операцию завершали субконъюнктивальным введением 1 мл дексаметазона + 1 мл гентамицина,

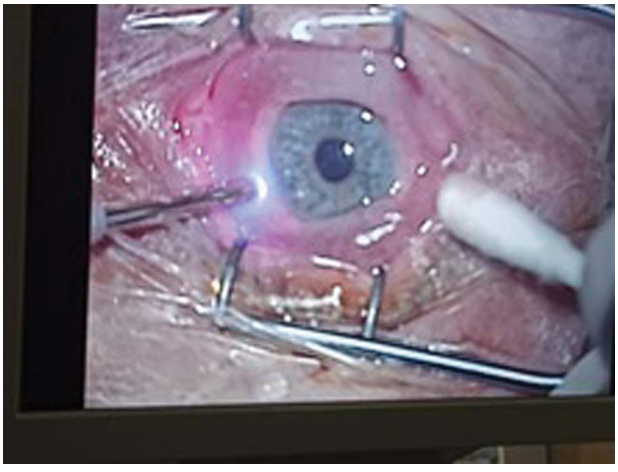


Рис. 2. Положение зонда при выполнении непрерывно-волновой ЦФК

Fig. 2. The position of the probe when performing the continuous-wave DCPC

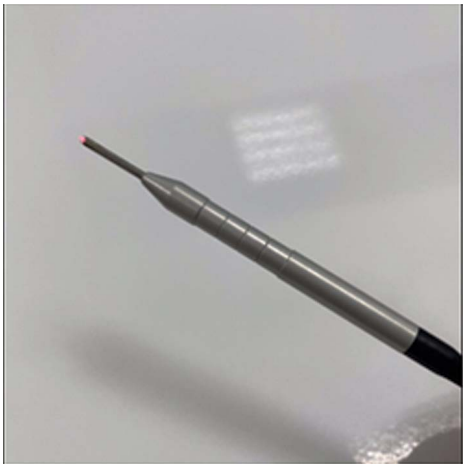


Рис. 3. Зонд для применения транссклеральной циклофотокоагуляции

Fig. 3. The probe for the transcleral cyclophotocoagulation

Таблица 1. Алгоритм проведения ЦФК в собственной модификации

Table 1. The algorithm of DCPC in its own modification

Этап проведения Stage of the event		Мероприятия Events
Предоперационная подготовка Preoperative preparation		За три дня до операции: 1. НПВС (по 1 капле 3 раза в день). 2. Увлажняющие препараты (3–6 раз в день)
Интраоперационное сопровождение Intraoperative support		1. Комбинированная анестезия (местно и ретробульбарно). 2. Нанесение разметки в 4 мм от лимба. 3. Нанесение на роговицу корнеопротектора (вискоэластик Viscoat) для защиты эпителия. 4. Плотное прижатие зонда в 4 мм от лимба в верхних и нижних сегментах за исключением меридианов 3 и 9 часов. 5. Субконъюнктивальное введение антибактериального и стероидного препарата
Параметры проведения Intraoperative support	Непрерывно-волновой режим Continuous wave mode	• Длина волны 810 нм; • экспозиция 3 сек; • мощность 2000–2500 мВт[1,3]; • прицельный пучок 30 %; • энергия воздействия — 3,6 Дж
Послеоперационное ведение Postoperative management		1. Антибиотики по 1 капле 3 раза в день (5–7 дней). 2. Кортикостероиды (индивидуально, по убывающей схеме). 3. НПВС по 1 капле 3 раза в день (7–10 дней). 4. Увлажняющие капли[2] (длительно до 6 месяцев). 5. Плавная отмена гипотензивных препаратов в послеоперационном периоде
Примечания Notes		1. При возникновении симптома «щелчка» мощность уменьшали на 100 мВт. 2. Применялись только бесконсервантные формы ЛП. 3. Более выраженный гипотензивный эффект отмечается у пациентов с более темным (карим) цветом радужки

наложением асептической повязки. В послеоперационном периоде выполняли инстилляции антибактериальных, гормональных и НПВС средств (например, тобрекс, максидекс, неванак 0,1 %) для предупреждения развития воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде, а также увлажняющих капель без консервантов длительно (3–12 месяцев или постоянно). Алгоритм проведения методики представлен в таблице 1.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Обработку полученных данных проводил один исследователь с использованием программы Statistica 11 (StatSoftInc., США) с последующей системной проверкой полученных результатов. Параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего значения. При нормальном распределении параметров для сравнения двух независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовали t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Операция проходила безболезненно и комфортно у 35 пациентов (79,6 %), 9 пациентов (23,4 %) отмечали во время процедуры покалывание и жар в области воздействия лазерного наконечника.

Наблюдение за пациентами после операции проводили в течение 12 месяцев согласно следующему алгоритму: первый осмотр пациента — через 1,5–2 часа после операции; затем на 1-е сутки после операции и далее на 7-й, 30-й день, через 3, 6 и 12 месяцев.

Оценивали течение послеоперационного периода, жалобы пациента, офтальмологический статус.

Во время проведения операции у пациентов исследуемой группы осложнений выявлено не было.

В первые сутки после операции на двух глазах (4,6 %) отмечалась гиперемия конъюнктивы (2 балла по классификации Ю.В. Евстигнеевой[1]), что сохранялось в течение 4–5 дней и сопровождалось жалобами пациентов на ощущение инородного тела в глазу. Данное состояние купировалось самостоятельно без назначения дополнительного лечения. В первые сутки после операции на одном глазу (2,27 %) был зарегистрирован реактивный подъем ВГД на 5,0 ± 1,5 мм рт. ст., который купировался в течение двух суток с помощью ацетазоламида 250 мг внутрь однократно. У двух пациентов (4,6 %) выявлены признаки реактивного иридоциклита, что потребовало применения противовоспалительного лечения в течение 5–7 дней в виде субконъюнктивальных инъекций антибактериальных, гормональных, мидриатических средств. В раннем послеоперационном периоде у двух пациентов в передней камере была выявлена гифема (2 случая — 4,6 %), которая разрешилась самостоятельно в течение двух суток без применения дополнительного лечения. У одного пациента (2,3 %) определен умеренный отек эпителия роговицы, который после применения корнеопротекторов и магнитотерапии купировался в течение 4 дней.

В позднем послеоперационном периоде зафиксирован один случай гипотонии (2,3 %), что потребовало

[1] Евстигнеева Ю.В. Клинико-функциональные особенности проявления синдрома сухого глаза на фоне беременности: дис. … канд. мед. наук. М., 2018.

Таблица 2. Характеристика послеоперационных осложнений контактной непрерывно-волновой ЦФК у пациентов исследуемой группы (12 месяцев, *n* = 44)

Table 2. Characteristics of postoperative complications after contact DCPC in patients of the study group (12 months, *n* = 44)

Осложнение Complication	Количество случаев, *n* Number of cases, *n*	% осложнений % of complications	% осложнений по данным литературы % of complications according to the literature
Отек роговицы / Corneal edema	1	2,27	2,5
Реактивный иридоциклит / Reactive iridocyclitis	2	4,5	до 75,5
Реактивная гипертензия / Reactive hypertension	1	2,27	10–19
Гифема / Hyphema	2	4,5	3,3–11,4
Гемофтальм / Hemophthalmos	0	0	0,5–4
Макулярный отек / Macular edema	0	0	5
Отслойка сосудистой оболочки / Vascular wall detachment	0	0	3,1
Субатрофия глазного яблока / Eyeball subatrophy	1	2,27	0,8–3,5
Гипотония / Hypotension	1	2,27	0,8–18,0
Всего / Total:		11,31	

Таблица 3. Характеристика динамики ВГД до и после операции у пациентов исследуемой группы, мм рт. ст. (12 месяцев, *n* = 44, *M* ± *m*)

Table 3. Characteristics of IOP dynamics before and after surgery in patients of the study group, mmHg (12 months, *n* = 44, *M* ± *m*)

	Исходное ВГД Initial IOP	1-е сутки 1st day	1 неделя 1 week	1 месяц 1 month	3 месяца 3 months	6 месяцев 6 months	12 месяцев 12 months
ВГД, мм рт. ст. / IOP, mmHg	31,1 ± 4,4	19,5 ± 1,9*	18,8 ± 1,5*	18,1 ± 1,5*	18,0 ± 1,3*	17,8 ± 1,3*	17,75 ± 1,1*
% снижения / % reduction		37,2	39,5	41,8	42,1	42,7	42,9

Примечание. Статистические критерии приводятся в сравнении с исходным уровнем ВГД. * достоверные различия, $p < 0,05$.
Note: The statistical criteria are compared to the baseline IOP level. * significant differences, $p < 0.05$.

медикаментозного сопровождения кортикостероидами и мидриатиками, к 4-му месяцу гипотония была купирована, случаев макулярного отека, субатрофии глазного яблока и гемофтальма не было (табл. 2).

МКОЗ через 12 месяцев после операции составила 0,11 ± 0,04.

На следующие сутки после операции было достигнуто снижение дооперационного уровня ВГД с 31,1 ± 4,4 до 19,5 ± 1,8 (16,0–26,0) мм рт. ст.; через одну неделю уровень ВГД составил 18,8 ± 1,5 (15,0–24,0) мм рт. ст.; через один месяц — 18,1 ± 1,4 (15,0–24,0) мм рт. ст.; через 3 месяца — 18,0 ± 1,3 (14,0–24,0) мм рт. ст.; через 6 месяцев — 17,8 ± 1,3 (14,0–23,0) мм рт. ст.; через 12 месяцев — 17,75 ± 1,1 (13,0–22,0) мм рт. ст. Через 12 месяцев после операции уровень ВГД снизился на 42,9 % (табл. 3).

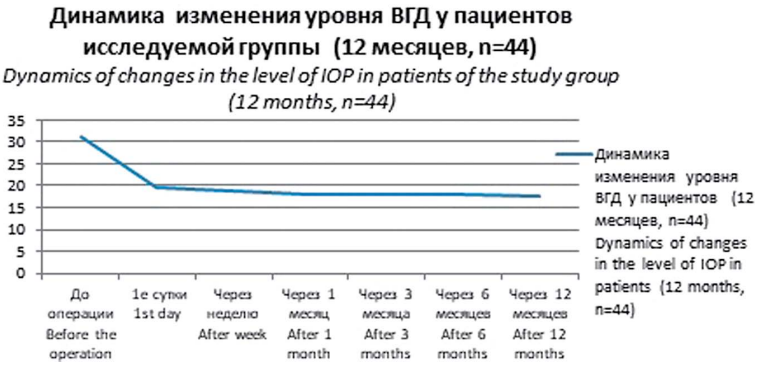


Рис. 4. Характеристика динамики уровня ВГД до и после операции у пациентов исследуемой группы, мм рт. ст. (12 месяцев, *n* = 44, *M* ± *m*)

Fig. 4. Characteristics of the dynamics before and after surgery in patients of the study group, mmHg (12 months, *n* = 44, *M* ± *m*)

Показатели динамики уровня ВГД до и после выполнения непрерывно-волновой ЦФК представлены на рисунке 4, из которого следует, что после проведения непрерывно-волновой ЦФК зарегистрировано статистически значимое снижение ВГД ($p < 0,05$).

Количество применяемых гипотензивных препаратов к концу срока наблюдения снизилось на 63,6 %: с 2,75 ± 0,4 до 1.0 ± 0,7 препарата ($p < 0,001$).

У 4 пациентов исследуемой группы (9,2 %) сохранялись признаки токсико-аллергической реакции со стороны глазной поверхности в ответ на применение гипотензивной терапии. Пациенты предъявляли жалобы на покраснение (4 случая — 9,2 %), чувство инородного тела (3 случая — 6,8 %), жжение (2 случая — 4,6 %), слезотечение (3 случая — 6,8 %), светобоязнь (1 случай — 2,3 %) (рис. 5). Это потребовало длительного применения препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту, и противоаллергического лечения (рис. 5).

При биомикроскопическом исследовании определялось незначительное слизистое отделяемое в 4 случаях — 9,2 %, гиперемия конъюнктивы (1–2 балла) в 4 случаях — 9,2%, хемоз

конъюнктивы в 1 случае — 2,3 %, эпителиопатия роговицы в 2 случаях — 4,6 % (рис. 6).

При анализе показателей компьютерной периметрии в течение 12 месяцев после операции отрицательной динамики обнаружено не было. Состояние среднесуммарных показателей ОКТ в период динамического наблюдения оставалось стабильным на протяжении всего срока наблюдения. У двух пациентов (4,6 %) отмечалась положительная динамика данных компьютерной периметрии и ОКТ, хотя разница не была статистически достоверной ($p > 0,05$).

К концу срока наблюдения добиться уровня целевого ВГД без применения гипотензивных капель удалось в 20,5 % случаев (9 пациентов); в 29,5 % случаев (13 пациентов) уровень целевого ВГД достигнут при сохранении 1 гипотензивного препарата; в 31,8 % случаев (14 пациентов) — при применении 2–3 гипотензивных препаратов.

Неэффективность лечения отмечена в 18,2 % случаев (8 пациентов), пациентам через 6 месяцев после первой лазерной операции было проведено повторное вмешательство: четверым пациентам была выполнена ЦФК в микроимпульсном режиме, двум пациентам — НГСЭ, двум — имплантация дренажа Ahmed.

Таким образом, у пациентов исследуемой группы после операции наблюдалось статистически значимое снижение ВГД и уменьшение количества применяемых гипотензивных препаратов ($p < 0,05$); острота зрения оставалась стабильной на протяжении 12 месяцев наблюдения; выявлены стабильные показателя данных компьютерной периметрии и ОСТ, а также уменьшение проявлений токсико-аллергических реакций со стороны глазной поверхности. Частота послеоперационных осложнений составила 11,31 %, что достоверно ниже представленных литературных данных. Эффективность оптимизированной методики непрерывно-волновой ЦФК достигнута в 79,5 % случаев.

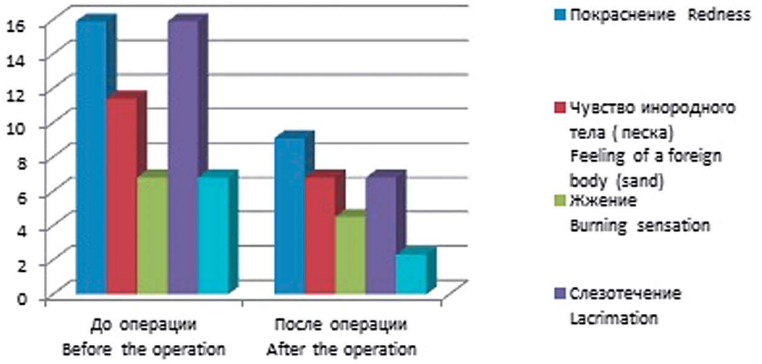


Рис. 5. Характеристика проявлений токсико-аллергической реакции со стороны глазной поверхности у пациентов исследуемой группы до и после операции (12 месяцев, $n = 44$)

Fig. 5. Characteristics of toxic-allergic reaction manifestations in patients of the study group before and after surgery (12 months, $n = 44$)

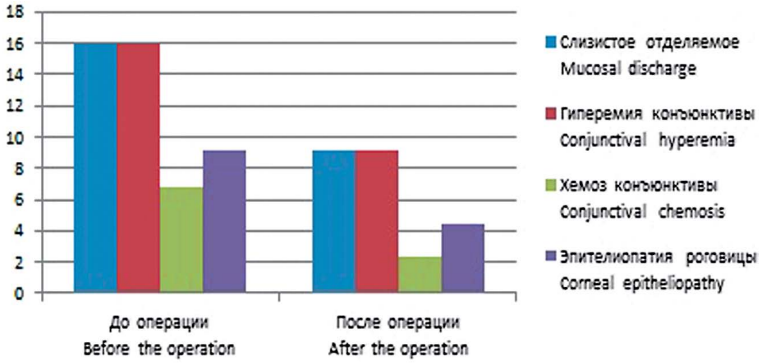


Рис. 6. Характеристика биомикроскопических изменений у пациентов исследуемой группы с токсико-аллергической реакцией со стороны глазной поверхности до и после операции (12 мес., $n = 44$)

Fig. 6. Characteristics of biomicroscopic changes in patients of the study group with the ocular surface toxic-allergic reaction before and after surgery (12 months, $n = 44$)

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного клинического исследования свидетельствуют о том, что оптимизированная методика непрерывно-волновой транссклеральной ЦФК является эффективной процедурой с высоким прогнозируемым результатом, поскольку, обеспечивает компенсацию уровня ВГД на 43 % по сравнению с исходным.

В результате применения оптимизированной методики удалось снизить количество инстилляций гипотензивных препаратов на 63,6 %, что значительно уменьшило степень проявления токсико-аллергических реакций со стороны глазной поверхности у оперированных пациентов и значительно повысило их комфорт и удовлетворенность лечением.

Применяемый нами алгоритм ведения пациентов исследуемой группы с нестабилизированной глаукомой и предложенные параметры выполнения непрерывно-волновой ЦФК позволили снизить уровень осложнений до 11,3 %, что значительно ниже литературных данных, и перевести осложнения в разряд менее серьезных, поддающихся купированию в послеоперационном периоде.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Швайликова И.Е. — написание текста, разработка дизайна исследования, получение данных анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме; Беликова Е.И. — разработка дизайна исследования, научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Егоров Е.А., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с. [Egorov E.A., Erichev V.P. National guide to glaucoma for practicing physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 384 p. (In Russ.)].
2. Нестеров А.П., Егоров Е.А., Егоров А.Е. Влияние транссклеральной лазерной циклокоагуляции на внутриглазное давление и зрительные функции у больных глаукомой с низким давлением. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2001;2:56–57. [Nesterov A.P., Egorov E.A., Egorov A.E. Effects of transscleral laser cyclocoagulation on intraocular pressure and visual functions in patients with low-pressure glaucoma. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2001;2:56–57 (In Russ.)].
3. Бойко Э.В., Куликов А.Н., Скворцов В.Ю. Сравнительная оценка диодлазерной термотерапии и лазеркоагуляции как методов циклодеструкции (экспериментальное исследование). *Практическая медицина.* 2012;1:175–179. [Boyko E.V., Kulikov A.N., Skvortsov V.Yu. A comparative evaluation of diode laser thermotherapy and laser coagulation as methods of cyclodestruction (experimental research). Practical medicine = *Prakticheskaya meditsina*. 2012;1:175–179 (In Russ.)].
4. Дробышева И.С. Наш опыт лечения рефрактерной терминальной глаукомы. Вестник Тамбовского Университета. 2016;21(4):1525–1528. [Drobysheva I.S. A case study in the treatment of refractory terminal glaucoma. Tambov University Reports = *Vestnik Tambovskogo Universiteta.* 2016;21(4):1525–1528 (In Russ.)]. DOI: 10.20310/1810- 0198-2016-21-4-1525-1528
5. Жабоедов Г.Д., Коваленко Ю.В. Сравнительная оценка эффективности способов диодлазерной транссклеральной циклокоагуляции в комплексном лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмологический журнал.* 2006;3:156–157. [Zhaboedov G.D., Kovalenko Yu.V. A Comparative evaluation of the effectiveness of diode laser transcleral cyclocoagulation methods in the complex treatment of patients with primary open-angle glaucoma Journal of Ophthalmology (Ukraine) = *Ovtal'mologitscheckiy zhurnal.* 2006;3:156–157 (In Russ.)].
6. Волков В.В., Качанов А.Б. Диодлазерная транссклеральная контактная циклокоагуляция в лечении вторичных глауком и офтальмогипертензий. *Офтальмологический журнал.* 1993;3:274–277. [Volkov V.V., Kachanov A.B. Diode laser transscleral contact cyclocoagulation in the treatment of secondary glaucoma and ophthalmohypertensions. Journal of Ophthalmology (Ukraine) = *Ovtal'mologitscheckiy zhurnal.* 1993;3:274–277 (In Russ.)].
7. Егорова Э.В., Соколовская Т.В., Узунян Д.Г., Дробница А.А. Оценка результатов контактной транссклеральной диод-лазерной циклокоагуляции с учетом изменений цилиарного тела при исследовании методом ультразвуковой биомикроскопии у больных с терминальной глаукомой. *Офтальмохирургия.* 2013;3:72–77. [Egorova E.V., Sokolovskaya T.V., Uzunyan D.G., Drobnitsa A.A. Optimization of contact transscleral diode laser cyclophotocoagulation technique in patients with terminal glaucoma on the basis of ultrasound biomycroscopy. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftal'mokhirurgiya.* 2013;3:72–77 (In Russ.)].
8. Краснов М.М., Наумиди Л.П. Транссклеральная контактная лазерная циклокоагуляция при глаукоме. *Вестник офтальмологии.* 1988;5:35–40. [Krasnov M.M., Naumidi L.P., Transscleral contact laser cyclocoagulation in glaucoma. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 1988;5:35–40 (In Russ.)].
9. Гаврилова И.А., Плотникова Ю.А., Чупров А.Д. Опыт применения транссклеральной диодлазерной циклофотокоагуляции на глазах с сохранными зрительными функциями. *Точка Зрения. Восток-Запад.* 2014;2:31. [Gavrilova I.A., Plotnikova Yu.A., Chuprov A.D. Experience of using transscleral diode laser cyclophotocoagulation in eyes with preserved visual functions. Point of view. East-West = *Tochka zrenija. Vostok — Zapad.* 2014;2:31 (In Russ.)].
10. Шиловских О.В., Наумов К.Г., Малов И.А. Диодлазерная транссклеральная циклокоагуляция в лечении рефрактерной глаукомы у детей. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2009;1:26–28. [Shilovskikh O.V., Naumov K.G., Malov I.A. Diode laser transscleral cyclocoagulation in the treatment of refractory glaucoma in children. Russian Pediatric Ophthalmology = *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2009;1:26–28 (In Russ.)].
11. Beckman H., Kinoshita A., Rota A.N. Transscleral ruby laser irradiation of the ciliary body in the treatment of intractable glaucoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otol.* 1972;76:423–436.
12. Kosoko O., Gaasterland D.E., Pollack I.P., Enger C.L. Long-term outcome of inirial ciliary ablation with contact diode laser transscleral cyclophotocoagulation for severe glaucoma. Ophthalmology. 1996;103(8):1294–1302. DOI: 10.1016/s0161-6420(96)30508-3
13. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262–267. DOI: 10.1136 / bjo.2005.081224 pmid: 16488940
14. Schlote T., Greb M., Kynigopoulos M. Long-term results after transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory posttraumatic glaucoma and glaucoma in aphakia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008 Mar;246(3):405–410.
15. Sanchez F.G., Peirano-Bonomi J.C., Brossard Barbosa N., Khoueir Z., Grippo T.M. Update on Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation. *J Glaucoma.* 2020 Jul;29(7):598–603. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001539. PMID: 32398591
16. Maslin J.S., Chen P.P., Sinard J., Nguyen A.T., Noecker R. Histopathologic changes in cadaver eyes after MicroPulse and continuous wave transscleral cyclophotocoagulation. *Can J Ophthalmol.* 2020 Aug;55(4):330–335. DOI: 10.1016/j.jcjo.2020.03.010

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ООО «Глазная клиника доктора Беликовой»
Швайликова Инна Евгеньевна
врач-офтальмолог
просп. Буденного, 26/2, Москва, 105118, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-1350-3443

ООО «Глазная клиника доктора Беликовой»
Беликова Елена Ивановна
доктор медицинских наук, профессор, главный врач
просп. Буденного, 26/2, Москва, 105118, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-9646-4747

ABOUT THE AUTHORS

Eye Clinic of Doctor Belikova, LLC
Shvailikova Inna E.
ophthalmologist
Budennogo ave., 26/2, Moscow, 105118, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-1350-3443

Eye Clinic of Doctor Belikova, LLC
Belikova Elena I.
MD, chief doctor
Budennogo ave., 26/2, Moscow, 105118, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-9646-4747

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-459-469

поступила 31.05.21
was received 31.05.21

Диабетическая ретинопатия. Морфофункциональное состояние сетчатки у реципиентов поджелудочной железы






И.В. Воробьева[1] Л.К. Мошетова[1] А.В. Пинчук[2,3,4] Е.В. Булава[1]

К.Е. Лазарева[2,3], Н.С. Журавель[2]

[1] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 123242, Российская Федерация

[2] ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»
Большая Сухаревская пл., 3, Москва, 129090, Российская Федерация

[3] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

[4] ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»
ул. Большая Татарская, 30, Москва, 115184, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):459–469**

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных и быстро прогрессирующих заболеваний в мире. Диабетическая ретинопатия (ДР) — частое осложнение СД и основная причина потери зрения у людей среднего и пожилого возраста. Развитие и прогрессирование ДР тесно связаны с длительностью СД, гипергликемией и артериальной гипертензией. Все больше свидетельств указывают на то, что воспаление является одним из ключевых звеньев патогенеза диабетического поражения сетчатки, однако точные молекулярные механизмы еще предстоит узнать. Трансплантация поджелудочной железы (ТПЖ) в настоящее время является единственным эффективным методом лечения СД, который позволяет восстановить нормальный физиологический метаболизм глюкозы. В связи с ограниченным количеством операций по ТПЖ, что связано с тяжестью интра- и постоперационных осложнений и острым вопросом донорства органов, работы по оценке состояния ДР после ТПЖ немногочисленны и противоречивы. Необходимы дальнейшие исследования состояния ДР после ТПЖ с изучением влияния факторов риска, определения уровня иммунологических маркеров и применения современных инструментальных методов исследования для создания эффективных схем ведения пациентов в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: сахарный диабет, трансплантация поджелудочной железы, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, патогенез, классификация, оптическая когерентная томография-ангиография

Для цитирования: Воробьева И.В., Мошетова Л.К., Пинчук А. В., Булава Е.В., Лазарева К.Е., Журавель Н.С. Диабетическая ретинопатия. Морфофункциональное состояние сетчатки у реципиентов поджелудочной железы. *Офтальмология.* 2021;18(3):459–469. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-459-469

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Diabetic Retinopathy. Morphofunctional State of the Retina in Pancreas Recipients

I.V. Vorobyeva[1], L.K. Moshetova[1], A.V. Pinchuk[2,3,4], E.V. Bulava[1], K.E. Lazareva[2,3], N.S. Zhuravel[2]

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya str., 2/1, bld. 1, Moscow, 123242, Russian Federation

[2] N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medical Aid
Bolshaya Sukharevskaya sq., 3, Moscow, 129090, Russian Federation

[3] A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

[4] Research Institute of Public Health Organization and Medical Management
Bolshaya Tatarskaya str., 30, Moscow, 115184, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):459–469**

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common and rapidly progressing diseases worldwide. Diabetic retinopathy (DR) is a common complication of diabetes and the main cause of vision loss in middle-aged and elderly people. The development and progression of DR is closely related to the duration of diabetes, hyperglycemia, and arterial hypertension. There is growing evidence that inflammation is one of the key links in the pathogenesis of diabetic retinal damage, but the exact molecular mechanisms remain to be known. Pancreas transplantation (PT) is currently the only effective treatment for diabetes that restores normal physiological glucose metabolism. Due to the limited number of PT surgeries associated with the severity of intra- and postoperative complications and the acute issue of organ donation, studies on the assessment of DR after PT are few and contradictory. There is a need for further studies of the DR state after PT with the study of the influence of risk factors, determination of the level of immunological markers and the use of modern instrumental research methods to create effective patient management regimens in the postoperative period.

Keywords: diabetes mellitus, pancreas transplantation, diabetic retinopathy, diabetic macular edema, pathogenesis, classification, optical coherence tomography angiography

For citation: Vorobyeva I.V., Moshetova L.K., Pinchuk A.V., Bulava E.V., Lazareva K.E., Zhuravel N.S. Diabetic Retinopathy. Morphofunctional State of the Retina in Pancreas Recipients. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):459–469. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-459-469

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) является одним из самых распространенных и быстро прогрессирующих заболеваний в мире. По прогнозу Международной диабетической Федерации (International Diabetes Federation), к 2045 г. число больных СД в мире составит около 693 млн человек, что на 50 % больше, чем в 2017 г. [1]. Прирост количества пациентов, страдающих СД, в РФ с 2000 по 2017 г. составил 2,5 млн человек, что более чем на 100 % больше показателя заболеваемости СД в 2000 г. [2]. С ростом заболеваемости СД наблюдается увеличение частоты диабетических макро- и микрососудистых осложнений [3].

Диабетическая ретинопатия (ДР) представляет собой специфическое микрососудистое осложнение СД и является основной причиной потери зрения у значительной части населения во многих странах [4, 5]. ДР присутствует примерно у 30 % пациентов с СД, в 5–10 % случаев ДР достигает терминальной стадии, проявляющейся выраженной утратой зрительных функций. Причинами снижения зрения при ДР является ее прогрессирование до пролиферативной стадии (ПДР) и развитие диабетического макулярного отека (ДМО), который может возникнуть на любом этапе течения ДР [6]. Выраженная утрата зрения при тяжелом течении ДР приводит к ухудшению качества жизни больных, проявляющемуся снижением физического, эмоционального и социального благополучия, что, в свою очередь, требует больших затрат здравоохранения [7].

Интенсивная инсулинотерапия не может полноценно заменить нормальную функцию ß-клеток поджелудочной железы, а риск развития вторичных диабетических осложнений, в том числе и ДР, остается высоким, как и частота опасных для жизни эпизодов гипогликемии [8]. Трансплантация поджелудочной железы в настоящее время является единственным эффективным методом лечения СД, обеспечивающим восстановление нормального метаболизма глюкозы и предупреждение прогрессирования вторичных диабетических осложнений [9].

В этой статье обобщаются текущие знания о ДР с патофизиологической и клинико-диагностической точки зрения, рассмотрены основные подходы к классификации диабетических изменений сетчатки, а также приведены данные о состоянии ДР после трансплантации поджелудочной железы.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Неопровержимыми факторами риска развития ДР являются длительность СД, гипергликемия и артериальная гипертензия [10]. Однако ДР может отсутствовать у пациентов с плохим гликемическим статусом

и высоким уровнем артериального давления, в то время как у других пациентов с надлежащим контролем данных показателей могут развиваться выраженные диабетические изменения сетчатки [11]. В этом случае предполагается наличие других, не менее важных, факторов риска развития и прогрессирования ДР.

К данным факторам можно отнести пубертатный период и беременность. Риск развития ДР после наступления менархе увеличивается более чем на 30 % [12]. Беременность увеличивает риск прогрессирования ДР более чем в 2 раза [13].

Патофизиологические аспекты развития ДР дают основание предполагать, что дислипидемия является фактором риска развития диабетических изменений сетчатки [14], хотя связь между дислипидемией, измеряемой с помощью традиционных липидных показателей (общий холестерин и триглицериды), и ДР не была доказана в исследованиях [15]. Однако все больше данных подтверждают идею о том, что другие липидные показатели, такие как аполипопротеины А и В, наиболее четко отражают взаимосвязь дислипидимии и ДР [16].

В литературе можно встретить упоминания о генетических [17] и системных факторах риска ДР, таких как диабетическая нефропатия [18], ожирение [19] и анемия [20].

К глазным факторам риска ДР можно отнести экстракцию катаракты. Считается что удаление хрусталика у пациентов с СД может привести к прогрессированию ДР, а также способствовать возникновению ДМО [21].

ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Все больше данных указывает на то, что воспаление является одним из ведущих механизмов развития ДР. На любой стадии ДР выявляются высокие концентрации маркеров воспаления (цитокины, хемокины) как в образцах глаза (слезная жидкость, водянистая влага и стекловидное тело), так и в сыворотке крови [22–24].

Считается, что на ранних этапах, еще до развития клиники ДР, хроническое воздействие гипергликемии приводит к активации глиальной ткани. Данную теорию подтверждает наличие высоких концентраций глиального фибриллярного кислого белка (Glial Fibrillary Acidic Protein — GFAP) в водянистой влаге таких пациентов [25]. Глиальные клетки Мюллера являются значительным источником многочисленных факторов, включая модуляторы воспаления, это позволяет предположить, что ранняя активация глиальных клеток сетчатки может играть роль в возникновении воспалительного процесса, ответственного за повреждение сетчатки на более поздних стадиях заболевания. Данная гипотеза дополнительно подтверждается сообщениями о повышении уровня молекулы клеточной адгезии 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1 — ICAM-1) и моноцитарного хемотаксического белка 2 (Monocyte Chemoattractant Protein 2 — MCP-2) на ранних стадиях заболевания. Эти молекулы, продуцируемые клетками Мюллера, участвуют в лейкостазе, еще одном явлении, наблюдаемом на ранних стадиях ДР и связанном с воспалением [26].

Имеются сообщения о повышении уровня других воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1β (интерлейкин 1-бета), ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли альфа (Tumor Necrosis Factor α — TNF-α) и MCP-1, в глазных образцах пациентов с НПДР. Исследование выявило более высокие уровни ИЛ-8 и TNF-α в глазах диабетических пациентов с НПДР, чем с ПДР [27]. Продукция данных цитокинов, активируемых микро- и макроглией, эндотелиальными клетками, подчеркивает повышенную активность этих воспалительных цитокинов на ранних стадиях ДР. На ранних стадиях ДР также наблюдается увеличение концентрации специфических факторов роста, таких как фактор роста нервов (Nerve Growth Factor — NGF), нейротрофический фактор мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor — BNDF), цилиарный нейротрофический фактор (Ciliary Neurotrophic Factor — CNTF) и нейротрофический фактор глиальных клеток (Glial cell line-derived neurotrophic factor — GNDF). Это может быть попыткой глиальных клеток Мюллера спасти скомпрометированные нейроны сетчатки [27].

На поздних стадиях ДР, когда происходят пролиферативные изменения сетчатки, выявляются высокие концентрации фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF), тромбоцитарного фактора роста (Platelet-Derived Growth Factor — PDGF), инсулиноподобного фактора роста 1 (Insulin-Like Growth Factor 1 — IGF-1), основного фактора роста фибробластов (Basic Fibroblast Growth Factor — bFGF) и фактора роста гепатоцитов (Hepatocyte Growth Factor — HGF) [28].

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

В 2002 г. Американской академией офтальмологии была разработана международная клиническая шкала тяжести ДР (International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale, ICDRDSS). Классификация базируется на результатах исследования по изучению эффективности раннего лечения диабетической ретинопатии (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) и Висконсинского эпидемиологического исследования ДР (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, WESDR). В классификации для каждой стадии ДР описаны характерные офтальмоскопические признаки и их соответствие классификации ETDRS. В 2014 г. в ICDRDSS были внесены изменения в виде исключения цифровых значений ETDRS, в результате данный вариант классификации стал наиболее прост в практическом применении (табл. 1) [29].

В отечественной офтальмологической практике наиболее популярной остается классификация ДР по Е.М. Kohner и M. Porta (1991 г.), одобренная ВОЗ. Согласной данной классификации ДР подразделяется на три стадии: непролиферативную, препролифертивную

Таблица 1. Международная клиническая шкала тяжести диабетической ретинопатии

Table 1. International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale

Стадия диабетической ретинопатии / Stage of diabetic retinopathy	Офтальмоскопические признаки/ Ophthalmoscopic signs
Отсутствие ретинопатии / No apparent retinopathy	Изменения отсутствуют / No abnormalities
Легкая НПДР / Mild NPDR	Исключительно микроаневризмы / Microaneurysms only
Умеренная НПДР/ Moderate NPDR	Микроаневризмы и другие симптомы НПДР (точечные геморрагии, твердые экссудаты и ватообразные очаги), но менее выраженные по сравнению с тяжелой НПДР / More than just microaneurysms but less than severe NPDR
Тяжелая НПДР (правило 4:2:1)/ Severe NPDR (4-2-1 rule)	Любое из нижеперечисленного / Any of the following: • Более 20 интраретинальных кровоизлияний в каждом из 4 квадрантов / More than 20 intraretinal hemorrhages in each of 4 quadrants • Выраженное сегментарное расширение вен сетчатки в 2 и более квадрантах / Definite venous beading in 2 or more quadrants • ИРМА в 1 квадранте / Prominent IRMA in one or more quadrants
ПДР / PDR	Одно из нижеперечисленного / One or both of the following: • Неоваскуляризация / Neovascularization • Гемофтальм, преретинальное кровоизлияние / Vitreous, preretinal hemorrhage

Таблица 2. Классификация диабетической ретинопатии. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И.И. Дедова

Table 2. Classification of diabetic retinopathy according to clinical recommendations “Algorithms of specialized medical care of patients with diabetes mellitus” edited by I.I. Dedov

Стадия диабетической ретинопатии / Stage of diabetic retinopathy	Признаки / Signs
Непролиферативная / Non-proliferative	Микроаневризмы, мелкие интраретинальные кровоизлияния, твердые и мягкие экссудаты. Диабетический макулярный отек* / Microaneurysms, small intraretinal hemorrhages, hard and soft exudates. Diabetic macular edema *
Препролиферативная / Preproliferative	Присоединение венозных аномалий, множество мягких экссудатов, интраретинальные микрососудистые аномалии, крупные ретинальные геморрагии. Диабетический макулярный отек* / Accession of venous anomalies, many mild exudates, intraretinal microvascular anomalies, large retinal hemorrhages. Diabetic macular edema *
Пролиферативная / Proliferative	Неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния, образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации. Диабетический макулярный отек* / Neovascularization of the optic disc and / or other parts of the retina, retinal, preretinal and intravitreal hemorrhages, the formation of fibrous tissue in the area of hemorrhage and along the course of neovascularization. Diabetic macular edema *
Терминальная / Terminal	Неоваскуляризация угла передней камеры глаза, ведущая к возникновению вторичной неоваскулярной глаукомы. Образование витреоретинальных сращений с тракцией сетчатки, приводящее к ее отслойке. Диабетический макулярный отек* / Neovascularization of the angle of the anterior chamber of the eye, leading to the development of secondary neovascular glaucoma. Formation of vitreoretinal adhesions with retinal traction, leading to retinal detachment. Diabetic macular edema *

Примечание: * Диабетический макулярный отек встречается на любой стадии диабетической ретинопатии.
Note. Diabetic macular edema occurs at any stage of diabetic retinopathy.

и пролиферативную. В клинических рекомендациях по эндокринологии под редакцией И.И. Дедова (2017 г.) представлена дополненная версия данной классификации, в которой авторы выделяют терминальную стадию ДР (табл. 2) [30].

ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Фоторегистрация глазного дна

Цифровая фотография глазного дна считается «золотым стандартом» качественной оценки тяжести, течения и эффективности лечения ДР (рис. 1). ETDRS рекомендует проводить фоторегистрацию сетчатки в семи стандартных полях: область диска зрительного нерва (ДЗН), макулярная область, область кнаружи от макулы, верхние и нижние височные/назальные сосудистые аркады. Фоторегистрация сетчатки в указанных участках позволяет получать изображения центральной и средней периферической сетчатки с захватом заднего полюса до 75° [31].

Флюоресцентная ангиография

Флюоресцентная ангиография (ФАГ) является «золотым стандартом» для оценки состояния сосудов сетчатки при ДР [32]. ФАГ демонстрирует превосходную чувствительность по обнаружению ранней стадии ДР, но так как процедура инвазивна и имеет ряд побочных эффектов, ее используют только при определенных обстоятельствах. К ним относятся необходимость оценки ишемии макулы, являющейся причиной стойкого нарушения зрения при ДР; определения локализации микроаневризм с высокой проницаемостью, приводящих к развитию ДМО; дифференцировки зон интраретинальных микрососудистых аномалий (ИРМА) от участков неоваскуляризации [33].

Оптическая когерентная томография с ангиорежимом

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является одним из основных диагностических методов, позволяющих оценить состояние макулы у пациентов с ДР. Кроме того что ОКТ позволяет выявить ДМО, этот

метод предоставляет полезную информацию о состоянии витреоретинального интерфейса и толщине слоя нервных волокон, слоя ганглиозных клеток и сосудистой оболочки [34]. Количественная оценка ОКТ включает центральную толщину сетчатки и объем макулы, которые часто принимаются во внимание в качестве основных анатомических результатов терапии ДМО [35]. Качественный анализ ОКТ-сканов позволяет оценить состояние эллипсоидной зоны и наружной пограничной мембраны, целостность которых является признаком функционального здоровья фоторецепторов сетчатки [36].

Оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТА) — новый метод, который безопасно, быстро и неинвазивно позволяет визуализировать ретинальную и хориоидальную микрососудистую сеть с разрешением, превосходящим ФАГ и приближающимся к гистологической точности [37]. Существуют различные алгоритмы визуализации сосудистого рисунка на ОКТА, но общий принцип заключается в фиксации измененного отраженного сигнала инфракрасного излучения от движущихся эритроцитов [38]. По сравнению с ФАГ, свидетельствующей о состоянии поверхностного капиллярного сплетения сетчатки, ОКТА дает возможность оценить более глубокие структуры, такие как глубокое капиллярное сплетение, бессосудистая наружная порция сетчатки и слой хориокапилляров. Данный метод исследования не имеет противопоказаний и побочных эффектов, в отличие от ФАГ, поэтому его можно проводить беременным и кормящим женщинам, а также пациентам с плохим внутривенным доступом [39]. На ОКТА-сканах пациентов с ДР можно обнаружить ремоделирование и увеличение фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), сосудистые изменения парафовеальной зоны, области капиллярной неперфузии, микроаневризмы (рис. 2), кистозный отек и преретинальную неоваскуляризацию [40]. Программные алгоритмы многих приборов ОКТА могут произвести количественную оценку кровотока макулярной зоны. Метод позволяет оценить плотность сосудов и объем перфузии в сканируемой области, определить размеры ФАЗ [41]. Снижение плотности сосудов, объема перфузии и увеличение

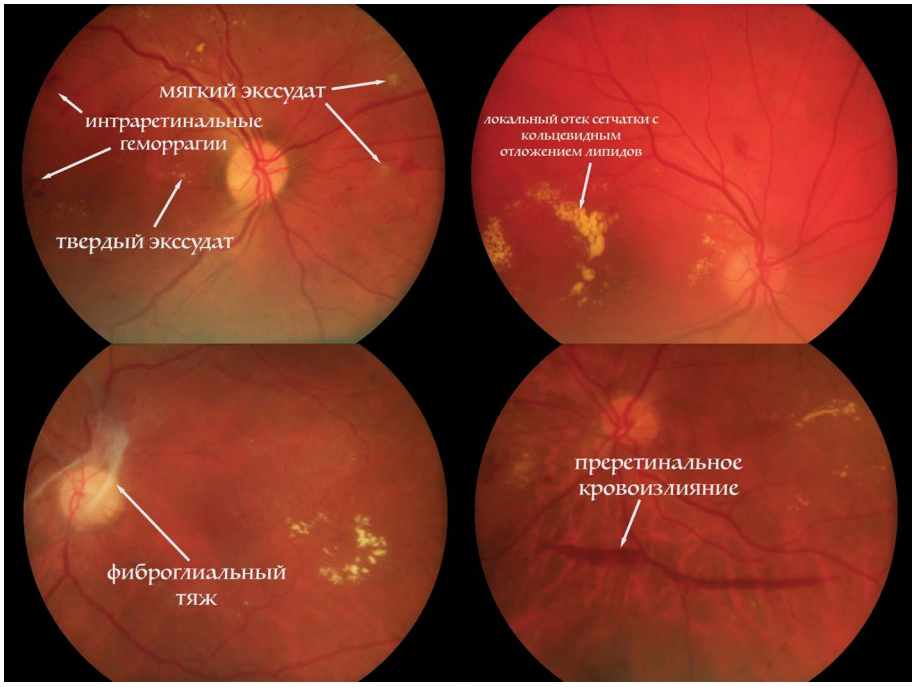


Рис. 1. Офтальмоскопические признаки диабетической ретинопатии

Fig. 1. Ophthalmoscopic signs of diabetic retinopathy

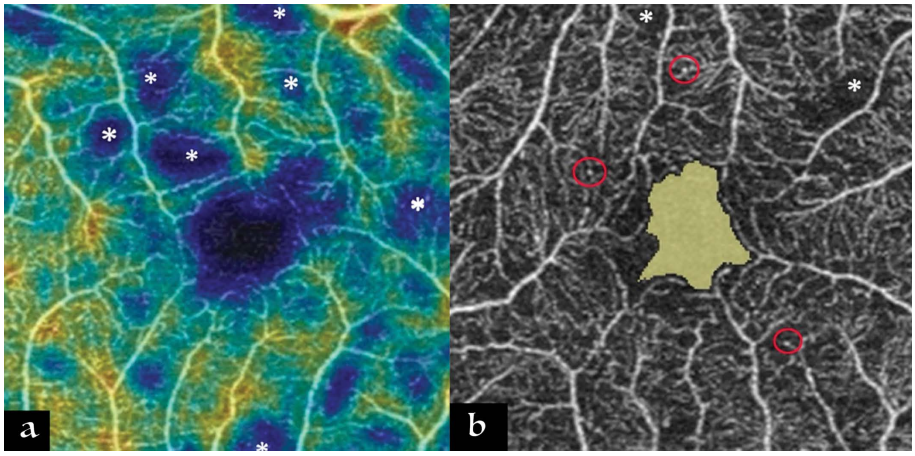


Рис. 2. ОКТА-сканы макулы (площадь сканирования — 3×3 мм), полученные на NIDEK RS-3000 Advance2, пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией на уровне поверхностного капиллярного сплетения: a — в цветной кодировке; b — в черно-белой кодировке. На обоих сканах наблюдается увеличение площади и неправильные контуры фовеальной аваскулярной зоны, неперфузируемые участки (отмечены белыми звездочками) и микроаневризмы (обведены красным цветом)

Fig. 2. OCTA-scans of the macula (scanning area — 3×3 mm), obtained on NIDEK RS-3000 Advance2, of patients with non-proliferative diabetic retinopathy at the level of "superficial capillary plexus": a — color-coded; b — in black and white encoding. Both scans show an increase in area and irregular contours of the foveal avascular zone, non-perfused areas (marked with white asterisks) and microaneurysms (circled in red)



Рис. 3. Оптический когерентный томограф с режимом ангиографии NIDEK RS-3000 Advance2

Fig. 3. Optical coherence tomograph angiograph NIDEK RS-3000 Advance2

размеров ФАЗ можно обнаружить у диабетических пациентов еще до развития клиники ДР [42].

Одним из современных приборов ОКТ с режимом ангиографии является оптический когерентный томограф производства компании NIDEK (Япония) RS-3000 Advance2 (рис. 3). NIDEK RS-3000 Advance2 предназначен для комплексного морфологического исследования переднего и заднего отрезка глаза. Прибор состоит из трехмерного оптического когерентного интерферометра (ОСТ) и конфокального сканирующего лазерного офтальмоскопа (SLO). Это позволяет визуализировать поперечное сечение сетчатки с SLO-изображением глазного дна в реальном времени. Максимальная площадь исследования — в режиме «Ангиография» (до 12×12 мм) (табл. 3).

NIDEK RS-3000 Advance2 обеспечивает дифференцировку локализации патологического очага по автоматически сегментируемым слоям сетчатки, позволяет оценить состояние сосудистой оболочки и стекловидного тела (рис. 4).

Высокая скорость получения изображения и разрешение прибора с системой подавления визуальных шумов дают возможность получать чистые и четкие изображения оболочек глаза. Удобная функция автонастройки фокуса на глазном дне при фокусировании оптики на роговице максимально упрощает для оператора процесс исследования. NIDEK RS-3000 Advance2 снабжен 4D-системой автотрекинга (система активного слежения за глазом и корректировки торсионных движений) и функцией Follow-up Examination — повторного исследования с автоматическим поиском и точным распознаванием исследованного ранее отсканированного участка. Специальные протоколы программного обеспечения позволяют проводить тонкую диагностику с регистрацией ранних изменений на глазном дне.

В режиме AngioScan регистрируется сосудистый рисунок макулярной области и головки зрительного нерва. Программное обеспечение прибора автоматически устраняет проекционные артефакты. При помощи NIDEK RS-3000 Advance2 можно получать информацию о плотности сосудов и объеме перфузии радиального перипапиллярного капиллярного сплетения, поверхностного и глубокого капиллярного сплетения сетчатки и сосудов хориоидеи с возможностью панорамирования (рис. 5).

Программные алгоритмы прибора автоматически определяют ФАЗ и отображают ее параметры: площадь, периметр, окружность (рис. 6).

Таблица 3. Технические характеристики NIDEK RS-3000 Advance2

Table 3. Specifications of NIDEK RS-3000 Advance2

Длина волны источника света	SLO: 785 нм OCT: 880 нм
Угол зрения захвата изображения	40°×30°
Скорость получения изображения	Максимально 85 000 A-сканов в секунду
Площадь нормативной базы	Макула 9×9 мм; ДЗН 6×6 мм
Длина скана	Плавно изменяемая от 3 до 12 мм
Оптимизация изображения	Автофокус/Z/P
HD-обработка изображения (максимальное количества B-сканов) — подавление визуальных шумов	120
Функция повторного автоматического распознавания и исследования ранее сканированного участка	50 визитов пациента, начиная с первого
Требуемый диаметр зрачка	2,5 мм
Диапазон автокоррекции аметропии	От -15 до +10 дптр

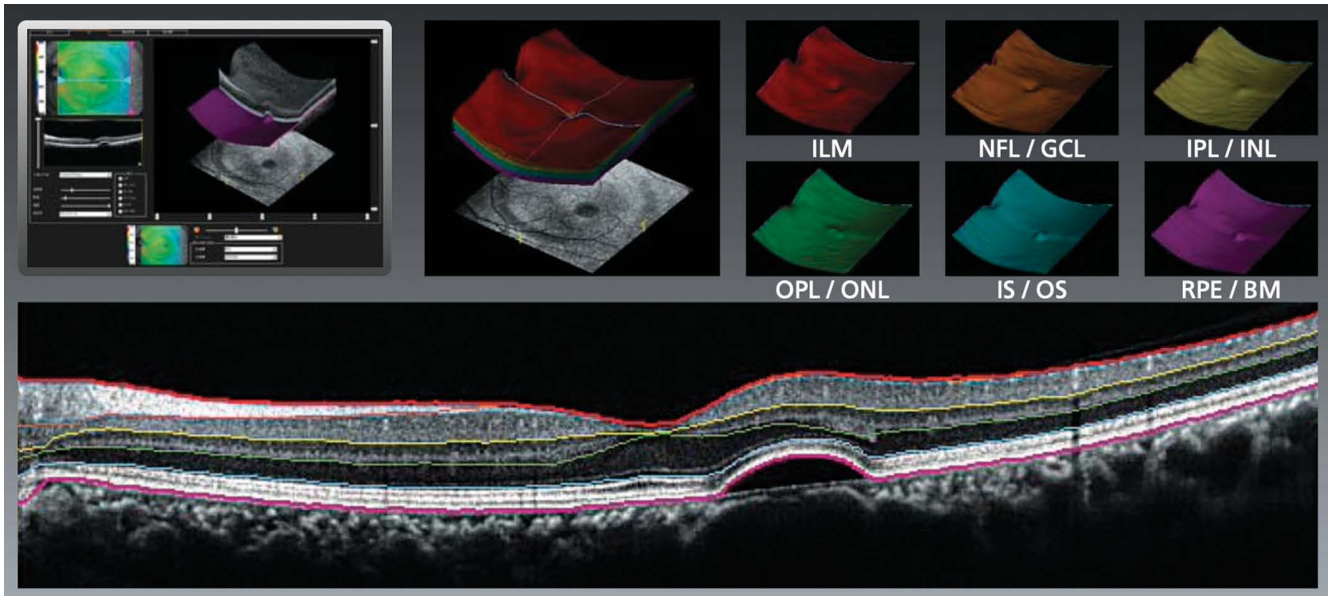


Рис. 4. Послойная сегментация изображений сетчатки на NIDEK RS-3000 Advance2 позволяет визуально подтвердить морфологические изменения в каждом из 6 слоев

Fig. 4. Layered segmentation of retinal images on the NIDEK RS-3000 Advance2 allows visual confirmation of morphological changes in each of the 6 layers

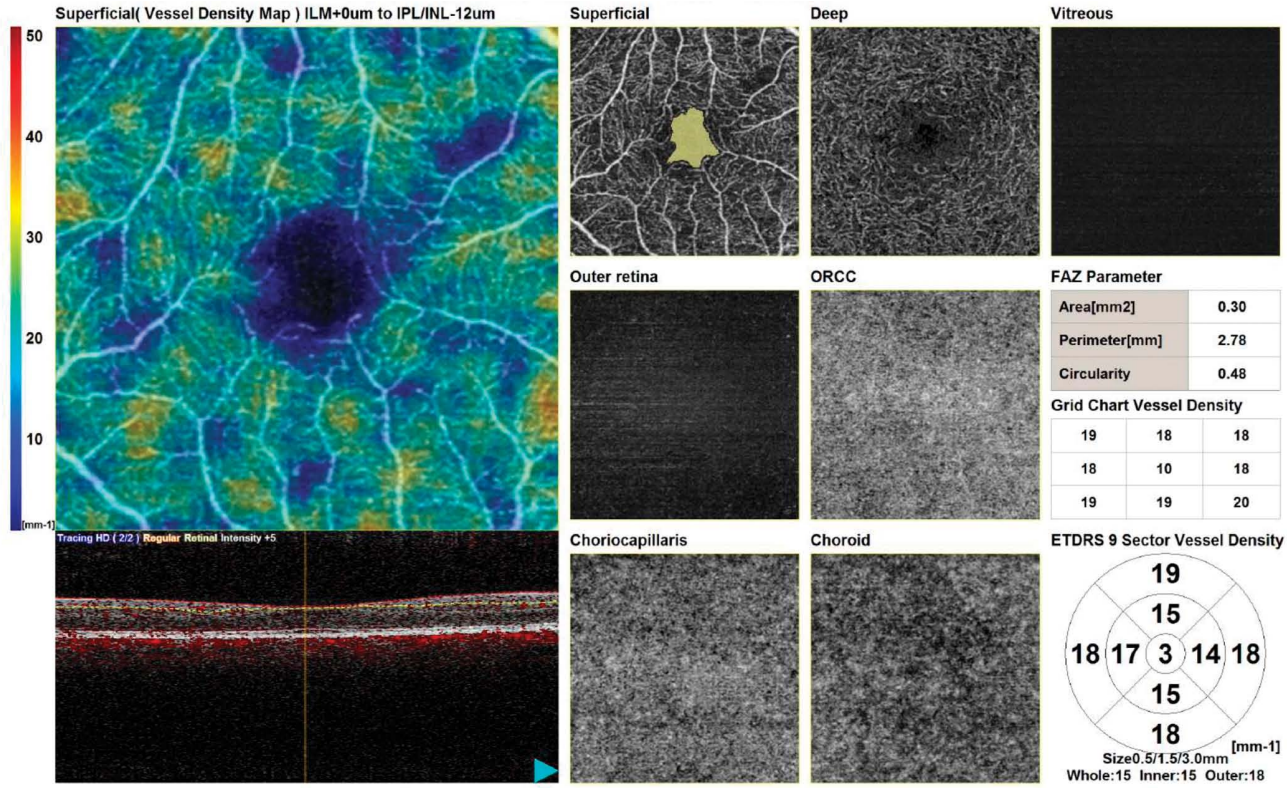
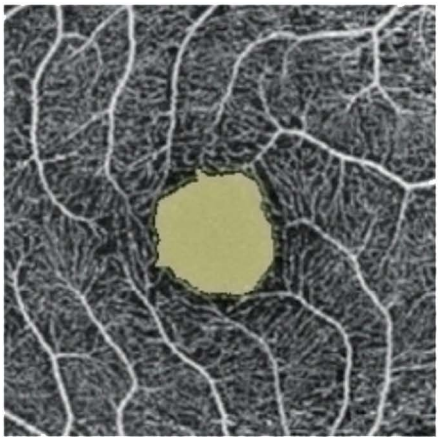


Рис. 5. Протокол исследования плотности сосудов макулярной области на NIDEK RS-3000 Advance2

Fig. 5. Protocol for the study of vascular density in the macular region on the NIDEK RS-3000 Advance2

С помощью программного продукта NAVIS-EX возможно совмещение изображений и данных NIDEK RS-3000 Advance2 с данными приборов компании NIDEK: фундус-камеры NIDEK AFC-330, микропериметра MP-3, сканирующего лазерного офтальмоскопа системы Mirante и другого оборудования. Это открывает дополнительные возможности глубокого и комплексного анализа глазного дна [43].



Area[mm2]	0.52
Perimeter[mm]	3.04
Circularity	0.71

Рис. 6. Параметры ФАЗ, полученные при помощи NIDEK RS-3000 Advance2

Fig. 6. FAZ parameters obtained with NIDEK RS-3000 Advance2

ТЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ПОСЛЕ ИЗОЛИРОВАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Трансплантация поджелудочной железы (ТПЖ) была впервые использована в качестве лечения СД 1-го типа в 1966 г. Первоначальной целью операции было улучшение качества жизни пациентов за счет устранения необходимости повторного мониторинга уровня сахара в крови и инъекций инсулина. Оперативные результаты были успешными, у пациентов наблюдались нормализация обмена глюкозы и липидного профиля. Помимо этих основных преимуществ, было показано, что ТПЖ оказывает благоприятное влияние на течение вторичных осложнений СД [44]. С улучшением хирургических методов и схем иммуносупрессивной терапии у пациентов с СД без выраженной нефропатии операцией выбора является изолированная ТПЖ [45].

В связи с ограниченным количеством операций по ТПЖ, связанном с тяжестью интра- и постоперационных осложнений и острым вопросом донорства органов, работы по оценке состояния ДР после ТПЖ немногочисленны и противоречивы [46–50].

Так, R.C. Ramsay и соавт. [46] одними из первых изучили влияние успешной ТПЖ и последующей нормогликемии на зрительные функции и течение ДР у пациентов с СД 1-го типа. Пациенты, у которых ТПЖ была неудачной, служили контрольной группой. Большинство пациентов обеих групп имели ПДР. Прогрессирование ДР чаще наблюдалось у пациентов с ранними стадиями ретинопатии как в исследуемой, так и в контрольной группе. Авторы не заметили разницы в скорости потери зрения между двумя группами и пришли к выводу, что ТПЖ и последующая нормогликемия не обращают вспять и не предотвращают прогрессирование ДР.

R. Giannarelli и соавт. [47] в своей первой работе привели доказательства стабилизации и улучшения состояния ДР в ранние сроки после ТПЖ. В группе из девяти пациентов, по сравнению с предтрансплантационным обследованием, через 6 месяцев после изолированной ТПЖ у двух из них наблюдалось улучшение остроты зрения более чем на 2 строчки. Поражение макулы разной степени присутствовало на шести глазах четырех пациентов до трансплантации и исчезло на пяти глазах трех пациентов через 6 месяцев после трансплантации. Во второй работе R. Giannarelli и соавт. оценили течение ДР у 33 пациентов, у которых была успешная ТПЖ и проведено тщательное обследование глаз до и в течение 48 месяцев после трансплантации [48]. Контрольную группу составили пациенты с СД 1-го типа, которые отказались от трансплантации. Во время исследования максимально корригированная острота зрения не претерпела значительных изменений ни у пациентов, получивших ТПЖ, ни у пациентов контрольной группы. К концу периода наблюдения ни у одного из пациентов без ДР не развилось поражение сетчатки. В группе реципиентов с НПДР у половины пациентов отмечалось уменьшение признаков ретинопатии (50 %), а у оставшейся части группы наблюдалась стабилизация процесса (50 %). В группе без трансплантации у пациентов с НПДР признаки ретинопатии уменьшились, не изменились и усилились у 20, 10 и 70 % пациентов соответственно. В группе реципиентов с ПДР ретинопатия осталась неизменной у 86 % пациентов и ухудшилась у 14 % пациентов. В группе без трансплантации у пациентов с ПДР ретинопатия не изменилась у 43 % пациентов и ухудшилась у 57 % пациентов. В дополнение к этим результатам авторы обнаружили, что к концу периода наблюдения ДМО самостоятельно разрешился у пациентов, получивших ТПЖ, но не у пациентов контрольной группы. По результатам второго более объемного исследования авторы подтвердили выводы своей первой работы о положительном влиянии успешной ТПЖ на течение ДР.

F.Y. Tsai и соавт. [49] сообщили о пациентах с отсутствием ДР или имевших начальные изменения на глазном дне в виде НПДР, у которых появились ДМО и перипапиллярные мягкие экссудаты в течение нескольких недель после трансплантации, несмотря на физиологическую эугликемию. ДМО и мягкие экссудаты разрешились в течение нескольких месяцев, после этого последовала периферическая микроангиопатия, которая прогрессировала до ПДР, требующей лазерной коагуляции сетчатки. Аналогичные результаты получили Y.J. Kim и соавт. [50], которые зафиксировали бóльшую часть прогрессирования ДР (92 %) в течение первого года после ТПЖ. ДМО, требующий инъекций анти-VEGF препаратов, возник в 32 глазах 17 пациентов. Среди них 15 пациентов

(88,2 %) имели ДМО на обоих глазах. При долгосрочном наблюдении отмечалось уменьшение частоты прогрессирования и рост стабилизации ДР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДР остается глобальной проблемой здравоохранения. Пациенты с СД нуждаются в регулярном наблюдении у врачей первичной медико-санитарной помощи для оптимизации их гликемического статуса, артериального давления и показателей липидного обмена, чтобы предотвратить развитие и прогрессирование ДР, а также других осложнений СД.

Углубленное изучение патогенеза диабетического поражения сетчатки на уровне иммунологического статуса позволит выделить новые маркеры степени тяжести, направления в терапии и критерии эффективности лечения ДР.

Диагностика ДР претерпела значительные изменения за последние несколько десятилетий, тем не менее фоторегистрация глазного дна и ФАГ по-прежнему остаются важной частью комплексной оценки состояния при ДР. Послойная визуализация сетчатки при помощи ОКТ является одним из основных методов, позволяющих проанализировать эффективность лечения ДМО. ОКТА является перспективным методом качественной и количественной оценки микрососудистых изменений сетчатки при ДР.

Современные взгляды на патогенез и новые методы диагностики ДР могут быть фундаментом для создания новой клинической классификации.

Необходимы дальнейшие исследования состояния ДР после ТПЖ с изучением влияния факторов риска, определением уровня иммунологических маркеров и применением современных инструментальных методов исследования для создания эффективных схем ведения пациентов в послеоперационном периоде.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

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

1. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J.D., Ohlrogge A.W., Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271–281. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144–159. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.A., Isakov M.A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. Diabetes Mellitus = *Sakharniy Diabet*. 2018;21(3):144–159 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM9686
3. Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107–111. DOI: 10.2991/jegh.k.191028.001
4. Tóth G., Szabó D., Sándor G.L., Nagy Z.Z., Karadeniz S., Limburg H., Németh J. Diabetes and blindness in people with diabetes in Hungary. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29(2):141–147. DOI: 10.1177/1120672118811738
5. Lutski M., Shohat T., Mery N., Zucker I. Incidence and Risk Factors for Blindness in Adults with Diabetes: The Israeli National Diabetes Registry (INDR). *Am J Ophthalmol*. 2019;200:57–64. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.12.008
6. Bandello F., Battaglia Parodi M., Lanzetta P., Loewenstein A., Massin P., Menchini F., Veritti D. Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol*. 2017;58:102–138. DOI: 10.1159/000455277
7. Sasongko M.B., Wardhana F.S., Febryanto G.A., Agni A.N., Supanji S., Indrayanti S.R., Widayanti T.W., Widyaputri F., Widhasari I.A., Lestari Y.D., Adriono G.A., Sovani I., Kartasasmita A.S. The estimated healthcare cost of diabetic retinopathy in Indonesia and its projection for 2025. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(4):487–492. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-313997
8. Szadkowska A., Czyżewska K., Pietrzak I., Mianowska B., Jarosz-Chobot P., Myśliwiec M. Hypoglycaemia unawareness in patients with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;2018(3):126–134. DOI: 10.5114/pedm.2018.80994
9. Lablanche S., Vantyghem M.C., Kessler L., Wojtusciszyn A., Borot S., Thivolet C., Girerd S., Bosco D., Bosson J.L., Colin C., Tetaz R., Logerot S., Kerr-Conte J., Renard E., Penfornis A., Morelon E., Buron F., Skaare K., Grguric G., Camillo-Brault C., Egelhofer H., Benomar K., Badet L., Berney T., Pattou F., Benhamou P.Y. TRIMECO trial investigators. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(7):527–537. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30078-0
10. Wat N., Wong R.L., Wong I.Y. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. *Hong Kong Med J*. 2016;22(6):589–599. DOI: 10.12809/hkmj164869
11. Ghamdi A.H.A. Clinical Predictors of Diabetic Retinopathy Progression; A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(3):242–247. DOI: 10.2174/1573399815666190215120435
12. Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(9):833–846. DOI: 10.1042/CS20160998
13. Pescosolido N., Campagna O., Barbato A. Diabetic retinopathy and pregnancy. *Int Ophthalmol*. 2014;34(4):989–997. DOI: 10.1007/s10792-014-9906-z
14. Eid S., Sas K.M., Abcouwer S.F., Feldman E.L., Gardner T.W., Pennathur S., Fort P.E. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2019;62(9):1539–1549. DOI: 10.1007/s00125-019-4959-1
15. Benarous R., Sasongko M.B., Qureshi S., Fenwick E., Dirani M., Wong T.Y., Lamoureux E.L. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10):7464–7469. DOI: 10.1167/iovs.11-7598
16. Moosaie F., Davatgari R.M., Firouzabadi F.D., Esteghamati S., Deravi N., Meysamie A., Khaloo P., Nakhjavani M., Esteghamati A. Lipoprotein(a) and Apolipoproteins as Predictors for Diabetic Retinopathy and Its Severity in Adults With Type 2 Diabetes: A Case-Cohort Study. *Can J Diabetes*. 2020;44(5):414–421. DOI: 10.1016/j.jcjd.2020.01.007
17. Chong Y.H., Fan Q., Tham Y.C., Gan A., Tan S.P., Tan G., Wang J.J., Mitchell P., Wong T.Y., Cheng C.Y. Type 2 Diabetes Genetic Variants and Risk of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2017;124(3):336–342. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.11.016
18. Lima V.C., Cavalieri G.C., Lima M.C., Nazario N.O., Lima G.C. Risk factors for diabetic retinopathy: a case-control study. *Int J Retina Vitreous*. 2016;2:21. DOI: 10.1186/s40942-016-0047-6
19. Zhu W., Wu Y., Meng Y.F., Xing Q., Tao J.J., Lu J. Association of obesity and risk of diabetic retinopathy in diabetes patients: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(32):11807. DOI: 10.1097/MD.0000000000011807
20. Wang J., Xin X., Luo W., Wang R., Wang X., Si S., Mo M., Shao B., Wang S., Shen Y., Chen X., Yu Y. Anemia and Diabetic Kidney Disease Had Joint Effect on Diabetic Retinopathy Among Patients With Type 2 Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(14):25. DOI: 10.1167/iovs.61.14.25
21. Jeng C.J., Hsieh Y.T., Yang C.M., Yang C.H., Lin C.L., Wang I.J. Development of diabetic retinopathy after cataract surgery. *PLoS One*. 2018;13(8):0202347. DOI: 10.1371/journal.pone.0202347
22. Costagliola C., Romano V., De Tollis M., Aceto F., dell'Omo R., Romano M.R., Pedicino C., Semeraro F. TNF-alpha levels in tears: a novel biomarker to assess the degree of diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:629529. DOI: 10.1155/2013/629529
23. Raczyńska D., Lisowska K.A., Pietruczuk K., Borucka J., Ślizień M., Raczyńska K., Glasner L., Witkowski J.M. The Level of Cytokines in the Vitreous Body of Severe Proliferative Diabetic Retinopathy Patients Undergoing Posterior Vitrectomy. *Curr Pharm Des*. 2018;24(27):3276–3281. DOI: 10.2174/1381612824666180926110704

24. Nalini M., Raghavulu B.V., Annapurna A., Avinash P., Chandi V., Swathi N., Wasim. Correlation of various serum biomarkers with the severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(l):451–454. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.03.034
25. Vujosevic S., Micera A., Bini S., Berton M., Esposito G., Midena E. Aqueous Humor Biomarkers of Müller Cell Activation in Diabetic Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(6):3913–3918. DOI: 10.1167/iovs.15-16554
26. Vujosevic S., Micera A., Bini S., Berton M., Esposito G., Midena E. Proteome analysis of retinal glia cells-related inflammatory cytokines in the aqueous humour of diabetic patients. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(1):56–64. DOI: 10.1111/aos.12812
27. Boss J.D., Singh P.K., Pandya H.K., Tosi J., Kim C., Tewari A., Juzych M.S., Abrams G.W., Kumar A. Assessment of Neurotrophins and Inflammatory Mediators in Vitreous of Patients With Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(12):5594–5603. DOI: 10.1167/iovs.17-21973
28. Rusnak S., Vrzalova J., Sobotova M., Hecova L., Ricarova R., Topolcan O. The Measurement of Intraocular Biomarkers in Various Stages of Proliferative Diabetic Retinopathy Using Multiplex xMAP Technology. *J Ophthalmol*. 2015;2015:424783. DOI: 10.1155/2015/424783
29. Wong T.Y., Sun J., Kawasaki R., Ruamviboonsuk P., Gupta N., Lansingh V.C., Maia M., Mathenge W., Moreker S., Muqit M.M.K., Resnikoff S., Verdaguer J., Zhao P., Ferris F., Aiello L.P., Taylor H.R. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1608–1622. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.04.007
30. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2017. [Algorithms of specialized medical care of patients with diabetes mellitus. Eds. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. Moscow: UP PRINT; 2017 (In Russ.)].
31. Tran K., Pakzad-Vaezi K. Multimodal imaging of diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(6):566–575. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000524
32. Cennamo G., Romano M.R., Nicoletti G., Velotti N., de Crecchio G. Optical coherence tomography angiography versus fluorescein angiography in the diagnosis of ischaemic diabetic maculopathy. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(1):36–42. DOI: 10.1111/aos.13159
33. Fan W., Nittala M.G., Fleming A., Robertson G., Uji A., Wykoff C.C., Brown D.M., van Hemert J., Ip M., Wang K., Falavarjani K.G., Singer M., Sagong M., Sadda S.R. Relationship Between Retinal Fractal Dimension and Nonperfusion in Diabetic Retinopathy on Ultrawide-Field Fluorescein Angiography. *Am J Ophthalmol*. 2020;209:99–106. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.08.015
34. Wanek J., Blair N.P., Chau F.Y., Lim J.I., Leiderman Y.I., Shahidi M. Alterations in Retinal Layer Thickness and Reflectance at Different Stages of Diabetic Retinopathy by En Face Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):341–347. DOI: 10.1167/iovs.15-18715
35. Cho Y.J., Lee D.H., Kim M. Optical coherence tomography findings predictive of response to treatment in diabetic macular edema. *J Int Med Res*. 2018;46(11):4455–4464. DOI: 10.1177/0300060518798503
36. Zur D., Iglicki M., Busch C., Invernizzi A., Mariussi M., Loewenstein A., International Retina Group. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology*. 2018;125(2):267–275. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.08.031
37. Kashani A.H., Chen C.L., Gahm J.K., Zheng F., Richter G.M., Rosenfeld P.J., Shi Y., Wang R.K. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*. 2017;60:66–100. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.07.002
38. Zhang A., Zhang Q., Chen C.L., Wang R.K. Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison. *J Biomed Opt*. 2015;20(10):100901. DOI: 10.1117/1.JBO.20.10.100901
39. Spaide R.F., Klancnik J.M. Jr., Cooney M.J. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(1):45–50. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616
40. Nesper P.L., Soetikno B.T., Zhang H.F., Fawzi A.A. OCT angiography and visible-light OCT in diabetic retinopathy. *Vision Res*. 2017;139:191–203. DOI: 10.1016/j.visres.2017.05.006
41. Li A., You J., Du C., Pan Y. Automated segmentation and quantification of OCT angiography for tracking angiogenesis progression. *Biomed Opt Express*. 2017;8(12):5604–5616. DOI: 10.1364/BOE.8.005604
42. Chua J., Sim R., Tan B., Wong D., Yao X., Liu X., Ting D.S.W., Schmidl D., Ang M., Garhöfer G., Schmetterer L. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes and Diabetic Retinopathy. *J Clin Med*. 2020;9(6):1723. DOI: 10.3390/jcm9061723
43. OCT-Angiography Option for Mirante and RS-3000 Advance 2 AngioScan. *Nidek-intl.com*; 2016 [updated on February 8, 2016; cited 2021 May 22]. URL: https://www.nidek-intl.com/product/ophthaloptom/diagnostic/dia_retina/angioscan.html
44. Dhanireddy KK. Pancreas transplantation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41(1):133–142. DOI: 10.1016/j.gtc.2011.12.002
45. Maffi P., Secchi A. Islet Transplantation Alone Versus Solitary Pancreas Transplantation: an Outcome-Driven Choice? *Curr Diab Rep*. 2019;19(5):26. DOI: 10.1007/s11892-019-1145-2
46. Ramsay R.C., Goetz F.C., Sutherland D.E., Mauer S.M., Robison L.L., Cantrill H.L., Knobloch W.H., Najarian J.S. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988;318(4):208–214. DOI: 10.1056/NEJM198801283180403
47. Giannarelli R., Coppelli A., Sartini M.S., Aragona M., Boggi U., Mosca F., Nardi M., Del Prato S., Marchetti P. Early improvement of unstable diabetic retinopathy after solitary pancreas transplantation. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2358–2359. DOI: 10.2337/diacare.25.12.2358
48. Giannarelli R., Coppelli A., Sartini M.S., Del Chiaro M., Vistoli F., Rizzo G., Barsotti M., Del Prato S., Mosca F., Boggi U., Marchetti P. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*. 2006;49(12):2977–2982. DOI: 10.1007/s00125-006-0463-5
49. Tsai F.Y., Lau L.I., Li A.F., Chen S.J., Wang S.E., Lee F.L., Liu C.J., Shyr Y.M. Acute macular edema and peripapillary soft exudate after pancreas transplantation with accelerated progression of diabetic retinopathy. *J Chin Med Assoc*. 2017;80(5):319–325. DOI: 10.1016/j.jcma.2017.01.004
50. Kim Y.J., Shin S., Han D.J., Kim Y.H., Lee J.Y., Yoon Y.H., Kim J.G. Long-term Effects of Pancreas Transplantation on Diabetic Retinopathy and Incidence and Predictive Risk Factors for Early Worsening. *Transplantation*. 2018;102(1):30–38. DOI: 10.1097/TP.0000000000001958

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Воробьева Ирина Витальевна
доктор медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-2707-8417

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мошетова Лариса Константиновна
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-5899-2714

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»
Пинчук Алексей Валерьевич
доктор медицинских наук, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов, заведующий научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы
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

ABOUT THE AUTHORS

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

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Moshetova Larisa K.
MD, Professor, full-member of the Russian Academy of Sciences, head of the Ophthalmology department
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-5899-2714

N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medical Aid
A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry
Research Institute of Public Health Organization and Medical Management
Pinchuk Aleksey V.
MD, Associate Professor of the Transplantology Department and Artificial Organs, head of the Scientific Kidney and Pancreas Transplantation Department
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

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Булава Евгений Валерьевич
аспирант кафедры офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7201-3885

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

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

N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medical Aid
A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry
Lazareva E. Ksenia
PhD, Assistant of the Department of Transplantology and Artificial Organs, Endocrinologist of the Department of Kidney and Pancreas Transplantation
Bolshaya Sukharevskaya sq., 3, Moscow, 129090, Russian Federation
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-0473-9932

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»
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

N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medical Aid
Zhuravel Nikita S.
surgeon the of Kidney and Pancreas Transplantation Department
Bolshaya Sukharevskaya sq., 3, Moscow, 129090, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-0156-2107



ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-470-475

поступила 15.04.21
was received 15.04.21

Динамические биометрические показатели структур переднего сегмента глаза при первичной закрытоугольной глаукоме







Г.В. Воронин[1,2] А.А. Эль-Сангахави[2] К.С. Аветисов[1] В.Д. Ярцев[1] М.Н. Нарбут[1]

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

[2] Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения, Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра глазных болезней
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):470–475**

Введение. Первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ) остается одной из ведущих причин необратимой слепоты. К известным факторам риска, предрасполагающим к развитию ПЗУГ, относят ряд биометрических изменений глаза: существенное уменьшение переднезадней оси, диаметра роговицы, глубины передней камеры и ширины угла передней камеры (УПК), а также увеличение толщины радужки и хрусталика. **Цель исследования:** оценка динамических биометрических характеристик структур переднего сегмента глаза при ПЗОУГ. **Пациенты и методы.** Проанализированы результаты оптической когерентной томографии у 40 пациентов с ПЗУГ и у 40 обследуемых без признаков нарушения гидродинамики, составивших контрольную группу. В каждом случае исследования были проведены в фотопических и мезопических условиях при освещенности в 200 и 40 Лк соответственно. Снимки были получены при помощи оптического когерентного томографа RTVue-100-2 (Optovue, США) со специальной насадкой для визуализации структур передней камеры глаза. Биометрические измерения были осуществлены при помощи стандартного программного обеспечения томографа; волюметрические исследования — на основе теоремы Паппа — Гульдина с дополнительными построениями, выполненными при помощи программ InkScape 0.92 и GNU Image Manipulation Program 2.10.20. При анализе полученных изображений оценивали 13 различных линейных и объемных параметров. **Результаты.** Отмечено уменьшение параметров, отражающих особенности конфигурации передней камеры глаза, при наличии ПЗУГ (ширина УПК, глубина и объем передней камеры). С точки зрения возможного влияния на состояние угла передней камеры необходимо выделить изменения таких показателей, как площадь, объем и толщина радужки. Независимо от условий обследования эти показатели в среднем были существенно больше при ПЗУГ и при снижении уровня освещенности практически не менялись. В то же время при отсутствии нарушений гидродинамики в мезопических условиях, несмотря на увеличение толщины радужки, отмечено достоверное уменьшение ее площади и объема. **Заключение.** Биометрические изменения структур переднего сегмента глаза при ПЗУГ касаются не только линейных, но и объемных показателей. В качестве определенного компонента нарушений гидродинамики при ПЗУГ следует рассматривать выявленное сохранение исходного объема радужки при дилатации зрачка в мезопических условиях, в то время как при отсутствии гидродинамических нарушений этот показатель уменьшался. Эти данные подтверждают имеющиеся наблюдения, согласно которым в патогенезе ПЗУГ может иметь значение не только сужение УПК, но и сравнительно большой объем радужки. Исходя из этого фактором риска клинических проявлений ПЗУГ следует считать не только статические изменения биометрических характеристик структур переднего сегмента глаза, но и их динамические флюктуации, что обусловливает практическую значимость динамических биометрических исследований у пациентов с подозрением на ПЗУГ.

Ключевые слова: первичная закрытоугольная глаукома, биометрия, оптическая когерентная томография переднего сегмента глаза

Для цитирования: Воронин Г.В., Эль-Сангахави А.А., Аветисов К.С., Ярцев В. Д., Нарбут М.Н. Динамические биометрические показатели структур переднего сегмента глаза при первичной закрытоугольной глаукоме. *Офтальмология.* 2021;18(3):470–475. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-470-475

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Dynamic Biometric Indicators of the Anterior Segment Structure of the Eye in Primary Angle-Closure Glaucoma

G.V. Voronin[1,2], A.A. El-Sangahawi[2], K.S. Avetisov[1], V.D. Yartsev[1], M.N. Narbut[1]

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

[2] Department of Eye Diseases of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya str., 8, buld. 2, Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):470–475**

Introduction. Primary angle-closure glaucoma (PACG) remains one of the leading causes of irreversible blindness. Up to date, a significant amount of data has been accumulated concerning the biometric parameters of the eye in PACG, however, there is a lack of information on the dynamic characteristics of these parameters. **Objective:** to evaluate the dynamic biometric characteristics of the structures of the anterior segment of the eye in PACG. **Patients and methods**. The results of optical coherence tomography were analyzed in 40 patients with PACG and in 40 patients without signs of hydrodynamic disorder. The studies were carried out under photopic and mesopic illumination conditions. The scanned images were obtained using an RTVue-100-2 optical coherence tomograph device (Optovue, USA). Biometric measurements were performed using standard tomograph software; volumetric studies were carried out based on the Pappus-Guldinus theorem with additional constructions. When analyzing the obtained images, 13 different linear and volumetric parameters were evaluated. **Results**. A decrease in the parameters reflecting the features of the configuration of the anterior chamber of the eye was noted in the presence of PACG (width of the ACA, depth and volume of the anterior chamber). From the point of view of the possible influence on the state of the anterior chamber angle, it is necessary to highlight changes in such indicators as the area, volume and thickness of the iris. Regardless of the conditions of the examination, these indicators, on average, were significantly higher in the PACG and practically did not change with a decrease in the level of illumination. At the same time, in the absence of disturbances in hydrodynamics under mesopic conditions, despite an increase in the thickness of the iris, a significant decrease in its area and volume was noted. **Conclusion**. Biometric changes in the structures of the anterior segment of the eye in the case of PACG relate not only to linear, but also to volumetric indicators. As a certain component of hydrodynamic disorders in the case of PACG, the revealed preservation of the iris volume during pupil dilation under mesopic illumination conditions should be considered, while in the absence of hydrodynamic disorders, this indicator decreased. Therefore, not only static changes in the biometric characteristics of the structures of the anterior segment of the eye, but also their dynamic fluctuations, should be considered as a risk factor for clinical manifestations of PACG, which determines the practical significance of dynamic biometric studies in the examination of patients with suspected PACG.

Keywords: Primary angle-closure glaucoma, iris, biometric parameters

For citation: Voronin G.V., El-Sangahawi A.A., Avetisov K.S., Yartsev V.D., Narbut M.N. Dynamic Biometric Indicators of the Anterior Segment Structure of the Eye in Primary Angle-Closure Glaucoma. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):470–475. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-470-475

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

There is no conflict of interests

Первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ) остается одной из ведущих причин необратимой слепоты [1–3]. К известным факторам риска, предрасполагающим к развитию ПЗУГ, по данным классических руководств относят ряд биометрических изменений глаза: существенное уменьшение переднезадней оси (т.н. короткий глаз), диаметра роговицы (микрокорнеа), глубины передней камеры и ширины угла передней камеры (УПК), а также увеличение толщины радужки и хрусталика (т.н. большой хрусталик).

Следует отметить, что широко употребляемый для характеристики «коротких» глаз термин «большой хрусталик» нуждается в некотором уточнении. Согласно результатам собственных сравнительных ультразвуковых биометрических исследований, несмотря на увеличение толщины хрусталика в центральной зоне при уменьшении передне-задней оси, общий объем хрусталика увеличивается незначительно (в среднем на 12 и 4,3 % соответственно), в то же время соотношение «объем хрусталика / объем глаза» существенно (в среднем на 33 %) увеличивается. Таким образом, характеризуя биометрические изменения в «коротких» глазах, правильнее говорить не о «большом», а «относительно большом» хрусталике,

Клинические наблюдения свидетельствуют о возможности развития ПЗУГ в случае отсутствия указанных выше факторов риска и, наоборот, отсутствия нарушений гидродинамики — при их наличии [5, 7]. В некоторых этнических популяциях риск развития ПЗУГ многократно выше, чем в других, что также не имеет убедительного объяснения с позиций биометрических особенностей глаза [8, 9]. В связи с этим определенный интерес представляет изучение возможного влияния на гидродинамику особенностей анатомического строения радужки.

По данным литературы, радужка в ряде случаев имеет структуру губки, что может приводить к уменьшению жидкостного компонента при констрикции,

связанной с расширением зрачка [10–12]. Существует мнение, что при ПЗУГ этот механизм может быть нарушен, вследствие этого при дилатации зрачка относительно больший по объему фрагмент радужки оказывается в зоне угла передней камеры (УПК), что может приводить к блокаде дренажа внутриглазной жидкости.

Цель настоящего исследования — оценка динамических биометрических характеристик структур переднего сегмента глаза при ПЗОУГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе ФГБНУ «НИИ глазных болезней» после одобрения локального биомедицинского этического комитета и информированного добровольного согласия обследуемых. В рамках исследования проанализированы результаты оптической когерентной томографии (ОКТ) пациентов (40 случаев) с ПЗУГ, ранее перенесших лазерную периферическую иридэктомию с положительным клиническим результатом, которые составили 1-ю группу, а также результаты аналогичного исследования у пациентов без признаков нарушения гидродинамики (40 случаев), которые составили контрольную 2-ю группу. Величина передне-задней оси в 1-й и 2-й группах в среднем составила 22,1 ± 2,4 и 22,9 ± 3,1 мм соответственно.

В каждом случае исследования были проведены в фотопических и мезопических условиях при освещенности в 200 и 40 лк соответственно. Снимки были получены при помощи оптического когерентного томографа RTVue-100-2 (Optovue, США) со специальной насадкой для визуализации структур передней камеры глаза. Биометрические измерения были осуществлены при помощи стандартного программного обеспечения томографа; волюметрические исследования — на основе теоремы Паппа — Гульдина с дополнительными построениями, выполненными при помощи программ InkScape 0.92 и GNU Image Manipulation Program 2.10.20.

При анализе полученных изображений отмечали следующие параметры:

- градусная мера УПК: угол между радужной оболочкой и роговицей в дренажной зоне;
- ширина УПК на расстоянии 500 мкм (AOD 500): длина перпендикуляра между точкой на внутренней поверхности роговицы на расстоянии 500 мкм от склеральной шпоры и внутренней поверхностью радужки, в мкм;
- ширина УПК на расстоянии 750 мкм (AOD 750): длина перпендикуляра между точкой на внутренней поверхности роговицы на расстоянии 750 мкм от склеральной шпоры и внутренней поверхностью радужки, мкм;
- длина радужки (CL): расстояние между корнем и свободным краем радужки, мм;
- диаметр зрачка: расстояние между двумя противоположными точками на свободном крае радужки, мм;
- толщина радужной оболочки: среднее расстояние между внутренней и внешней поверхностью радужной оболочки, мм;
- площадь радужной оболочки: площадь среза радужной оболочки, мм^2;
- общий объем радужной оболочки, мм^3;
- диаметр передней камеры: расстояние между противоположными точками склеральной шпоры, мм;
- глубина передней камеры: расстояние между центральными точками роговицы и зрачка, мм;
- площадь передней камеры: площадь области, занимаемой передней поверхностью радужки (включая зону зрачка), мм^2;
- общий объем передней камеры, мм^3;
- толщина роговицы: расстояние между передней и задней поверхностью роговицы, мм.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи комплекта программ LibreOffice 4.4.2.2 (The Document Foundation, ФРГ), Microsoft Office 2007 (Microsoft, США), программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM, США) и SOFA Statistics 1.4.4 (Paton-Simpson & Associates, Новая Зеландия). Для графической обработки использовали GraphPad 6 (GraphPad Software, США). Для сравнения значений в группах использовали дисперсионный анализ. Различия считали достоверными при $p \le 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные при биометрических исследованиях в различных группах (включая результаты межгруппового сравнительного статистического анализа), представлены в таблицах 1–3.

К ожидаемым различиям в результатах, полученных в различных группах, следует отнести статистически достоверные различия практически всех биометрических показателей независимо от условий обследования (табл. 1). Отмечено уменьшение параметров, отражающих особенности конфигурации передней камеры глаза, при наличии ПЗУГ, т.е. в группе 1 (ширина УПК, AOD 500, AOD 750, глубина и объем передней камеры). Эти результаты подтверждают имеющиеся в литературе сведения, касающиеся анатомических факторов риска развития ПЗУГ [5, 6, 13, 14]. Однако, на наш взгляд, они не являются основой для полноценного объяснения причин потенциальной возможности сужения или блокады УПК.

С учетом возможного влияния радужки на состояние УПК определенный интерес представляют динамические характеристики, отражающие биометрические изменения в условиях различной ширины зрачка. В данном исследовании в качестве фактора, индуцирующего изменение ширины зрачка (дилатацию), использовали мезопические условия обследования и оценивали изменение таких показателей, как площадь, объем и толщина радужки. Независимо от условий обследования эти показатели в среднем были существенно больше при ПЗУГ и при снижении уровня освещенности практически не менялись (табл. 2). В то же время при отсутствии нарушений гидродинамики в мезопических условиях, несмотря на увеличение толщины радужки, отмечено достоверное

Таблица 1. Уровень значимости различий (*p*) биометрических показателей, полученных в различных группах

Table 1. The level of significance (*p*) of biometric indicators in different groups

Показатель / Indicator	Фотопические условия / Photopic conditions	Мезопические условия / Mesopic conditions
УПК, градусы / ACA, degree	**<0,0001**	**<0,0001**
AOD 500, мкм / AOD 500, mkm	**<0,0001**	**<0,0001**
AOD 750, мкм / AOD 750, mkm	**<0,0001**	**<0,0001**
Площадь радужки, мм^2 / Iris area, mm^2	**<0,0001**	**<0,0001**
Объем радужки, мм^3 / Iris volume, mm^3	**<0,0001**	**<0,0001**
CL, мм / CL, mm	0,15	0,5
Толщина радужки, мм / Corneal thickness, mm	**<0,0001**	**0,003**
Диаметр зрачка, мм / Pupil size, mm	0,09	**<0,0001**
Диаметр передней камеры, мм / Anterior chamber depth, mm	**<0,0001**	**<0,0001**
Глубина передней камеры, мм / Anterior chamber depth, mm	**<0,0001**	**<0,0001**
Площадь передней камеры, мм^2 / Anterior chamber area, mm^2	**<0,0001**	**<0,0001**
Объем передней камеры, мм^3 / Anterior chamber volume, mm^3	**<0,0001**	**<0,0001**
Толщина роговицы, мм / Corneal thickness, mm	**<0,0001**	**<0,0001**

Таблица 2. Биометрические показатели ($M \pm m$) у пациентов 1-й группы

Table 2. Biometric indicators ($M \pm m$) in patients of group 1

Показатель / Indicator	Фотопические условия / Photopic conditions	Мезопические условия / Mesopic conditions	*P*
УПК, градусы / ACA, degree	15,97 ± 1,04 (13,89–18,02)	16,10 ± 1,29 (13,53–18,23)	0,37
AOD 500, мкм / AOD 500, mkm	0,23 ± 0,04 (0,13–0,40)	0,2 ± 0,01 (0,18–0,22)	0,42
AOD 750, мкм / AOD 750, mkm	0,29 ± 0,02 (0,25–0,33)	0,28 ± 0,02 (0,22–0,33)	0,36
Площадь радужки, мм^2 / Iris area, mm^2	2,71 ± 0,10 (2,54–2,96)	2,68 ± 0,09 (2,47–2,91)	0,48
Объем радужки, мм^3 / Iris volume, mm^3	68,94 ± 2,76 (63,67–73,65)	69,66 ± 2,53 (63,75–72,54)	0,71
CL, мм / CL, mm	4,47 ± 0,10 (4,25–4,70)	4,37 ± 0,09 (4,15–4,51)	0,06
Толщина радужки, мм / Corneal thickness, mm	0,75 ± 0,02 (0,69–0,78)	0,77 ± 0,02 (0,73–0,81)	**0,01**
Диаметр зрачка, мм / Pupil size, mm	3,89 ± 0,18 (3,45–4,25)	4,10 ± 0,13 (3,82–4,32)	**0,00**
Диаметр передней камеры, мм / Anterior chamber depth, mm	12,93 ± 0,14 (12,75–13,29)	12,96 ± 0,16 (12,66–13,31)	0,61
Глубина передней камеры, мм / Anterior chamber depth, mm	2,47 ± 0,06 (2,32–2,60)	2,47 ± 0,06 (2,33–2,63)	0,45
Площадь передней камеры, мм^2 / Anterior chamber area, mm^2	15,60 ± 0,83 (14,16–17,43)	14,85 ± 0,75 (12,79–16,42)	0,32
Объем передней камеры, мм^3 / Anterior chamber volume, mm^3	124,40 ± 3,45 (117,58–132,16)	125,46 ± 5,08 (116,96–135,15)	0,92
Толщина роговицы, мм / Corneal thickness, mm	0,62 ± 0,01 (0,59–0,64)	0,60 ± 0,01 (0,58–0,62)	0,71

Таблица 3. Биометрические показатели ($M \pm m$) у пациентов 2-й группы

Table 3. Biometric indicators ($M \pm m$) in patients of group 2

Показатель / Indicator	Фотопические условия / Photopic conditions	Мезопические условия / Mesopic conditions	P
УПК, градусы / ACA, degree	21,44 ± 0,82 (19,61–23,51)	21,96 ± 0,98 (20,09–24,36)	0,82
AOD 500, мкм / AOD 500, mkm	0,36 ± 0,02 (0,32–0,42)	0,36 ± 0,01 (0,34–0,38)	0,96
AOD 750, мкм / AOD 750, mkm	0,5 ± 0,03 (0,45–0,57)	0,51 ± 0,04 (0,46–0,62)	0,93
Площадь радужки, мм^2 / Iris area, mm^2	2,46 ± 0,06 (2,32–2,59)	2,32 ± 0,06 (2,23–2,47)	**0,00**
Объем радужки, мм^3 / Iris volume, mm^3	63,18 ± 1,70 (58,11–66,30)	61,39 ± 1,15 (59,11–64,38)	**0,01**
CL, мм / CL, mm	4,53 ± 0,10 (4,33–4,77)	4,23 ± 0,11 (3,99–4,44)	**0,00**
Толщина радужки, мм / Corneal thickness, mm	0,69 ± 0,01 (0,66–0,71)	0,73 ± 0,11 (0,48–0,93)	**0,03**
Диаметр зрачка, мм / Pupil size, mm	3,97 ± 0,20 (3,44–4,43)	4,48 ± 0,20 (4,15–4,84)	**0,00**
Диаметр передней камеры, мм / Anterior chamber depth, mm	14,02 ± 0,11 (13,77–14,24)	13,89 ± 0,16 (13,45–14,29)	0,12
Глубина передней камеры, мм / Anterior chamber depth, mm	3,27 ± 0,07 (3,14–3,45)	3,35 ± 0,05 (3,23–3,49)	0,09
Площадь передней камеры, мм^2 / Anterior chamber area, mm^2	25,14 ± 0,61 (23,84–26,63)	26,37 ± 1,03 (23,95–28,37)	0,06
Объем передней камеры, мм^3 / Anterior chamber volume, mm^3	201,73 ± 6,48 (189,19–218,05)	211,45 ± 6,22 (197,40–223,62)	0,58
Толщина роговицы, мм / Corneal thickness, mm	0,56 ± 0,01 (0,53–0,58)	0,57 ± 0,01 (0,55–0,60)	0,68

уменьшение ее площади и объема. Эти данные подтверждают имеющиеся в литературе указания на доминирование в патогенезе ПЗУГ именно динамических изменений, а не статических характеристик биометрических параметров радужки. Согласно наблюдениям, при расширении зрачка в норме и при первичной открытоугольной глаукоме объем радужки снижается, что уменьшает возможность плотного контакта корня радужки и структур дренажной зоны [4, 15–18]. Морфологической основой снижения объема радужки является губчатая структура радужки, что обеспечивает возможность выхода части интрацеллюлярной жидкости за ее пределы при дилатации зрачка [3, 12, 14, 17, 19–21]. Возможно, причинами отсутствия подобного механизма при ПЗУГ являются структурные особенности радужки, обусловленные исходным уменьшением различных биометрических показателей. Это дает основание рекомендовать проведение ОКТ при наличии или подозрении на ПЗУГ в фотопических и мезопических условиях для оценки влияния физиологической дилатации зрачка на биометрические показатели переднего сегмента глаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биометрические изменения структур переднего сегмента глаза при ПЗУГ касаются не только линейных, но и объемных показателей. В качестве определенного компонента нарушений гидродинамики при ПЗУГ следует рассматривать выявленное сохранение исходного объема радужки при дилатации зрачка в мезопических условиях, в то время как при отсутствии гидродинамических нарушений этот показатель уменьшается. Эти данные подтверждают имеющиеся наблюдения, согласно которым в патогенезе ПЗУГ может играть роль не только сужение УПК, но и сравнительно большой объем радужки. Исходя из этого, фактором риска клинических проявлений ПЗУГ следует считать не только статические изменения биометрических характеристик структур переднего сегмента глаза, но и их динамические флюктуации, что обусловливает практическую значимость динамических биометрических исследований у пациентов с подозрением на ПЗУГ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Воронин Г.В. — разработка и дизайн исследования, редактирование текста, окончательное утверждение рукописи;
Эль-Сангахави Ахмед Авад — разработка и дизайн исследования, получение и анализ данных. написание текста, редактирование текста, окончательное утверждение рукописи;
Ярцев В.Д. — получение и анализ данных, написание текста, окончательное утверждение рукописи;
Нарбут М. Н. — получение и анализ данных, редактирование текста, окончательное утверждение рукописи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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;55(10):6795–6801. DOI: 10.1167/iovs.14-14714
2. Ritch R., Lowe R.F. Angle Closure Glaucoma. In: Ritch R., Shields M.B., Krupin T., eds. The Glaucomas. St. Louis: Mosby; 1996. P. 801–840.
3. Weinreb R.N., Friedman D.S. Angle Closure and Angle Closure Glaucoma : Consensus Series — 3. The Hague: SPB Academic Publishing BV; 2006. 113 p.
4. Congdon N.G., Friedman D.S. Angle-closure glaucoma: impact, etiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003;14(2):70–73. DOI: 10.1097/00055735-200304000-00002
5. Huang E.C., Barocas V.H. Active iris mechanics and pupillary block: steady-state analysis and comparison with anatomical risk factors. *Ann Biomed Eng*. 2004;32(9):1276–1285. DOI: 10.1114/b:abme.0000039361.17029.da
6. Thomas R., George R., Parikh R., Muliyil J., Jacob A. Five year risk of progression of primary angle closure suspects to primary angle closure: a population based study. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(4):450–454.
7. Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311(18):1901–1911. DOI: 10.1001/jama.2014.3192
8. Aung T., Ang L.P., Chan S.P., Chew P.T. Acute primary angle-closure: long-term intraocular pressure outcome in Asian eyes. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(1):7–12. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00621-8
9. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
10. Chua J., Seet L.F., Jiang Y., Su R., Htoon H.M., Charlton A., Aung T., Wong T.T. Increased SPARC expression in primary angle closure glaucoma iris. *Mol Vis*. 2008;14:1886–1892.
11. He M., Lu Y., Liu X., Ye T., Foster P.J. Histologic changes of the iris in the development of angle closure in Chinese eyes. *J Glaucoma*. 2008;17(5):386–392. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31815c5f69
12. Narayanaswamy A., Nai M.H., Nongpiur M.E., Htoon H.M., Thomas A., Sangtam T., Lim C.T., Wong T.T., Aung T. Young's Modulus Determination of Normal and Glaucomatous Human Iris. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(7):2690–2695. DOI: 10.1167/iovs.18-26455
13. Congdon N.G., Youlin Q., Quigley H., Hung P.T., Wang T.H., Ho T.C., Tielsch J.M. Biometry and primary angle-closure glaucoma among Chinese, white, and black populations. *Ophthalmology*. 1997;104(9):1489–1495.
14. Quigley H.A., Silver D.M., Friedman D.S., He M., Plyler R.J., Eberhart C.G., Jampel H.D., Ramulu P. Iris cross-sectional area decreases with pupil dilation and its dynamic behavior is a risk factor in angle closure. *J Glaucoma*. 2009;18(3):173–179. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31818624ce
15. Amini R., Whitcomb J.E., Prata T.S., Dorairaj S., Liebmann J.M., Ritch R., Barocas V.H. Quantification of iris concavity. *J Ophthalmic Vis Res*. 2010;5(3):211–212.
16. Aptel F., Chiquet C., Beccat S., Denis P. Biometric evaluation of anterior chamber changes after physiologic pupil dilation using Pentacam and anterior segment optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):4005–4010. DOI: 10.1167/iovs.11-9387
17. Aptel F., Denis P. Optical coherence tomography quantitative analysis of iris volume changes after pharmacologic mydriasis. *Ophthalmology*. 2010;117(1):3–10. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.10.030
18. Seet L.F., Narayanaswamy A., Finger S.N., Htoon H.M., Nongpiur M.E., Toh L.Z., Ho H., Perera S.A., Wong T.T. Distinct iris gene expression profiles of primary angle closure glaucoma and primary open angle glaucoma and their interaction with ocular biometric parameters. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(8):684–692. DOI: 10.1111/ceo.12743
19. Tousimis A.J., Fine B.S. Ultrastructure of the iris: the intercellular stromal components. *Arch Ophthalmol*. 1959;62:974–976.
20. Wang B., Nongpiur M.E., Liu J., Dong N., Aung T. Analysis of Association Between the Insertion Location of Iris Root and Narrow Angle. *J Glaucoma*. 2015;24(6):433–437. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31829f9c50
21. Zhang Y., Li S.Z., Li L., He M.G., Thomas R., Wang N.L. Quantitative analysis of iris changes after physiologic and pharmacologic mydriasis in a rural Chinese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(7):4405–4412. DOI: 10.1167/iovs.13-13782

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Воронин Григорий Викторович
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, профессор кафедры
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Voronin Grigoriy V.
MD, Professor
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
Trubetskaya str., 8, buld. 2, Moscow, 119991, Russian Federation.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Эль-Сангахави Ахмед Авад
аспирант кафедры
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Аветисов Константин Сергеевич
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Ярцев Василий Дмитриевич
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-2990-8111

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Нарбут Мария Николаевна
младший научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
El-Sangahawi Ahmed Awad
postgraduate
Trubetskaya str., 8, buld. 2, Moscow, 119991, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Avetisov Konstantin S.
MD, leading researcher
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

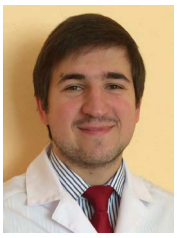
Research Institute of Eye Diseases
Yartsev Vasily D.
PhD, senior researcher
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-2990-8111

Research Institute of Eye Diseases
Narbut Maria N.
junior researcher
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-476-487

поступила 10.06.21
was received 10.06.21

Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование (1-й этап)





В.О. Пономарев[1] В.Н. Казайкин[1] А.В. Лизунов[1]

А.С. Вохминцев[2], И.А. Вайнштейн[2], С.В. Дежуров[3]

[1] АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза”»
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

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

[3] ФГУП «Научно-исследовательский институт прикладной акустики»
ул. 9 Мая, 7а, г. Дубна, Московская область, 141980, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):476–487**

Одним из самых грозных осложнений хирургии в офтальмологии остаются эндофтальмиты, приводящие к значительным функциональным и анатомическим изменениям. «Золотым стандартом» лечения данной патологии является проведение интравитреальных инъекций антибиотиков, но с учетом количества и вида возбудителей, роста антибиотикорезистентности остается актуальным поиск альтернативных способов лечения эндофтальмита. Интерес для исследований в этом направлении представляют коллоидные квантовые точки, представляющие собой полупроводниковые кристаллы нанометрового размера с моделируемыми оптическими и электронными свойствами за счет изменения их объема, состава и поверхностных соединений. В данной статье представлен процесс синтеза квантовых точек и биоконъюгатов на их основе для оценки офтальмотоксичности с перспективой дальнейшего применения в лечении эндофтальмитов. Исследование было разделено на 4 этапа начиная от определения необходимого технического задания с целью выбора подходящего вида квантовых точек с учетом физико-химических характеристик (этап 1), синтеза квантовых точек (этап 2), подготовки и титрования раствора квантовых точек различной концентрации для имплантации в витреальную полость (этап 3). Заключительный этап состоял в оценке токсического эффекта раствора квантовых точек в чистом виде, а также совместно с антибиотиками (цефтазидим и ванкомицин) при интравитреальном введении на экспериментальной модели. В результате проведенного исследования были синтезированы квантовые точки, а также получен раствор на их основе для введения в витреальную полость. На основании тестирования животной модели (кроликов) определена безопасная доза раствора, а также возможность использования совместно с антибиотиками.

Ключевые слова: квантовые точки, биоконъюгаты, эндофтальмит, электроретинография, интравитреальные инъекции, токсикология

Для цитирования: Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Лизунов А.В., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Дежуров С.В. Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование (1-й этап). *Офтальмология.* 2021;18(3):476–487. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-476-487

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Evaluation of the Ophthalmotoxic Effect of Quantum Dots and Bioconjugates Based on Them in Terms of the Prospects for the Treatment of Resistant Endophthalmitis. Experimental Research (Stage 1)

V.O. Ponomarev[1], V.N. Kazaykin[1], A.V. Lizunov[1], A.S. Vokhmintsev[2], I.A. Vainshtein[2], S.V. Dezhurov[3]

[1] Ekaterinburg Eye Microsurgery Center
Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

[2] Ural Federal University named after the first President of Russia B.N.Yeltsin
str. Mira 32, Yekaterinburg, 620078, Russian Federation

[3] Applied Acoustic Research Institute
str. May 9, 7A, Dubna, Moscow region, 141980, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):476–487**

Endophthalmitis remains one of the most formidable complications of surgery in ophthalmology, leading to significant functional and anatomical changes. The "gold" standard of treatment for this pathology is the installation of intravenous injections of antibacterial drugs, but taking into account the number and type of pathogens, the growth of antibiotic resistance, the search for alternative methods of treatment of endophthalmitis remains relevant. Colloidal quantum dots, which are nanoscale semiconductor crystals with simulated optical and electronic properties due to changes in their volume, composition, and surface connections, are of interest for research in this direction. This article presents the process of synthesis of CT and bioconjugates based on them in order to assess ophthalmotoxicity with the prospect of further use in the treatment of endophthalmitis. The study was divided into 4 stages, starting with the determination of the required technical specification in order to select the appropriate type of quantum dots taking into account the physical and chemical characteristics (Stage 1), the synthesis of quantum dots (Stage 2), the preparation and titration of a solution of quantum dots of various concentrations for implantation in the vitreous cavity (Stage 3). The final stage was to evaluate the toxic effect of the quantum dot solution in its pure form, as well as in combination with antibiotics (ceftazidime and vancomycin) when administered intravitreally on an animal model. As a result of the study, quantum dots were synthesized and a solution based on them was obtained for introduction into the vitreous cavity. Based on the testing of the animal model (rabbits), a safe dose of the solution was determined, as well as the possibility of its use in combination with antibiotics.

Keywords: quantum dots, bioconjugates, endophthalmitis, electroretinography, intravitreal injections, toxicogology

For citation: Ponomarev V.O., Kazaykin V.N., Lizunov A.V., Vokhmintsev A.S., Vainshtein I.A., Dezhurov S.V. Evaluation of the Ophthalmotoxic Effect of Quantum Dots and Bioconjugates Based on Them in Terms of the Prospects for the Treatment of Resistant Endophthalmitis. Experimental Research (Stage 1). *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):476–487. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-476-487

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Общеизвестным в специализированных кругах является факт того, что эндофтальмит (ЭФ) (инфекционное воспаление внутренних оболочек глазного яблока) в широком понимании относится к категории заболеваний, способных привести к потере глаза как органа в кратчайшие сроки, а в некоторых случаях, при генерализации процесса, к гибели пациента.

Как правило, возникновение заболевания связано с внедрением бактериальной, грибковой, паразитарной и вирусной инфекции в полость глаза.

Известно, что механизм проникновения инфекционного агента может быть связан с хирургическим вмешательством (например, хирургия катаракты, фильтрующая хирургия глаукомы, витреоретинальное вмешательство и др.), проникающей травмой глаза или гематогенной диссеминацией возбудителя из очага хронической инфекции в организме больного.

В настоящее время лечение ЭФ находится на уровне попытки корреляции со стандартами лечения инфекционных заболеваний рутинной терапевтической практики на основе этиологии и патогенеза возбудителей инфекционного процесса.

Стандартом лечения ЭФ принято считать хирургическое пособие, направленное на удаление возбудителя из витреальной полости методом витрэктомии в комбинации с введением в полость глаза антиинфекционных агентов, способных уничтожать возбудителя инфекции.

В случаях бактериальной контаминации используют комбинации антибиотиков (АБ), перекрывающих весь возможный спектр недифференцированной бактериальной микробиоты — 1 мг ванкомицина в сочетании с 2,25 мг цефтазидима [1]. В случаях грибковой этиологии процесса, вызванного дрожжевой микобиотой, используют препараты амфотерицины-В в дозировке 5–10 мкг. При плесневой грибковой инвазии применяют инъекции 100 мкг вориконазола [2, 3]. Вирусный и паразитарный ЭФ (чаще именуемый увеитом) не имеет регламентированных стандартов хирургического лечения в настоящее время.

Чувствительная к вышеуказанным препаратам бактериальная и грибковая флора, как правило, успешно подвергается эрадикации с помощью вышеописанной технологии, однако встречаются случаи полной резистентности со стороны потенциальных возбудителей ЭФ к проводимой терапии [4–6].

Причины развития бактериальной резистентности по большей части связаны с мобильными генетическими элементами (плазмидами), выполняющими функцию горизонтального переноса генов, отвечающих за устойчивость к АБ и мутационные микроэволюционные изменения в генотипе бактериальной клетки, способные приводить к развитию неуправляемой полирезистентности [7].

В свою очередь, грибковая резистентность, вероятнее всего, обусловлена особенностями морфологического строения грибковой клетки — наличием сверхпрочных хитиновых клеточных стенок, плазматических мембран, содержащих эргостерол (аналог холестерина в живой клетке), микротрубочек, состоящих из тубулина (формирующих цитоскелет и транспортную сеть клетки), а также высокоспецифичных факторов инвазии, способов размножения и приобретенных механизмов устойчивости к факторам внешней среды [8, 9].

Отягощающими факторами, поддерживающими резистентность, являются: самолечение пациентов (при покупке АБ без рецепта), неадекватное назначение АБ профессионалами медицинской отрасли в виде субклинических доз с нарушением продолжительности лечения, а иногда назначение АБ при полном отсутствии показаний [10, 11].

Данные явления неминуемо приводят к поддерживанию так называемого кризиса антибиотикорезистентности во всем мире, а также формированию порочного круга, снижающего функциональные и анатомические исходы лечения любых воспалительных заболеваний, офтальмологических в том числе.

Преодоление кризиса антибиотикорезистентности может заключаться в развитии следующих направлений: во-первых, синтез новых лекарственных форм, приобретенная резистентность к которым будет формироваться какое-то время, давая возможность человечеству одержать «победу» над микромиром на какое-то время. Во-вторых, поиск альтернативных методов уничтожения возбудителей инфекций за счет многонаправленного воздействия с помощью синтезированных соединений, представляющих собой стандартные (или вновь разработанные АБ) в комбинации с веществами, имеющими альтернативные факторы воздействия на возбудителей инфекций.

Возможно, это позволит минимизировать способность микро- и микобиоты к адаптации и выработке форм приспособленческой дезактивации активных молекул, позволяя разорвать порочный круг кризиса антибиотикорезистентности.

В связи с этим особый интерес для исследований в этом направлении представляют коллоидные квантовые точки (КТ) [24].

КТ представляют собой полупроводниковые кристаллы нанометрового размера с моделируемыми оптическими и электронными свойствами за счет изменения их объема, состава и поверхностных соединений. Диаметр ядра, число оболочек на поверхности КТ, характер покрытия на границе раздела ядро — оболочки (пассивация), специфического покрытия для связывания с биологически активными молекулами (функционализация) позволяют использовать их в различных областях науки и техники [16–18].

Область потенциального противомикробного воздействия КТ заключается в изменении состава, формы и размера фотовозбужденной КТ и модуляции положения зоны проводимости и валентной зоны для осуществления избирательного возмущения окислительно-восстановительного гомеостаза в микробной клетке. Существует два потенциальных направления для эрадикации резистентной флоры, одно из них — это использование КТ в монокомбинации путем фотовозбуждения с образованием активных форм кислорода, губительно действующих на потенциального возбудителя инфекции. Второе направление — комбинация АБ и фотоактивированных КТ для увеличения потенциала активности используемых химиотерапевтических агентов и/или многократного снижения их потенциальной дозировки [19, 20].

Известно, что спектр возбудителей ЭФ, частота его распространенности в зависимости от региона, а также чувствительность к АБ крайне неодинакова. Например, в Северной Америке и Европе частота встречаемости грамотрицательных возбудителей и грибковой флоры в структуре ЭФ крайне мала и не превышает 2–6 % [12, 13]. В свою очередь, в Азиатско-Тихоокеанском регионе доля грибковой микобиоты доходит до 20 % в структуре заболеваемости, а грамотрицательная флора достигает 26 % [14, 15].

Учитывая регион проживания авторов данной работы и специфику их профессиональной деятельности, явное первостепенное значение принимает исследование потенциальной возможности использования КТ и биоконъюгатов на их основе в сочетании с самыми часто используемыми АБ в офтальмологической практике, применяемыми в лечении бактериального послеоперационного ЭФ, а именно ванкомицином и цефтазидимом.

Кроме того, известно, что исследования, находящиеся на стыке наук, специалистам разного профиля легче воспринимать в соответствии с этапами проделанной работы, по этой причине работа была соответственно разделена и имела следующую **цель: с**интез, физико-химический анализ и оценка офтальмотоксического воздействия КТ и биоконъюгатов на их основе на лабораторных животных для оценки перспектив их последующего использования в лечении резистентных эндофтальмитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этап 1. Техническое задание (с учетом спектральных и физико-химических характеристик) для синтеза КТ, способных к генерации супероксидных радикалов, было сформировано ФГУП «НИИ прикладной акустики», г. Дубна, Московская область:

- широкий спектр поглощения световых волн от 350 до 750 нм для возможности их активации любым источником освещения, в том числе в видимой области спектра;
- узкий спектр флуоресценции в диапазоне от 550 до 650 нм для минимизации токсического повреждения интраокулярных структур после активации;
- диспергируемость в воде для минимизации незапланированных физических взаимодействий после интраокулярного введения;
- квантовый выход флуоресценции не более 15 % как отношение количества испускаемых и поглощаемых фотонов для минимизации нежелательных оптических эффектов — разрушения фоторецепторов;
- свойства поверхности: меркаптопропионовая кислота, бифункциональная молекула, содержащая карбоксильную и тиольную группу;
- функционализация: карбоксильная группа -COOH, позволяющая формировать амидную связь при взаимодействии с активными молекулами;
- ионные взаимодействия: противоион тетраметиламмоний, используемый как поверхностно-активное вещество при синтезе ферромагнитных жидкостей, чтобы препятствовать слипанию ее частиц.

В соответствии с техническим заданием производили непосредственный синтез КТ.

Используемые реактивы: октадецен (Fluka, 90 %), селен (Merck, 99 %), теллур (Aldrich, 99,8 %), олеиламин (90 %, Sigma), метанол (HPLC), триоктилфосфин (Sigma, 90 %), ацетат цинка (Sigma, 99 %), трис-(диэтиламино) фосфин (Aldrich, 97 %), 3-меркаптопропионовая кислота (Enamine, 95 %). Остальные реагенты были химически чистыми.

Спектры поглощения образцов измеряли с помощью спектрофотометра UV-Vis-NIR Cary 5000 (с шагом 1 нм), спектры фотолюминесценции — спектрофлуориметра HORIBA Fluorolog-3.

Синтез ядер CdTe проводили в соответствии с ранее описанной методикой [21]. Формирование насыщенной кадмием поверхности (КТ CdTe/Cd) выполняли прогреванием 5 % масс. дисперсии CdTe в 0,2-М олеате кадмия в октадецене при 180 °C в среде аргона. За прохождением реакции следили по спектрам флуоресценции до достижения стабильного положения (710 нм) основного пика. Время реакции составило 20 мин.

Солюбилизацию в водную фазу проводили с использованием 3-меркаптопропионовой кислоты. Модификацию и очистку образцов выполняли по известной методике [22, 23]. Полученные растворы экспортировались как бактериологически чистые.

Этап 2. Паспортизация и оценка физико-химических характеристик КТ, регистрация спектров флуоресценции (ФЛ) и оптического поглощения (ОП). Аттестацию оптических и фотолюминесцентных характеристик КТ в различных концентрациях, также биоконъюгатов на основе КТ и АБ выполняли на базе университетского научно-образовательного центра «Наноматериалы и нанотехнологии» (НОЦ «Нанотех») УрФУ. Спектры ФЛ измеряли с помощью флуоресцентного спектрометра Perkin Elmer LS55 при комнатной температуре со скоростью сканирования 120 нм/мин. Спектральная ширина щелей возбуждающего и регистрирующего монохроматора при измерениях для раствора КТ1 составляла по 5 нм, для всех остальных образцов — 10 и 20 нм соответственно. Для возбуждения ФЛ в растворе КТ1 использовали оптическое излучение с длиной волны в диапазоне от 400 до 650 нм, во всех остальных образцах — 400 нм. Исследуемые растворы помещали в кварцевый капилляр с внутренним и внешним диаметром 2 и 4 мм соответственно. Спектры ОП образцов измеряли с помощью спектрофотометра Shimadzu UV-2450 при комнатной температуре с шагом сканирования 0,5 нм. Исследуемые растворы помещали в кварцевую кювету с длиной оптического пути 10 мм.

Этап 3. Титрование растворов и приготовление биоконъюгатов. Исходными служили нативные 10 % мас. растворы КТ в объемах 0,1 мл (раствор КТ1), которые разводили с помощью аналитической мерной пипетки сбалансированным солевым раствором (ССР) до концентрации 0,1 % мас. (100-кратное разведение, раствор КТ2), 0,01 % мас. (1000-кратное разведение, раствор КТ3). Стандартные разведения лиофилизатов ванкомицина 1000 мг и цефтазидима 1000 мг доводили с помощью ССР до дозировок для интраокулярного введения равных 1 мг / 0,1 мл ванкомицина (раствор В) и 2,25 мг / 0,1 мл цефтазидима (раствор Ц). Далее производили смешивание КТ3 с В (раствор КТ3/В) и Ц (раствор КТ3/Ц) в равных объемных соотношениях. На завершающем этапе выполняли центрифугирование полученных растворов на протяжении 3 мин в препаративной ультрацентрифуге при температуре 37 °C. Непосредственно перед введением биоконъюгатов в витреальную полость производили их взбалтывание (рис. 1).

Этап 4. Оценка офтальмотоксического воздействия КТ и биоконъюгатов на их основе на лабораторных животных. В группу исследования вошло 12 самцов (24 глаза) новозеландских кроликов весом от 3 до 3,5 кг (в среднем 3,21 ± 0,44) в возрасте от 2,5 до 3 месяцев (в среднем 2,6 ± 0,48). Кролики были разделены на 6 групп (по 2 кролика в каждой). В правый глаз животных интравитреально вводили исследуемые растворы, левый глаз служил контролем (рис. 2.1). Работа с лабораторными животными проводилась согласно принципам этического кодекса, «Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза».

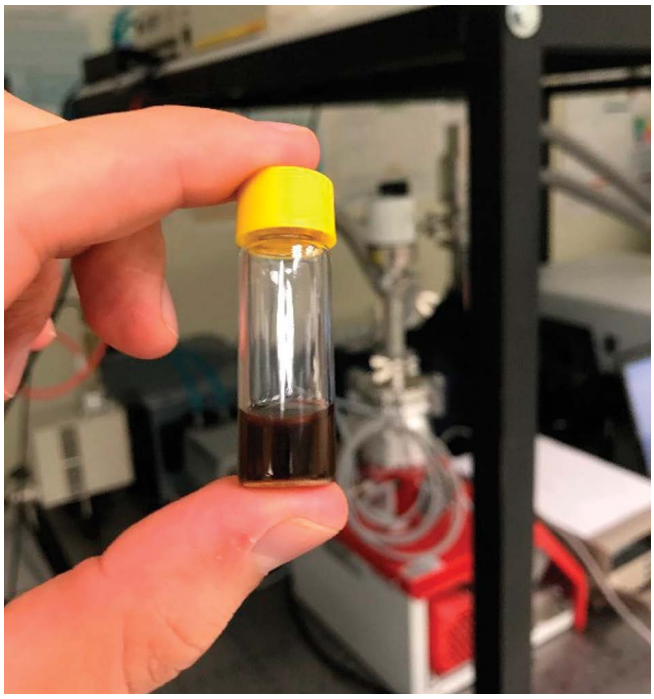


Рис. 1. Пример фотографии нативного 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ1)

Fig. 1. An example of a photograph of a native 10 % solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 1)

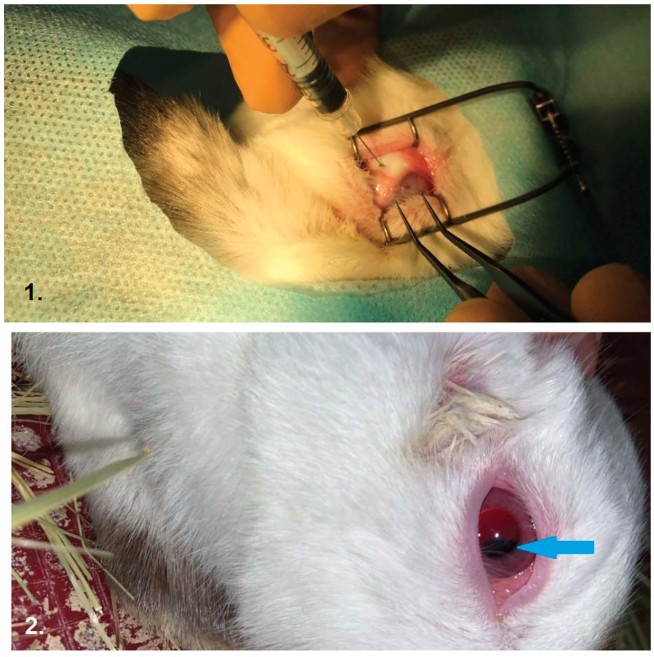


Рис. 2. 1 — пример фотографии интравитреального введения 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ1) в витреальную полость; 2 — пример фотографии внешнего вида кролика через 1 неделю после введения 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ1). Гиперрефлективная взвесь обозначена стрелкой

Fig. 2. 1 — an example of a photograph of intravitreal injection of a 10 % solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 1) into the vitreous cavity; 2 — an example of a photograph of the appearance of a rabbit, 1 week after the introduction of a 10% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (CT1). The hyperreflective suspension is indicated by an arrow

Всем животным за 1 час до интравитреального введения растворов и через одну неделю после него на обоих глазах выполняли фоторегистрацию переднего отрезка глаза, оптическую когерентную томографию (ОКТ) заднего (ОКТз) и переднего (ОКТп) отрезка глаза (Optovue RTVue-100, США), ультразвуковую сонографию (Tomey UD-8000, Япония) и электроретинографию (Tomey EP-1000, Япония). Была использована стандартная программа для бинокулярной ганцфельд-регистрации функциональной активности сетчатки: ERG standart OU с применением контактных линз-электродов с золотым напылением (ERG jet) в качестве активного компонента, накожных электродов по типу «чаши» как отрицательного, заземление. Запись ЭРГ-ответа осуществляли в условиях медикаментозного мидриаза, вызванного инстилляцией раствора «тропикамид + фенилэфрин» 8 мг + 50 мг (мидримакс, «Сентисс Фарма», Индия) после предварительной анальгезии оксибупрокаином 4 мг (инокаин, «Сентисс Фарма», Индия). Для иммобилизации кроликов туго пеленали; накладывали электроды; темновая адаптация проходила в течение 30 минут, регистрировали палочковый и комбинированный ответ, световая адаптация занимала 15 минут, после этого фиксировали колбочковый отклик. Анализу подвергали a- и b-волны, стандартно оценивали амплитуду и латентность сигнала (рис. 3). Тестирование проводили двукратно до введения

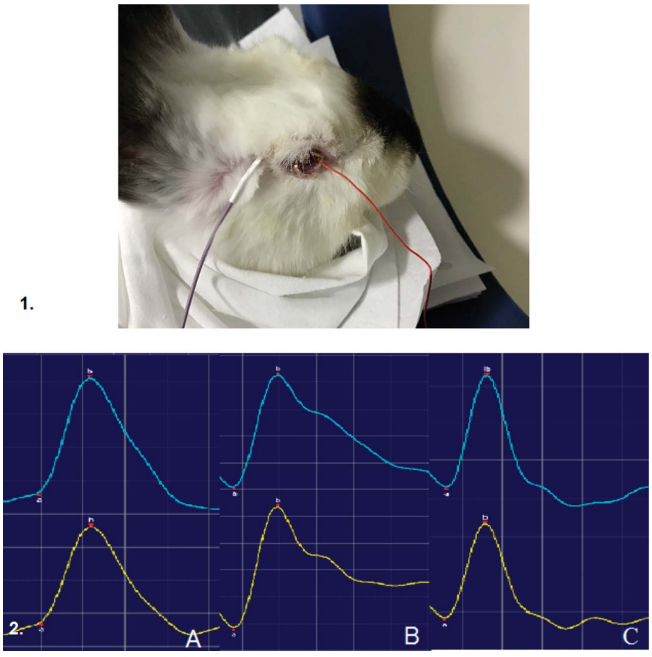


Рис. 3. 1 — пример фотографии кролика в процессе подготовки к проведению к ЭФИ; 2 — графическое изображение полученного сигнала. А — палочковый ответ, четко выделяется структурная b-волна, без выраженной a-волны; В — комбинированный ответ; С — колбочковый ответ

Fig. 3. 1 — an example of a photograph of a rabbit in preparation for the EFI; 2 — graphical representation of the received signal. A — rod response, a structural b-wave is clearly distinguished, without a pronounced a-wave. B — combined answer. C — cone response

Таблица 1. Условно нормальное распределение значений ЭРГ для исследуемой группы

Table 1. Conventionally normal distribution of ERG values for the study group

	Палочковый ответ / Rod response		Максимальный ответ / Maximum response		Колбочковый ответ / Cone response	
	a-волна / a-wave	b-волна / b-wave	a-волна / a-wave	b-волна / b-wave	a-волна / a-wave	b-волна / b-wave
Амплитуда (мкВ) / Amplitude (μV)	10,0 ± 3,4	78,5 ± 8,2	45,6 ± 5,1	203,3 ± 9,7	10,6 ± 1,5	68,0 ± 8,3
Латентность (мс) / Latency (ms)	22,3 ± 3,1	50,1 ± 5,4	18,4 ± 4,2	39,0 ± 4,3	10,1 ± 2,5	31,5 ± 1,8

КТ и биоконъюгатов на их основе и через 1 неделю после. Условная норма была получена после регистрации ЭРГ всем кроликам и статистической обработки полученных результатов (табл. 1).

Распределение по группам:

1. Двум кроликам первой группы вводили раствор КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ1) в дозировке 10 % / 0,1 мл (исходная концентрация).

2. Двум кроликам второй группы вводили раствор КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ2) в дозировке 0,1 % / 0,1 мл (100-кратное разведение).

3. Двум кроликам третьей группы вводили раствор КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ3) в дозировке 0,01 % / 0,1 мл (1000-кратное разведение).

4. Двум кроликам четвертой группы вводили раствор КТ CdTe/Cd MPA 710 в дозировке 0,01 % / 0,1 мл (1000-кратное разведение) в сочетании с 1 мг / 0,05 мл ванкомицина (КТ3/В).

5. Двум кроликам пятой группы вводили раствор КТ CdTe/Cd MPA 710 в дозировке 0,01 % / 0,05 мл (1000-кратное разведение) в сочетании с 2,25 мг / 0,05 мл цефтазидима (КТ3/Ц).

6. Два кролика шестой группы получали инъекции сбалансированного солевого раствора в объеме 0,1 мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Этап 1. На основании поставленного технического задания были синтезированы КТ CdTe/Cd MPA 710 со следующими техническими и спектральными характеристиками (рис. 4, 5, табл. 2).

Этап 2. Оценка оптических и люминесцентных свойств КТ CdTe/Cd MPA 710 и их биоконъюгатов.

На рисунке 5.2 представлены спектры ФЛ раствора КТ1 при возбуждении в видимой области спектра, которые нормированы на свою максимальную интенсивность. Показано, что при изменении длины волны возбуждения от 400 до 650 нм положение максимума ФЛ смещается от 710 до 715 нм, а полуширина составляет 36–39 нм. Этот факт свидетельствует о процессах фотовозбуждения исследуемых КТ в видимом спектральном диапазоне.

На рисунке 6 представлены спектры ФЛ и ОП исследуемых растворов и их биоконъюгатов. Из рисунка 6.1

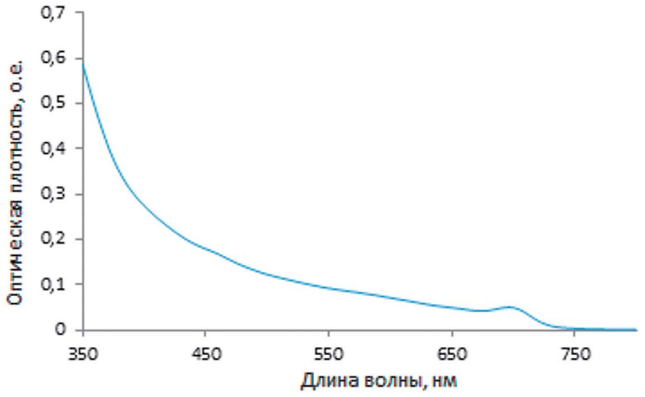


Рис. 4. Спектральные характеристики (спектр поглощения) КТ CdTe/Cd MPA 710

Fig. 4. Spectral characteristics (absorption spectrum) QD CdTe / Cd MPA 710

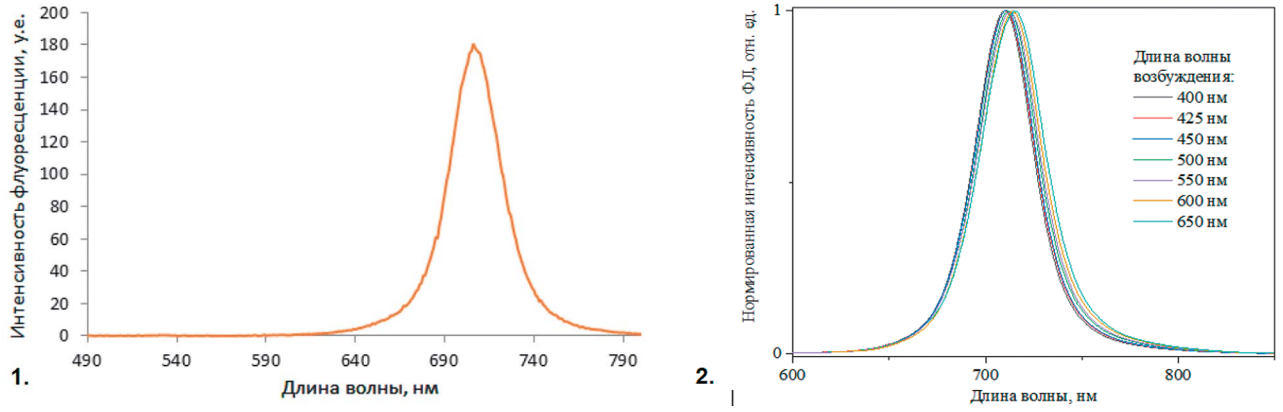


Рис. 5. 1 — спектральные характеристики (спектр флуоресценции) КТ CdTe/Cd MPA 710; 2 — нормированные спектры ФЛ раствора КТ1 при различных длинах волн возбуждения

Fig. 5. 1 — spectral characteristics (fluorescence spectrum) QD CdTe / Cd MPA 710; 2 — normalized PL spectra of the QD 1 solution at different excitation wavelengths

Таблица 2. Технические характеристики КТ CdTe/Cd MPA 710

Table 2. Technical characteristics of QD CdTe / Cd MPA 710

Характеристика / Characteristic	Значение / Value
Форма поставки / Delivery form	Дисперсия / Dispersion
Концентрация / Concentration	10 % масс.
Объем / Volume	100 мл/ml
Растворитель / Solvent	Вода / H_2O
Свойства поверхности / Surface properties	Меркаптопропионовая кислота, функциональные группы -COOH. Противоион тетраметиламмоний / Mercaptopropionic acid, functional groups -COOH. The counterion is tetramethylammonium
Квантовый выход / Quantum output	7 %
Длина волны флуоресценции / Fluorescence wavelength	710 нм / nm
Ширина пика на полувысоте / Peak FWHM	34 нм / nm
Срок хранения / Shelf life	12 месяцев / months
Условия хранения / Storage conditions	В плотно закрытой таре, при +4 °C, влажность 20–80 % / In a tightly closed container, at + 4 °C, humidity 20–80 %

следует, что для растворов КТ регистрируется полоса ФЛ с положением максимума в области ≈710 нм, при этом интенсивность ФЛ уменьшается при их разбавлении ССР. Для всех остальных исследуемых растворов свечение в области 710 нм не наблюдается. Отметим, что для биоконъюгатов на основе исследуемых растворов КТ2 и АБ полоса ФЛ в области ≈710 нм также не регистрируется (на рисунке 6.2 данные спектры не приведены). Это, в свою очередь, указывает на появление дополнительного канала тушения люминесценции КТ в биоконъюгатах.

Из рисунка 6.2 следует, что для растворов ССР, В и Ц край ОП (резкое увеличение оптической плотности) регистрируется в области 210, 325 и 400 нм соответственно. При разбавлении КТ сбалансированным солевым раствором край ОП сдвигается в область коротких длин волн. Для раствора КТ2 наблюдается полоса экситонного поглощения при ≈680 нм [16]. Край ОП для биоконъюгатов КТ3/В и КТ3/Ц формируется соответствующим антибиотиком. В длинноволновой области доминируют процессы, связанные с поглощением именно в квантовых точках. Таким образом, указанное сочетание оптических свойств структурных компонент в исследуемых образцах способствует применению разработанных биоконъюгатов в видимой области спектра за счет фотовозбуждения синтезированных КТ CdTe/Cd.

Этап 3. Полученные растворы описаны в разделе о распределении лабораторных животных по группам («Материалы и методы»).

Этап 4. Результаты оценки офтальмотоксического воздействия КТ и биоконъюгатов на их основе на лабораторных животных.

Кролики первой группы, получившие интравитреальную инъекцию нативного раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ1) в дозировке 10 % / 0,1 мл, через 1 неделю динамического наблюдения продемонстрировали отсутствие диффузии раствора по витреальной полости, которое отчетливо определяется на фото (рис. 2.2) в виде темной однородной гиперрефлективной взвеси в передних отделах стекловидного тела. При фоторегистрации переднего отрезка глаза во всех случаях визуализировался отек роговицы, выраженное полнокровие сосудов радужной оболочки, снижение качества рефлекса глазного дна

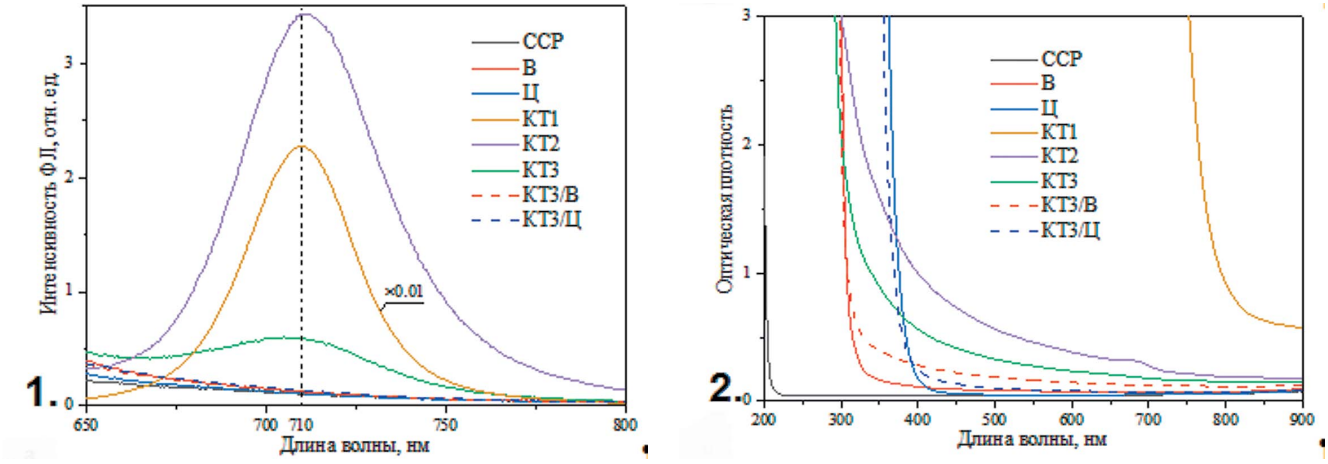


Рис. 6. Спектры ФЛ (1) и ОП (2) исследуемых растворов и их биоконъюгатов

Fig. 6. PL (1) and OP (2) spectra of the investigated solutions and their bioconjugates

(за счет гиперрефлективной взвеси в витреальной полости (рис. 7.1, 7.2). По данным ультрасонографии была выявлена интенсивная гиперрефлективная взвесь в витреальной полости (рис. 7.3). По данным ОКТз была найдена интенсивная гиперрефлективная взвесь в преретинальном пространстве с нарушением структурной дифференцировки клеток сетчатки (рис. 7.4). По данным ЭФИ структурный ответ на световой стимул отсутствовал на всех этапах регистрации, что связано как с нарушением прозрачности оптических сред, так и с выраженным повреждением сетчатки (табл. 3, 4).

Кролики второй группы, получившие интравитреальную инъекцию раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ2) в дозировке 0,1 % / 0,1 мл (100-кратное разведение), через одну неделю динамического наблюдения во всех случаях демонстрировали практически полную интактность со стороны глазных структур, за исключением слабовыраженного полнокровия сосудов радужной оболочки (рис. 8.1). В таких структурах, как роговица, сетчатка и стекловидное тело, каких-либо патологических реакций выявлено не было (рис. 8.2–8.4). Электроретинограмма продемонстрировала значительное снижение амплитуды a- и b-волн с увеличением латентности a-волны палочкового ответа. Снижение амплитуды обоих компонентов также зарегистрировано во время

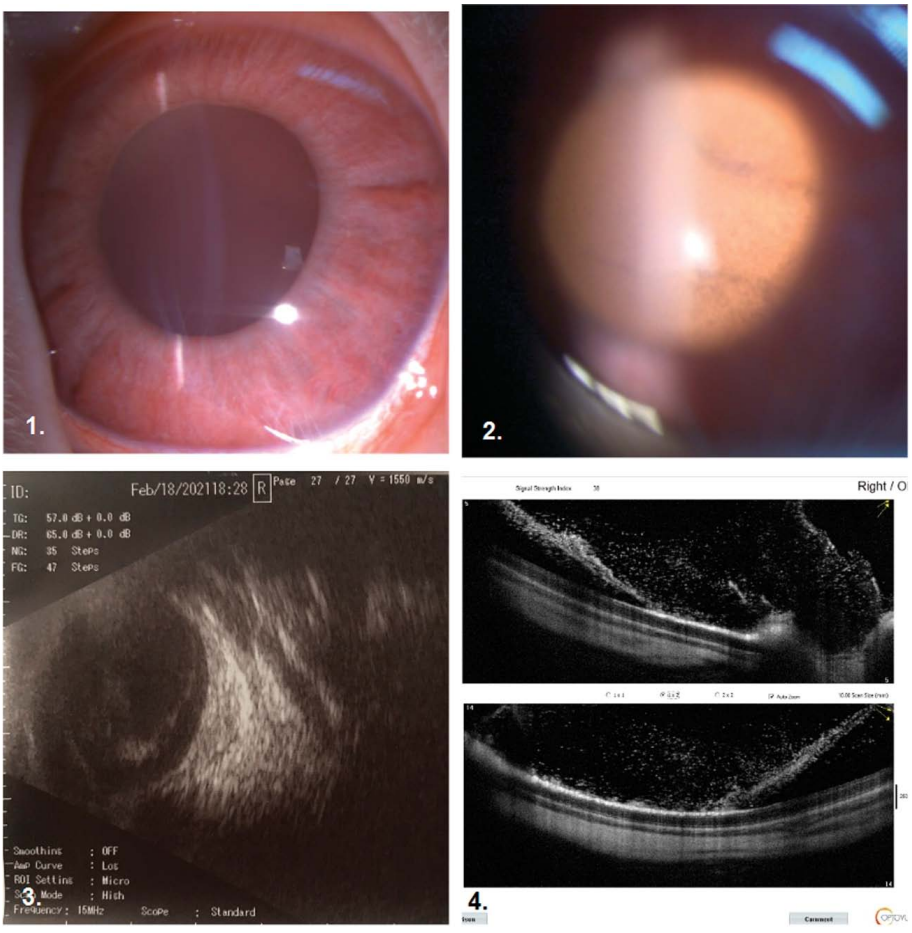


Рис. 7. 1 — пример фотографии переднего отрезка глаза кролика через 1 неделю после введения нативного 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ1); 2 — пример фотографии взвеси в витреальной полости при смещении фокуса фотощелевой лампы через 1 неделю после введения 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ1); 3 — пример ультрасонографии правого глаза кролика через одну неделю после введения 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ1); 4 — пример ОКТз кролика через 1 неделю после введения 10 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ1)

Fig. 7.1 — an example of a photograph of the anterior segment of a rabbit's eye, 1 week after the introduction of a native 10% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 1); 2 — an example of a photograph of a suspension in the vitreous cavity when the focus of the slit lamp is shifted 1 week after the introduction of a 10% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 1); 3 — example of ultrasonography of the right eye of a rabbit one week after administration of 10% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 1); 4 — example of a rabbit OCT, 1 week after administration of a 10% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 1).

Таблица 3. Показатели латентности волн ЭРГ

Table 3. Indicators latency of ERG

	Палочковый ответ / Rod response Латентность (мс) / Latency (ms)		Максимальный ответ / Maximum response Латентность (мс) / Latency (ms)		Колбочковый ответ / Cone response Латентность (мс) / Latency (ms)	
	a-волна / a-wave	b-волна / b-wave	a-волна / a-wave	b-волна / b-wave	a-волна / a-wave	b-волна / b-wave
КТ/QD 10 %	40,5 ± 15,5	70,4 ± 7,5	30,3 ± 9,4	60,6 ± 10,4	20,1 ± 11,2	68,5 ± 11,5
КТ/QD 0,1 %	35,3 ± 5,3	45,6 ± 5,1	15,0 ± 2,5	40,0 ± 4,3	12,5 ± 3,3	34,0 ± 3,5
КТ/QD 0,01 %	20,0 ± 7,3	52,0 ± 3,3	15,5 ± 2,1	42,0 ± 3,1	10,5 ± 6,3	31,0 ± 3,6
КТ/QD 0,01 % + ванкомицин/vancomycin	24,6 ± 5,5	53,5 ± 2,4	19,7 ± 5,1	37,0 ± 2,5	13,1 ± 3,2	35,5 ± 4,5
КТ/QD 0,01 % + цефтазидим/ceftazidime	20,0 ± 7,3	59,5 ± 7,3	14,5 ± 2,1	38,0 ± 5,3	19,5 ± 6,2	41,0 ± 5,6
Физраствор/BSS	21,5 ± 4,5	49,1 ± 6,5	20,4 ± 2,3	39,0 ± 4,3	15,1 ± 4,1	29,5 ± 3,3

Таблица 4. Показатели амплитуды волн ЭРГ

Table 4. Indicators of the amplitude of ERG

	Палочковый ответ / Rod response Амплитуда (мкВ) / Amplitude (μV)		Максимальный ответ / Maximum response Амплитуда (мкВ) / Amplitude (μV)		Колбочковый ответ / Cone response Амплитуда (мкВ) / Amplitude (μV)	
	a-волна / a-wave	b-волна / b-wave	a-волна / a-wave	b-волна / b-wave	a-волна / a-wave	b-волна / b-wave
КТ/QD 10 %	4,4 ± 5,2	2,5 ± 18,3	2,5 ± 5,2	4,3 ± 7,4	5,3 ± 2,6	6,3 ± 4,6
КТ/QD 0,1 %	1,7 ± 2,4	11,3 ± 5,3	15,3 ± 7,5	104,3 ± 10,1	5,0 ± 3,6	29,5 ± 12,8
КТ/QD 0,01 %	14,0 ± 6,4	66,5 ± 12,2	43,6 ± 7,6	214,3 ± 11,7	10,6 ± 1,5	67,0 ± 5,7
КТ/QD 0,01 % + ванкомицин/vancomycin	9,0 ± 5,3	71,5 ± 7,4	44,3 ± 6,1	213,3 ± 12,6	12,6 ± 7,5	62,7 ± 4,3
КТ/QD 0,01 % + цефтазидим/ceftazidime	13,0 ± 6,1	57,5 ± 9,4	23,6 ± 6,1	207,3 ± 10,7	5,2 ± 3,5	16,7 ± 7,1
Физраствор/ BSS	11,4 ± 6,2	75,5 ± 7,4	43,7 ± 2,6	201,3 ± 8,4	13,6 ± 6,4	65,0 ± 5,7

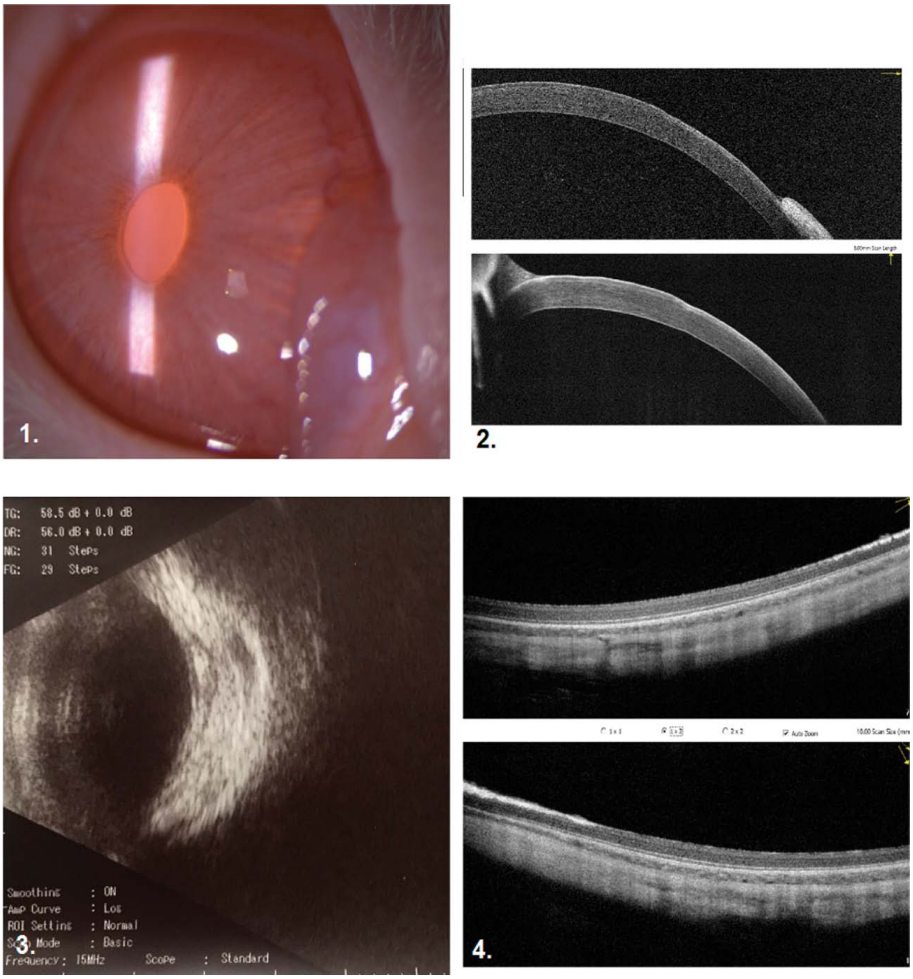


Рис. 8. 1 — пример фотографии переднего отрезка глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ2); 2 — пример ОКТп глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ2); 3 — пример ОКТз глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ2); 4 — пример ультрасонографии глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ2)

Fig. 8. 1 — an example of a photograph of the anterior segment of a rabbit's eye 1 week after the injection of 0.1% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 2); 2 — example of OCTp of a rabbit eye 1 week after administration of 0.1% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 2); 3 — example OCT3 of a rabbit eye 1 week after administration of 0.1% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 2); 4 — example of ultrasonography of a rabbit eye 1 week after administration of 0.1% QD solution CdTe / Cd MPA 710 (QD 2).

максимального и колбочкового отклика (табл. 3, 4).

Кроликам третьей группы вводили растворы КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТ3) в дозировке 0,01 % / 0,1 мл (1000-кратное разведение). У данной группы лабораторных животных не было выявлено каких-либо реакций со стороны глазных структур за весь период динамического наблюдения (рис. 9.1, 9.2). Показатели ЭРГ третьей группы соответствовали нормальным, поскольку регистрировался структурный ответ на световые импульсы (табл. 3, 4).

На основании полной ареактивности со стороны глазных структур данная концентрация КТ в виде 0,01 % раствора была выбрана в качестве исходной для создания биоконъюгатов с исследуемыми АБ (4-я и 5-я группы лабораторных животных).

Кроликам четвертой группы вводили растворы КТ CdTe/Cd MPA 710 в дозировке 0,01 % / 0,05 мл (1000-кратное разведение) в сочетании с 1 мг / 0,05 мл ванкомицина (КТ3/В). На седьмой день динамического наблюдения во всех случаях выявлялась локальная гиперрефлективная взвесь в витреальной полости (рис. 10.1), а также незначительная гиперрефлективная взвесь преретинально по данным ОКТз (рис. 10.2). Остальные глазные структуры демонстрировали полную ареактивность. По данным ЭФИ не было выявлено снижения активности структур сетчатки (табл. 3, 4).

Четырем кроликам пятой группы вводили растворы КТ CdTe/Cd MPA 710 в дозировке 0,01 % / 0,05 мл (1000-кратное разведение) в сочетании с 2,25 мг / 0,05 мл цефтазидима (КТЗ/Ц). В данной группе было выявлено значительно большее количество гиперрефлективной взвеси в витреальной полости (рис. 10.3) и преретинально (рис. 10.4), тем не менее остальные глазные структуры оставались полностью интактными за весь период наблюдения. По данным ЭФИ было выявлено незначительное снижение амплитуды палочкового и колбочкового ответа с увеличением латентности b-волны колбочкового ответа.

Кролики шестой группы, получившие в качестве инъекции ССР в объеме 0,1 мл, за весь период наблюдения не демонстрировали каких-либо патологических проявлений со стороны структур глаза. По данным ЭФИ отклонений выявлено не было (табл. 3, 4).

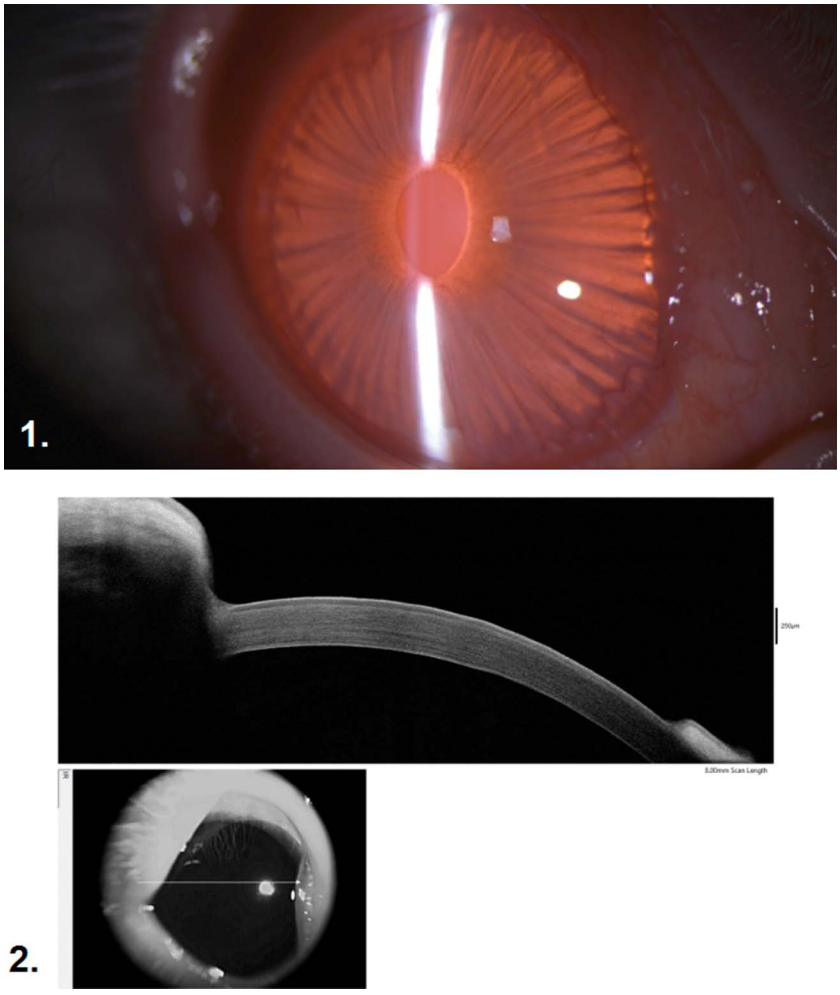


Рис. 9. 1 — пример фотографии переднего отрезка глаза кролика через 1 неделю после введения 0,01 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТЗ); 2 — пример ОКТп глаза кролика через 1 неделю после введения 0,01 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 (КТЗ)

Fig. 9. 1 — an example of a photograph of the anterior segment of a rabbit's eye 1 week after the introduction of 0.01% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 3); 2 — example of OCT of a rabbit eye 1 week after administration of 0.01% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 (QD 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании удалость ответить на чрезвычайно важные вопросы, которые интересовали исследователей.

Первый вопрос заключался в определении условно не токсичного для офтальмологических структур диапазона разведений КТ, который в последующих этапах исследований можно будет прецизионно использовать в лабораторных тестах на антиинфекционную активность.

Второй ключевой вопрос состоял в оценке потенциальных физических взаимодействий карбоксильной (-COOH) группы КТ и гидроксильных (-OH) и аминогрупп ($-NH_2$) колец ванкомицина и цефтазидима на основании клинических наблюдений и физических тестов.

Третий вопрос, который интересовал исследователей, — это возможность оценки функциональных изменений зрительного анализатора после введения КТ посредством ЭФИ, что отсутствует в доступной литературе.

Авторы надеются, что проведенные эксперименты смогут послужить полезным заделом для активной работы в данном направлении в будущем.

ВЫВОДЫ

На основании проведенного синтеза, физико-химического анализа и оценки офтальмотоксического воздействия КТ в чистом виде и биоконъюгатов на их основе на лабораторных животных можно сделать следующие выводы.

1. Синтезирован водный коллоидный 10 мас. % раствор КТ CdTe/Cd MPA 710, стабилизированных меркаптопропионовой кислотой (КТ1). Приготовлены растворы со 100- (КТ2) и 1000-кратным (КТ3) разведением в сбалансированном солевом растворе, а также биоконъюгаты с ванкомицином (КТ3/В) и цефтазидимом (КТ3/Ц).

2. Выполнена аттестация параметров оптического поглощения и люминесценции исследуемых растворов КТ, АБ и их биоконъюгатов. Экспериментально подтверждено фотовозбуждение синтезированных КТ в видимой области спектра при незначительном изменении положения максимума и полуширины полосы ФЛ. Обнаружено тушение наблюдаемой фотолюминесценции в биоконъюгатах.

3. Показано, что край ОП разработанных биоконъюгатов определяется используемым антибиотиком.

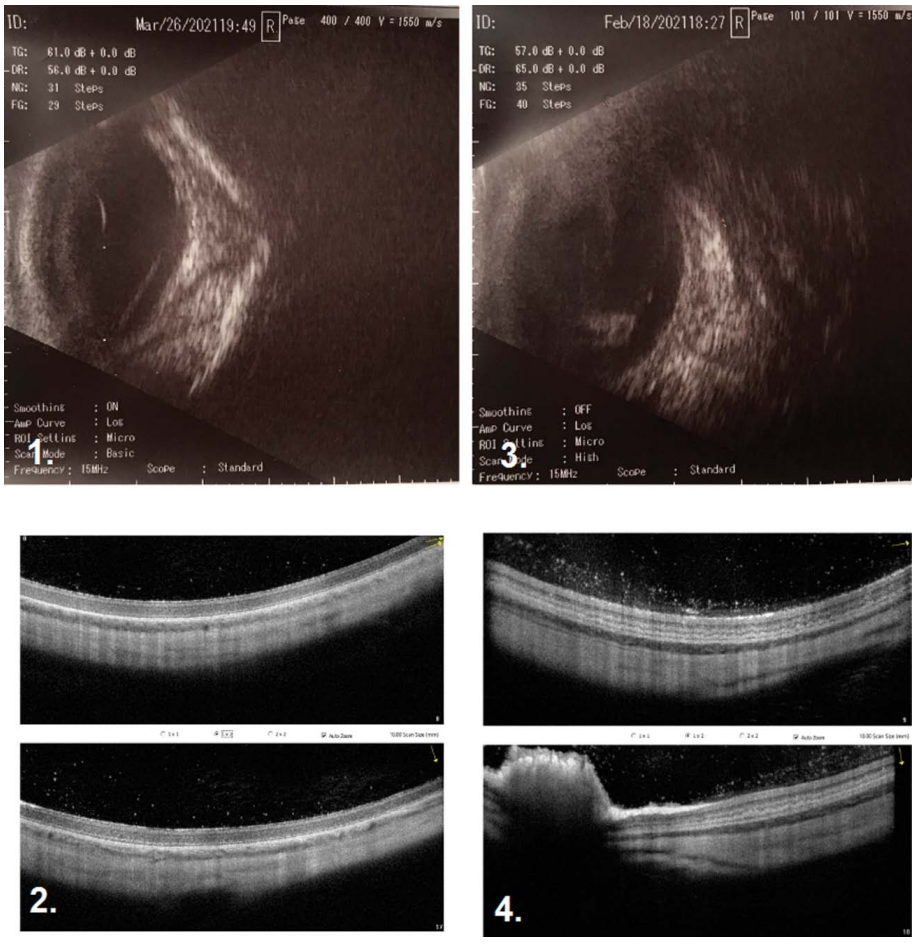


Рис. 10. 1 — пример ультрасонографии глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора CdTe/Cd MPA 710 в сочетании с 1 мг / 0,05 мл ванкомицина (КТ3/В); 2 — пример ОКТз глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 в сочетании с 1 мг / 0,05 мл ванкомицина (КТ3/В); 3 — пример ультрасонографии глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 в сочетании с 2,25 мг / 0,05 мл цефтазидима (КТ3/Ц); 4 — пример ОКТз глаза кролика через 1 неделю после введения 0,1 % раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 в сочетании с 2,25 мг / 0,05 мл цефтазидима (КТ3/Ц)

Fig. 10. 1 — example of ultrasonography of a rabbit eye 1 week after administration of 0.1% CdTe / Cd MPA 710 solution in combination with 1 mg / 0.05 ml vancomycin (QD 3 \ B); 2 — example of OCT 3 of a rabbit eye 1 week after administration of 0.1% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 in combination with 1 mg / 0.05 ml of vancomycin (QD 3 \ B); 3 — example of ultrasonography of a rabbit eye 1 week after administration of 0.1% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 in combination with 2.25 mg / 0.05 ml of ceftazidime (QD 3\ C); 4 — example of OCT3 of a rabbit eye 1 week after administration of 0.1% solution of QD CdTe / Cd MPA 710 in combination with 2.25 mg / 0.05 ml of ceftazidime (QD 3 \ C).

В то же время оптические свойства гибридных структур КТ/АБ в длинноволновой области формируются процессами именно в квантовых точках. Обнаруженное сочетание параметров позволяет применять созданные биоконъюгаты на основе КТ CdTe/Cd MPA 710 с ванкомицином и цефтазидимом при фотовозбуждении в видимой области спектра.

4. Нативный 10 % раствор исследуемых КТ офтальмотоксичен в исследуемой группе.

5. Растворы КТ, начиная со 100-кратного разведения и выше, не вызывают патологических реакций со стороны глазных структур у исследуемых животных и не обладают офтальмотоксическим действием.

6. Потенциальные биоконъюгаты на основе исследуемых АБ и КТ демонстрируют свою ареактивность и безопасность на основании клинических и функциональных методов исследования.

7. Синтезированные типы КТ CdTe/Cd MPA 710 можно рассматривать в качестве потенциальных кандидатов для проведения следующего этапа исследования — оценки антиинфекционной активности.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Пономарев В.О. — научное редактирование, написание текста, оформление библиографии;
Казайкин В.Н. — научное редактирование;
Лизунов А.В. — написание текста, техническое редактирование;
Вохминцев А.С. — научное редактирование, написание текста;
Вайнштейн И.А. — научное редактирование, написание текста;
Дежуров С.В. — научное редактирование, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barry P., Cordoves L., Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endopthalmitis Following Cataract Surgery. Co Dublin: Temple House, Temple Road, Blackrock. 2013:1–22.
2. Sim H.E. Kang M.J. Kim J.S. Intravitreal Voriconazole for Treatment of Bilateral Endogenous Candida Chorioretinitis. *Case Rep Ophthalmol.* 2020;11:402–410. DOI: https://doi.org/10.1159/000508912
3. AlBloushi A., Almousa A., Alkheraiji N. Postpartum Endogenous Candida Endophthalmitis. 2019;26(2):110–113. DOI: 10.4103/meajo.MEAJO_284_18
4. Babalola O. E. Intravitreal linezolid in the management of vancomycin-resistant enterococcal endophthalmitis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;20:100974. DOI: 10.1016/j.ajoc.2020.100974
5. Dave V., Pathengay A., Nishant K. Clinical presentations, risk factors and outcomes of ceftazidime-resistant Gram-negative endophthalmitis. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016;45(3):2–7. DOI: 10.1111/ceo.12833
6. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Окунева М.В. Грибковый эндофтальмит. *Офтальмохирургия*. 2019;2:70–75. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Okuneva M.V. Fungal endophthalmitis. Ophthalmosurgery = *Oftal'mokhirurgiya*. 2019;2:70–75 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2019-2-70-75
7. Read A.F., Woods R.J. Antibiotic resistance management. *Evol. Med. Public Health*. 2014;14(1):147. DOI: 10.1093/emph/eou024
8. Tedersoo L., Sanchez-Ramirez S., Koljalg U. High-level classification of the Fungi and a tool for evolutionary ecological analyses. *Fungal Diversity*. 2018;90:135–159. DOI: 10.1007/s13225-018-0401-0
9. Rao N.A., Hidayat A.A. Endogenous mycotic endophthalmitis: variations in clinical and histopathologic changes in candidiasis compared with aspergillosis. *Am. J. Ophthalmol.* 2001;3(2):244–251. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00968-0
10. No authors listed. The antibiotic alarm. *Nature*. 2013;495(7440):14. DOI: 10.1038/495141a

11. Viswanathan V.K. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut. Microbes.* 2014;5(1):3–4. DOI: 10.4161 / gmic.28027
12. Schimel A.M., Miller D., Flynn H.W., Jr Endophthalmitis isolates and antibiotic susceptibilities: a 10-year review of culture-proven cases. *Am J Ophthalmol* 2013;156:50–52. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.01.027
13. Gentile R.C., Shukla S., Shah M. Microbiological spectrum and antibiotic sensitivity in endophthalmitis: a 25-year review. *Ophthalmology.* 2014;121:1634–1642. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.02.001
14. Sheng Y., Sun W., Gu Y. Endophthalmitis after cataract surgery in China, 1995–2009. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:1715–1722. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.06.019
15. Wong T.Y., Chee S.P. The epidemiology of acute endophthalmitis after cataract surgery in an Asian population. *Ophthalmology.* 2004;111:699–705. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.07.014
16. Alivisatos A.P. Semiconductor clusters, nanocrystals, and quantum dots. *Science.* 1996;271:933–937. DOI: 10.1126/science.271.5251.933
17. Weller H. Quantum size colloids: From size-dependent properties of discrete particles to self-organized superstructures. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 1998;3:194–199. DOI: 10.1016/S1359-0294(98)80013-7
18. Weng J., Song X., Li L. Highly luminescent CdTe quantum dots prepared in aqueous phase as an alternative fluorescent probe for cell imaging. *Talanta.* 2006;70:397–402. DOI: 10.1016/j.talanta.2006.02.064
19. Courtney C.M., Goodman S.M., Nagy T.A., Levy M., Bhusal P., Madinger N.E. Potentiating antibiotics in drug-resistant clinical isolates via stimuli-activated superoxide generation. *Sci. Adv.* 2017;3(10):1–10. DOI: 10.1126/sciadv.170177
20. Courtney C.M., Goodman S.M., McDaniel J.A., Madinger N.E., Chatterjee A., Nagpal P. Photoexcited quantum dots for killing multidrug-resistant bacteria. *Nat. Mater.* 2016;15:529–534. DOI: 10.1038/nmat4542
21. Wang J., Long Y., Zhang Y. Preparation of Highly Luminescent CdTe/CdS Core/Shell Quantum Dots. *Chem. Phys. Chem.* 2009;10:680–685. DOI: https://doi.org/10.1002/cphc.200800672
22. Jo J.H., Jo D.Y., Lee S.H. InP-Based Quantum Dots Having an InP Core, Composition-Gradient ZnSeS Inner Shell, and ZnS Outer Shell with Sharp, Bright Emissivity, and Blue Absorptivity for Display Devices. *ACS Applied Nano Materials.* 2020;3(2):1972–1980. DOI: 10.1021/acsanm.0c00008
23. Pong B.K., Trout B.L., LeeLangmuir J. Y. Modified Ligand-Exchange for Efficient Solubilization of CdSe/ZnS Quantum Dots in Water: A Procedure Guided by Computational Studies. 2008;24(10):5270–5276. DOI: 10.1021/la703431j
24. Sarwat S., Stapleton F., Willcox M. Quantum dots in Ophthalmology: A literature review. *Current Eye Research.* 2019;1037–1046. DOI: 10.1080/02713683.2019.1660793/

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза"»
Пономарев Вячеслав Олегович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, заведующий диагностическим отделением
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
https://doi.org/0000-0002-2353-9610

АО «Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза"»
Казайкин Виктор Николаевич
доктор медицинских наук, заведующий витреоретинальным отделением
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
https://doi.org/0000-0001-9569-5906

АО «Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза"»
Лизунов Александр Владиленович
врач-офтальмолог
ул. Академика Бардина 4А, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
https://doi.org/0000-0001-7019-3002

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Вохминцев Александр Сергеевич
кандидат физико-математических наук, доцент
ул. Мира, 32, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация
https://doi.org/0000-0003-2529-3770

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Вайнштейн Илья Александрович
доктор физико-математических наук, профессор
ул. Мира, 32, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация
https://doi.org/0000-0002-5573-7128

ФГУП «Научно-исследовательский институт прикладной акустики»
Дежуров Сергей Валерьевич
научный сотрудник
ул. 9 Мая, 7А, г. Дубна, Московская область, 141980, Российская Федерация
https://doi.org/0000-0002-4002-2197

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterinburg Eye Microsurgery Center
Ponomarev Vjacheslav O.
PhD, surgeon, head of Diagnostic department
A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
https://doi.org/0000-0002-2353-9610

Ekaterinburg Eye Microsurgery Center
Kazajkin Viktor N.
MD, head of Vitreoretinal Department
A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
https://doi.org/0000-0001-9569-5906

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

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
Vokhmintsev Alexander S.
PhD on Phys. and Math., Associate Professor
Mira str., 32, Yekaterinburg, 620078, Russian Federation
https://doi.org/0000-0003-2529-3770

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
Weinstein Ilya A.
Dr. on Phys. and Math., Professor, senior researcher
Mira str., 32, Yekaterinburg, 620078, Russian Federation
https://doi.org/0000-0002-5573-7128

Applied Acoustic Research Institute
Dezhurov Sergey V.
researcher
May 9 str., 7A, Dubna, Moscow region, 141980, Russian Federation
https://doi.org/0000-0002-4002-2197

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-488-494

поступила 30.01.20
was received 30.01.20

Влияние биорегуляторов, выделенных из сыворотки крови и роговицы глаза быка, на состояние ткани и клеток роговицы кролика при культивировании и хранении





М.С. Краснов[1] В.П. Ямскова[2]

[1] ФГБУН «Институт элементоорганических соединений» им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук
ул. Вавилова, 28, Москва, 119991, Российская Федерация

[2] Институт проблем биорегуляции
Ленинский просп., 45, Москва, 119334, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):488–494**

Цель: исследование состояния роговицы, а также ее эпителиальных и эндотелиальных клеток при сохранении *in vitro* в различных температурных условиях, при воздействии ряда факторов, в том числе биорегуляторов, выделенных из сыворотки крови и роговицы быка, а также эпидермального фактора роста. **Методы.** Гистологическими и иммуногистохимическими методами исследовали роговицы кроликов, хранившиеся при температуре +4 и –86 °С, а также культуры эндотелиальных и эпителиальных клеток, выделенных из роговицы после хранения при указанных температурах. **Результаты.** Хранение роговиц при +4 °С в течение 10 суток приводило к отеку и значительному снижению их прозрачности; оба биорегулятора частично предотвращали уменьшение прозрачности роговиц. Наблюдали лизис в эндотелиальном слое в сериях с добавлением эпидермального фактора роста и биорегулятора роговицы. Эндотелий сохранялся в роговицах при добавлении биорегулятора сыворотки крови. Все три фактора способствовали сохранности боуменовой мембраны. В роговицах, хранившихся при –86 °С, на 30-е сутки наблюдали сохранный эндотелиальный слой, эпителий также сохранял свою многослойность во всех сериях с добавлением факторов, кроме контрольной. В контрольных образцах эпителиальный слой частично отслаивался, эндотелиальный слой практически полностью был лизирован. Оба биорегулятора стимулировали пролиферацию клеток, выделенных из нативной роговицы, и усиливали действие эпидермального фактора роста. Аналогичные результаты были получены на культурах клеток, выделенных из роговиц, хранившихся в течение 2 недель при –86 °С. В серии комбинированного применения эпидермального фактора роста и биорегуляторов на 30-е сутки эндотелиальный слой в основном был сохранен, десцеметова мембрана не нарушена. В контрольных образцах эпителий в основном был однослойным, частично отслаивался, а эндотелиальный слой был полностью лизирован. **Заключение.** Хранение роговицы при гипотермии (+4 °С) не обеспечивает жизнеспособности роговицы более чем на 10 суток. Хранение в условиях криоконсервации (–86 °С) обеспечивает жизнеспособность роговицы в течение 60 суток. Добавление в базовую среду консервации биорегуляторов и эпидермального фактора роста позволяет получить структурно сохранную и жизнеспособную роговицу, при этом сохранными и жизнеспособными остаются все клеточные слои роговицы, включая эндотелиальный слой.

Ключевые слова: роговица, культивирование клеток, криоконсервация, биорегуляторы, иммуногистохимия

Для цитирования: Краснов М.С., Ямскова В.П. Влияние биорегуляторов, выделенных из сыворотки крови и роговицы глаза быка, на состояние ткани и клеток роговицы кролика при культивировании и хранении. *Офтальмология.* 2021;18(3):488–494. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-488-494

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

Конфликт интересов отсутствует

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность к.б.н., снс ИБР РАН Киселевой Е.В. за помощь в проведении и подготовке данного исследования.

CC BY 4.0

The Effect of Bioregulators Isolated from Blood Serum and Cornea of the Bovin's Eye on the Condition of Tissue and Cells of the Rabbit Corneas during Cultivation and Storage

M.S. Krasnov[1], V.P. Yamskova[2]

[1] A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences
Vavilova str., 28, Moscow, 119991, Russian Federation

[2] Institute of Bioregulation Problems
Leninsky ave., 45, Moscow, 119334, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):488–494

Objective: to study the condition of the cornea, as well as its epithelial and endothelial cells, while maintaining *in vitro* at various temperature conditions, under the influence of a number of factors, including bioregulators isolated from blood serum and cornea of the bovine, and epidermal growth factor. **Methods.** The study was carried out on rabbit corneas stored at temperatures of +4, –86 °C, as well as the cultivation of endothelial and epithelial cells isolated from the cornea after storage at these temperatures, followed by histological and immunohistochemical studies. **Results.** Storage of the cornea at +4 °C for 10 days leads to corneal edema and significantly reduces their transparency, both bioregulators partially prevent a decrease in the transparency of the cornea, while the endothelial layer lyses in groups with the addition of epidermal growth factor and corneal bioregulator; but remains in the cornea with the addition of a serum bioregulator. All three factors contribute to the preservation of the Bowman membrane. In the corneas stored at –86 °C on the 30th day, a preserved endothelial layer was observed, and the epithelium retained its multilayering in all groups with the addition of factors other than the control group. In the control samples, the epithelial layer partially exfoliated, the endothelial layer was almost completely lysed. Both bioregulators stimulated the proliferation of cells isolated from the native cornea and enhanced the action of the epidermal growth factor. Similar results were obtained on cells isolated from stored corneas for 2 weeks at –86 °C. In the case of combined use of the epidermal growth factor and bioregulators on the 30th day, the endothelial layer was mainly preserved, the Descemet's membrane was not broken. In the control samples, the epithelium was mainly single-layered, partially exfoliated, and the endothelial layer was completely lysed. **Conclusion.** Storage of cornea during hypothermia (+4 °C) does not provide corneal viability for longer than 10 days. Storage under conditions of cryopreservation (–86 °C) ensures the viability of the cornea for 60 days. Adding bioregulators and an epidermal growth factor to the basic preservation medium allows one to obtain a structurally safe and viable cornea, while all cellular layers of the cornea, including the endothelial layer, are preserved and viable.

Keywords: cornea, cell cultivation, cryopreservation, bioregulators, immunohistochemistry

For citation: Krasnov M.S., Yamskova V.P. The Effect of Bioregulators Isolated from Blood Serum and Cornea of the Bovin's Eye on the Condition of Tissue and Cells of the Rabbit Corneas during Cultivation and Storage. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):488–494. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-488-494

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

There is no conflict of interests

Acknowledgment: The authors are deeply grateful to PhD research officer of IDB RAS for assistance in conducting and preparing this study.

ВВЕДЕНИЕ

Благоприятный исход операции сквозной кератопластики (СКП), продолжающей занимать важное место в микрохирургии глаза, в значительной степени зависит от жизнеспособности донорского материала, основным источником которого остается трупная роговица человека. В настоящее время в практике офтальмохирургии консервированный донорский материал применяют для проведения как плановых, так и ургентных СКП у больных с различной патологией роговой оболочки глаза. В связи с этим разработка консервирующих сред для длительного поддержания жизнеспособности клеток трупной роговицы человека продолжает оставаться важнейшей проблемой в данной области офтальмологии.

Ранее было показано, что в различных тканях животных присутствует новая группа мембранотропных гомеостатических тканеспецифических биорегуляторов (МГТБ), которые в низких дозах стимулируют репаративные и восстановительные процессы. Например, при применении МГТБ, выделенных из сыворотки крови и роговицы глаза быка, при травме роговицы глаза кролика, а также кожи у мышей *in vivo* наблюдали эпиморфную регенерацию тканей данных органов, а именно полное восстановление их гистоструктуры [1–4]. На основании полученных результатов было установлено, что МГТБ способны дополнительно активировать клеточные источники регенерации в этих тканях, в частности, было показано, что МГТБ, выделенный из роговицы (БРР — биорегулятор из роговицы), активирует клетки лимбальной области, тем самым вызывая их пролиферацию и миграцию, обеспечивая поддержание структуры и жизнеспособность роговицы в условиях *in vitro* [1]. Кроме того, было показано, что при добавлении в среду для консервации роговицы человека МГТБ, выделенных из сыворотки крови (БРС — биорегулятор из сыворотки крови), ее показатели не изменились в процессе хранения [5]. Исследование состава обоих

биорегуляторов — БРР и БРС — показало, что они представляют собой ранее не изученные белково-пептидные комплексы, содержащие изоформы сывороточного альбумина — gi|367460260 и gi|1351907 соответственно, связанные с пептидами, представляющими собой продукты протеолиза известных адгезивных белков и ферментов [6].

В данной работе было исследовано состояние роговицы, ее эпителиальных и эндотелиальных клеток при сохранении роговицы *in vitro* в различных температурных условиях, при воздействии ряда факторов, в том числе БРР, БРС и эпидермального фактора роста (ЭФР). Исследование проводили на роговице кроликов и крыс, учитывая отсутствие видовой специфичности БРР, БРС и ЭФР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Закладка роговиц на длительное хранение происходила при отрицательных температурах по следующей методике. В стерильных условиях культурального бокса с помощью пинцета и ножниц из энуклеированных глаз кроликов выделяли роговицу с тонким (около 1 мм) ободком склеры и переносили в пустой стерильный стеклянный флакон на 50 мл, в котором проводили ее 10–20-кратную отмывку раствором Хэнкса с гентамицином (0,16 мг/мл). Затем роговицы кроликов помещали по одной в стерильные стеклянные флаконы с исследуемой средой для консервации, флаконы закрывали резиновыми пробками. В качестве криоконсерванта использовали глицерин (10 %). Флаконы помещали в морозильную камеру с температурой –85 °С в пенопластовой коробке с плотной крышкой (толщина всех стенок коробки 1 см). Хранение осуществляли в той же коробке при той же температуре. Использование термоизолирующего контейнера с такими параметрами обеспечивало низкие темпы замораживания с уменьшением повреждающего эффекта в точке замерзания, что позволило замораживать ткань при постоянной температуре со скоростью около 10 °С/мин.

Для размораживания роговиц флаконы с роговицами вынимали из низкотемпературного холодильника и помещали на водяную баню при +42 °С на 5 мин, затем флаконы переносили в термостат при температуре +37 °С до полного размораживания. Роговицы отмывали от криопротектора питательной средой ДМЕМ. Затем для оценки жизнеспособности роговиц выделяли эндотелиальные и эпителиальные клетки или фиксировали роговицы в формалине для гистологических исследований в растворе 10 % формалина и делали гистологические срезы по стандартной методике. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Для выделения и культивирования эндотелиальных клеток роговицы кролика скальпелем разделяли роговицу на 4 сектора и инкубировали в 0,2 % растворе диспазы в среде Игла при +37 °С в течение 40 мин. Затем суспензию эпителиальных клеток промывали в среде ДМЕМ, содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) (БиоЛот), центрифугировали при 200 g в течение 5 мин. Супернатант сливали, клеточный осадок ресуспендировали в среде культивирования и рассевали в культуральные флаконы, сорбированные коллагеном I типа, и культивировали в CO_2-инкубаторе при +37 °С, 5 % CO_2. Состав среды культивирования: ДМЕМ/F-12 (Панэко), 10 % ЭТС (БиоЛот, РФ), 10^{-6} М изопротеринола (Sigma), 5 мкг/мл инсулина (Sigma), 5 мкг/мл трансферрина (Sigma), 50 ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина (Панэко). Через 3 суток меняли среду на среду, содержащую исследуемые факторы. Среду меняли каждые 3 суток.

После выделения эндотелиальных клеток из роговиц выделяли эпителиальные клетки. Для этого кусочки роговиц дополнительно инкубировали в 2 % растворе диспазы (Sigma, США) в среде Игла в течение 90 мин. при 37 °С, затем переносили в фосфатно-солевой буфер (pH 7,3), с помощью пинцета отделяли эпителиальный слой, который переносили в раствор 0,125 % трипсина и инкубировали при +37 °С 15 мин. После обработки трипсином для ингибирования фермента добавляли 5 мл среды ДМЕМ, содержащей 10 % ЭТС, взвесь кусочков роговиц пипетировали для наилучшей дезинтеграции клеток. Затем клетки осаждали центрифугированием (200 g, 10 мин). Надосадочную жидкость сливали, клетки ресуспендировали в среде культивирования: ДМЕМ/F-12 (Панэко), 10 % ЭТС (HyClone), 10^{-6} М изопротеринола (Sigma), 5 мкг/мл инсулина (Sigma), 5 мкг/мл трансферрина (Sigma), 50 ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина (Панэко). Клетки высевали плотностью 70–80 тыс/см^2 в лунки 24-луночного планшета, покрытые коллагеном, и культивировали в CO_2-инкубаторе при +37 °С, 5 % CO_2. Через 3 суток меняли среду на среду, содержащую исследуемые факторы. Среду меняли каждые 3 суток.

Для иммуноцитохимических исследований клетки фиксировали в 4 % параформальдегиде (ПФА) в течение 30 мин при комнатной температуре, затем после трехкратной промывки в фосфатном буфере (ФБ) клетки пермеабилизировали в 0,5 % растворе Triton X-100. Затем промывали ФБ и наносили сыворотку животных, из которых были получены вторые антитела, для уменьшения неспецифического связывания антител и инкубировали с первыми антителами в течение 18 ч при +4 °С. После промывки в ФБ наносили вторые антитела, конъюгированные с флуорохромом Alexa (Molecular Probe), ядра окрашивали DAPI (Biotium). Препараты изучали с помощью флуоресцентной микроскопии (микроскоп Leica DM RXA2). В работе использовали следующие антитела: против Ki-67, цитокератина 14, цитокератина 19 (Abcam) и цитокератинов 3/12 (Lifespan Bioscience).

Состав консерванта для хранения роговицы:

1) контроль — среда ДМЕМ, 10 % глицерин, 1 % бычий сывороточный альбумин (БСА);

2) опыт 1 — среда ДМЕМ, 10 % глицерин, 1 % бычий сывороточный альбумин (БСА), 10 нг/мл ЭФР;

3) опыт 2 — среда ДМЕМ, 10 % глицерин, 1 % бычий сывороточный альбумин (БСА), 10 нг/мл ЭФР, БРР или БРС.

БРР и БРС были выделены согласно методике, указанной в известных источниках [1, 7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологический анализ роговиц, хранившихся при +4 °С, показал, что эндотелиальный слой лизируется в группах с добавлением ЭФР или БРР, но имеется сохранение эндотелиального слоя в роговицах с добавлением БРС. Все три фактора способствуют сохранности боуменовой мембраны, однако наблюдалось отслоение наружных эпителиальных слоев клеток и лизис некоторых кератиноцитов (рис. 1).

Исследование состояния роговиц кроликов, хранившихся при –86 °С в среде ДМЕМ с 10 % глицерина, 1 % БСА и добавками в течение 60 суток, показало следующее.

На 30-е сутки роговицы имели сохранный эндотелиальный слой во всех группах, кроме контрольной группы, то есть без добавления факторов; наиболее сохранный эндотелий наблюдали в группе с добавлением БРС, в группе с ЭФР эндотелиальный слой был также сохранен, а в группе с добавлением БРР отмечали единичные эндотелиальные клетки (рис. 2). Роговичный эпителий сохранял свою многослойность во всех группах, кроме контрольной (рис. 2). Единичные клетки с лизирующейся цитоплазмой наблюдали только в случае содержания в консервирующей среде ЭФР. В контрольных образцах (базовая среда) эпителиальный слой частично отслаивался, эндотелиальный слой практически полностью был лизирован.

Выделение и культивирование клеток из роговицы позволяет оценить жизнеспособность клеток различных слоев роговицы и самой роговицы в целом при использовании различных способов консервации.

На начальном этапе исследовали влияние БРР, БРС и комбинации этих факторов с ЭФР на состояние эндотелиальных и эпителиальных клеток, выделенных из нативной роговицы, при их культивировании *in vitro*. Оценивали количество пролиферирующих клеток на 7-е сутки культивирования (по экспрессии маркера пролиферации Ki-67). Было показано, что оба биорегулятора стимулируют пролиферацию клеток, выделенных из нативной роговицы, и усиливают действие

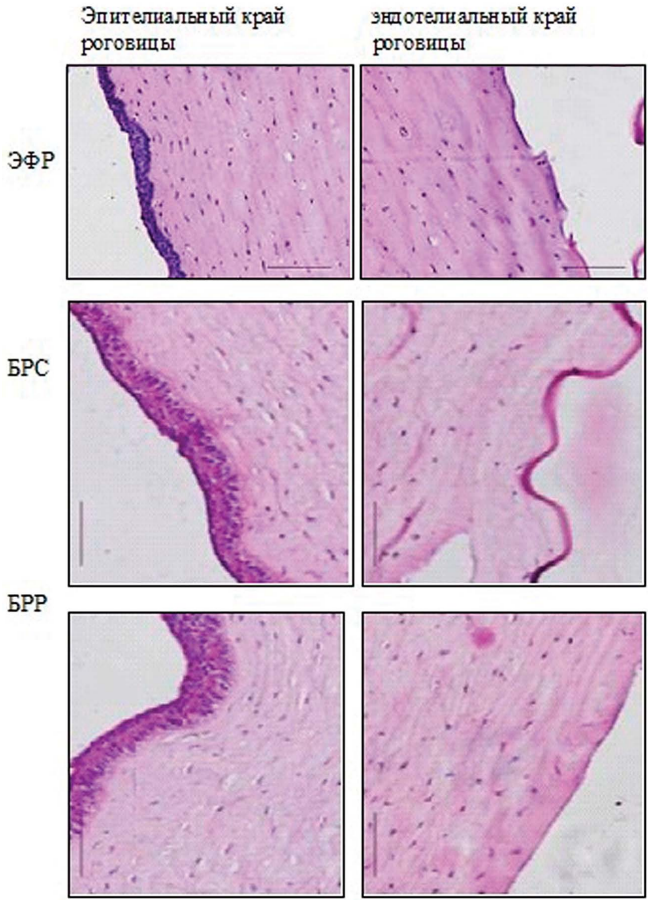


Рис. 1. Гистологический анализ роговиц, хранившихся при +4 °С в среде ДМЕМ с 10 % глицерина, 1 % БСА и добавками (ЭФР, БРР, БРС) в течение 14 суток. Полутонкий срез. Гематоксилин-эозин

Fig. 1. Histological analysis of corneas stored at + 4 °C in DMEM with 10 % glycerol, 1 % BSA and additives (EGF, BRR, BRS) for 14 days. Semi-thin section. Hematoxylin-eosin

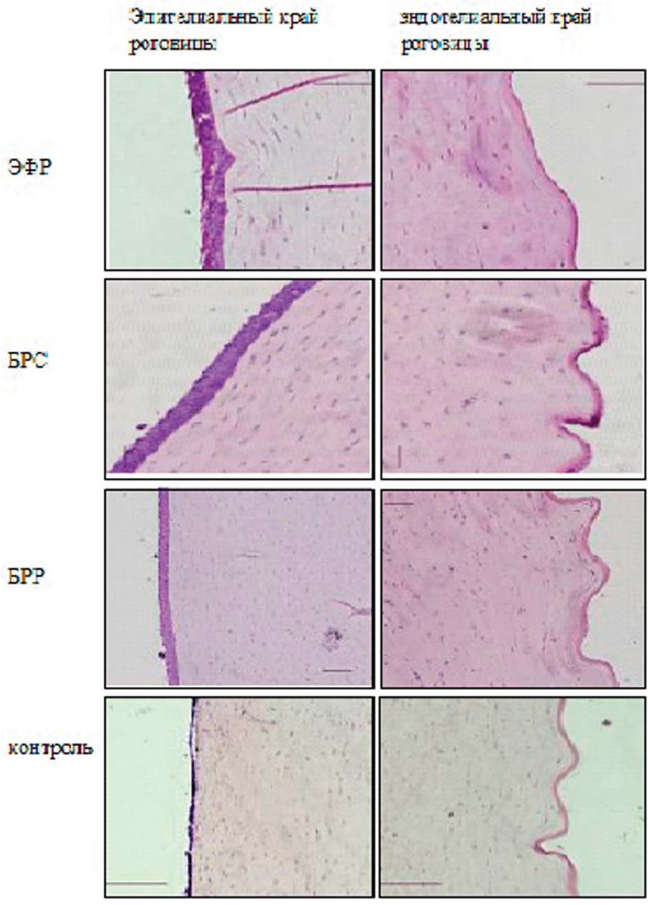


Рис. 2. Гистологический анализ роговиц, хранившихся при –86 °С в среде ДМЕМ с 10 % глицерина, 1 % БСА и добавками в течение 30 суток. Полутонкий срез. Гематоксилин-эозин

Fig. 2. Histological analysis of corneas stored at –86 °C in DMEM with 10 % glycerol, 1 % BSA and additives for 30 days. Semi-thin section. Hematoxylin-eosin

Таблица 1. Влияние биологических добавок на пролиферативную активность эпителиальных и эндотелиальных клеток нативной роговицы кролика (% пролиферирующих клеток)

Table 1. The effect of biological additives on the proliferative activity of the native rabbit cornea epithelial and endothelial cells (% of proliferating cells)

Тип клеток / Type of cells	Контроль / Control	ЭФР / Epidermal growth factor	БРС / Serum bioregulators	БРР / Corneal bioregulators	ЭФР + БРС / Epidermal growth factor + serum bioregulators	ЭФР + БРР / Epidermal growth factor + corneal bioregulators
Эпителиальные клетки / Epithelial cells	15,0 ± 3,5	32,3 ± 2,0	28,0 ± 5,0	25,0 ± 6,0	37,0 ± 3,5	39,0 ± 2,7
Эндотелиальные клетки / Endothelial cells	9,0 ± 3,7	25,0 ± 4,0	19,5 ± 3,0	20,0 ± 3,0	30,0 ± 2,1	32,0 ± 2,5

ЭФР (табл. 1). Аналогичные результаты были получены на клетках, выделенных из хранившихся роговиц в течение 2 недель при –86 °С.

Сохранность эндотелиального слоя при длительном хранении роговицы влияет на ее гидратацию, сохранение прозрачности и может служить прогностическим признаком для оценки приживления трансплантата. Показано, что хранение роговиц при +4 °С в течение 10 суток приводит к отеку и значительно снижает прозрачность, МГТБ частично предотвращают снижение прозрачности роговиц.

Иммуногистохимический анализ культур эпителиальных клеток, выделенных из хранившихся роговиц в течение 30 суток при –86 °С, проводили только с БРС и с ЭФР совместно с БРС, поскольку данный биорегулятор показал наибольшую эффективность относительно сохранности эпителиальных и эндотелиальных клеток роговицы. Как видно из рисунка 3, при добавлении в среду культивирования факторов ЭФР и БРС, а также только БРС имеет место идентичная экспрессия маркеров эпителия роговицы (цитокератинов 3/12, 14, 19) по сравнению с клетками, выделенными из нативной роговицы. Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 указывает на сохранение пролиферативной активности клеток роговиц, хранившихся в низкотемпературных условиях. На рисунке 4 представлены культуры эндотелиальных клеток из роговиц, хранившихся 30 суток при –86 °С. Клетки из контрольных групп (роговицы, хранившиеся в базовой среде) прикреплялись к пластику на вторые сутки, однако затем часть клеток всплывала, и к 10-м суткам слияния колоний и образования монослоя не наблюдали. В опытных образцах (БРС, ЭФР, БРС + ЭФР) во всех случаях на 10-е сутки образовывался монослой эндотелиальных клеток. Это указывает на поддержание жизнеспособности эндотелиальных клеток роговицы при криоконсервации в течение 30 суток в присутствии биорегуляторов и ЭФР (рис. 4).

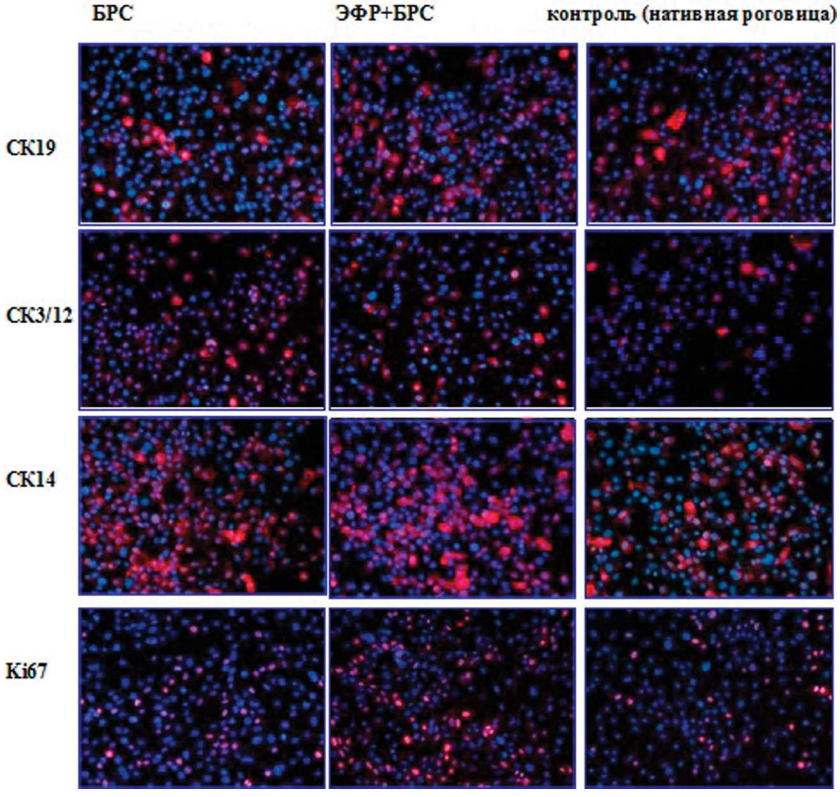


Рис. 3. Иммуногистохимический анализ культур кератиноцитов, выделенных из хранившихся при –86 °С в течение 30 суток роговиц, по сравнению с культурой кератиноцитов, выделенных из нативной роговицы

Fig. 3. Immunohistochemical analysis of cultures of keratinocytes isolated from corneas stored at –86 °C for 30 days compared with a culture of keratinocytes isolated from the native cornea

На 60-е сутки в среде, содержащей ЭФР, БРР и БРС, роговица имела сохранный многослойный роговичный эпителий, единичные клетки наружных слоев подверглись частичному лизису. Базальный слой кератиноцитов и боуменова мембрана были сохранны (рис. 5). Частичный лизис клеток в эпителиальном слое наблюдали при добавлении одного из исследуемых факторов в среду консервации (только ЭФР, или БРР, или БРС). В случае комбинированного применения ЭФР и БРР или ЭФР и БРС эндотелиальный слой в основном был сохранен, десцеметова оболочка не нарушена (рис. 5, стрелки). В контрольных образцах (базовая среда) эпителий в основном был однослойным, частично отслаивался, а эндотелиальный слой был полностью лизирован.

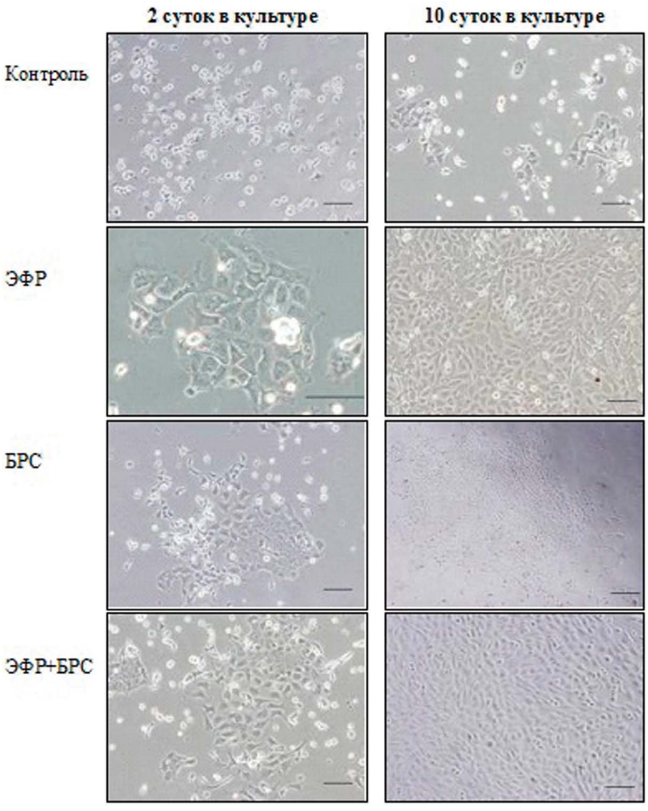


Рис. 4. Культуры эндотелиальных клеток, выделенных их роговиц, хранившихся при –86 °С в течение 30 суток

Fig. 4. Culture of endothelial cells isolated from their corneas, stored at –86 °C for 30 days

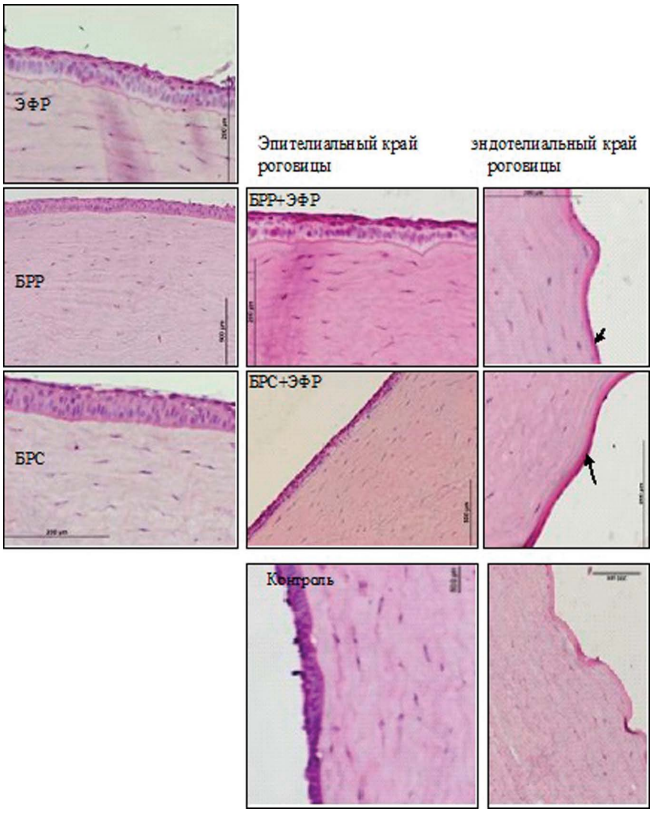


Рис. 5. Структура роговиц, хранившихся при –86 °С в среде ДМЕМ с 10 % глицерином, 1 % БСА и добавками в течение 60 суток. Полутонкий срез. Гематоксилин-эозин

Fig. 5. The structure of the corneas stored at –86 °C in DMEM with 10 % glycerol, 1 % BSA and additives for 60 days. Semi-thin section. Hematoxylin-eosin

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хранение роговиц при гипотермии (+4 °С) не обеспечивает жизнеспособности роговицы более чем на 10 суток. Хранение в условиях криоконсервации (–86 °С) обеспечивает жизнеспособность роговицы как минимум в течение 60 суток. Биологические добавки (ЭФР, БРС и БРР) в базовую среду консервации позволяют получить структурно сохранную и жизнеспособную роговицу и все ее слои, включая эндотелиальный.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Краснов М.С. — научное редактирование, написание текста, подготовка иллюстраций;
Ямскова В.П. — научное и техническое редактирование, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маргасюк Д.В., Краснов М.С., Ямсков И.А., Ямскова В.П. Роль регуляторного белка, выделенного из роговицы глаза быка, в активации клеточных источников регенерации роговицы in vitro. *Известия АН Сер. Биология*. 2008;6:736–745. [Margasyuk D.V., Krasnov M.S., Yamskov I.A., Yamskova V.P. Role of a Regulatory Protein from the Bovine Cornea in Activation of Cell Sources of Corneal Regeneration in vitro. Proceedings of the RAS. ser. Biology = *Izvestina RAN. Ser. Biologicheskaja*. 2008;35(6):635–642 (In Russ)].
2. Константиновский А.А., Краснов М.С., Ямскова В.П., Рыбакова Е.Ю., Ямскова И.А. Исследование ранозаживляющего действия биорегуляторов, выделенных из тканей глаза и сыворотки крови быка, на модели экспериментальной травмы роговицы у кроликов in vivo. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;2:177–182. [Konstantinovsky A.A., Krasnov M.S., Yamskova V.P., Rybakova E.Yu., Yamskov I.A. Study of Wound-Healing Activity of Bioregulators Isolated from Eye Tissues and Bovine Serum in the Model of Experimental Corneal Injury in Rabbits In Vivo. Bulletin Experimental Biology and Medicine = *Byulleten' ehksperimental'noy biologii i mediciny*. 2012;153(2):212–216 (In Russ.)].
3. Стрецкий Г.М., Краснов М.С., Рыбакова Е.Ю., Авдеенко О.Е., Тихонов В.Е., Шайхалиев А.И., Ямскова В.П., Ямсков И.А. Исследование влияния композиции на основе хитозанового геля и биорегулятора сыворотки крови на заживление гнойных ран у мышей. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2011;4:211–214. [Stretskii G.M., Krasnov M.S., Rybakova E.Yu., Avdeenko O.E., Tikhonov V.E., Shaikhaliev A.I., Yamskova V.P., Yamskov I.A. Effect of a Composition Containing Chitosan Gel and a Bioregulator from Blood Serum on Healing of Purulent Wounds in Mice. Cell Technologies in Biology and Medicine = *Kletochnye tehnologii v biologii i medicine*. 2012;4:524–527 (In Russ.)].
4. Ямскова В.П., Краснов М.С., Ямсков И.А. Новые экспериментальные и теоретические аспекты в биорегуляции. Механизм действия мембранотропных гомеостатических тканеспецифических биорегуляторов. Saarbrucken: Lambert Academic Publishing, 2012;136. [Yamskova V.P., Krasnov M.S., Yamskov I.A. New experimental and theoretical aspects in bioregulation. The mechanism of action of membranotropic homeostatic tissue-specific bioregulators. Saarbrucken: Lambert Academic Publishing. 2012;136 (In Russ.)].
5. Каспаров А.А., Розинова В.Н., Ямскова В.П. Питательная среда с Адгелоном для консервации роговицы донора. *Онтогенез*. 2000;31(4):273–274. [Kasparov A.A., Rozinova V.N., Yamskova V.P. Nutrient medium with Adgelon for preservation of the cornea of the donor. Ontogenesis = *Ontogenez*. 2000;31(4):273–274 (In Russ.)].
6. Ильина А.П., Сидорский Е.В., Елистратов П.А., Чекова В.М., Ямскова В.П., Ямсков И.А. Анализ изоформ альбумина сыворотки, входящих в состав мембранотропных гомеостатических тканеспецифических биорегуляторов, выделенных из различных тканей млекопитающих. *Прикладная биохимия и микробиология*. 2019;55(4):350–355 [Il'ina A.P., Sidorsky E.V., Elistratov P.A., Chekova V.M., Yamskova V.P., Yamskov I.A. Analysis of Serum Albumin Isoforms Belonging to Membranotropic Homeostatic Tissue-Specific Bioregulators Isolated

from Different Mammalian Tissues. Applied Biochemistry and Microbiology = *Prikladnaya biohimiya i mikrobiologiya.* 2019;55(4):355–359 (In Russ.)].
7. Yamskova V.P., Rybakova E.Yu., Vecherkin V.V., Berezin B.B., Filatova A.G., Blagodatskikh I.V., Yamskov I.A. Analysis of regulatory proteins from bovine blood serum that display biological activity at ultra low doses: 1. Isolation, purification and physicochemical properties In the book "Biochemical Physics Frontal Research", Ed. by S.D. Varfolomeev, E.B. Burlakova, A.A. Popov and G.E. Zaikov, Hauppauge NY: Nova Science Publishers Inc. 2007;127. P. 61–70.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова» Российской академии наук
Краснов Михаил Сергеевич
кандидат биологических наук, старший научный сотрудник
ул. Вавилова, 28, Москва, 119991, Российская Федерация
https://orcid.org/ 0000-0001-5057-7295

Институт проблем биорегуляции
Ямскова Виктория Петровна
доктор биологических наук, профессор
Ленинский просп., 45, Москва, 119334, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences
Krasnov Mikhail S.
PhD in Biology, senior research officer
Vavilova str., 28, Moscow, 119991, Russian Federation
https://orcid.org/ 0000-0001-5057-7295

Institute of bioregulation problems
Yamskova Viktoria P.
Dr. in Phys. and Math., Professor, head of the Department of science
Leninsky ave., 45, Moscow, 119334, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-495-502

поступила 28.06.21
was received 28.06.21

Ангиогенез в увеальной меланоме






В.Г. Лихванцева[1,2] О.А. Анурова[3] М.В. Верещагина[4] В.Э. Ованесян[5]

[1] ФГБУ ГНЦ РФ — «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

[2] Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

[3] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Академика Опарина, 4, Москва, 117997, Российская Федерация

[4] ГБУ «Детская городская поликлиника № 15» Департамента здравоохранения г. Москвы
Коптевский бульвар, 18, корп. 1, Москва, 125239, Российская Федерация

[5] ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница»
Жукова гора, 19, Егорьевск, Московская область, 140304, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):495–502**

Увеальная меланома (УМ) составляет менее 0,5 % в спектре опухолей человека и менее 5 % среди всех типов меланомы, поэтому по праву считается редкой. При этом УМ признана наиболее частой внутриглазной злокачественной неоплазией. Доля ее среди всех внутриглазных опухолей составляет 60 %. Радикальные местные методы лечения УМ признаны эффективными, но частота дистантных метастазов недопустимо высока. Показатели выживаемости остаются стабильными в течение последних 40 лет, что отражает отсутствие текущих эффективных системных стратегий. Опухоль метастазирует гематогенным путем, поэтому неудивительно, что ангиогенез постоянно находится в фокусе научных разработок. Важность изучения ангиогенеза при УМ обусловлена также возможностями прогнозирования на основе количественных показателей сосудов внутри опухоли и поиском потенциальных мишеней антиангиогенной терапии в будущем. Авторы использовали два метода изучения ангиогенеза в УМ: морфологический с количественным подсчетом сосудов и иммуногистохимический (ИГХ) с маркерами эндотелиальных клеток CD34 и CD31, VIII фактора, молекул VEGF, bFGF, тромбоспондина и других. ИГХ-окрашивание сосудов в УМ позволяло визуализировать сосуды, которые не просматривались из-за интенсивной пигментации опухоли или компрессии сосудов опухолевыми клетками. Сопоставление данных, полученных двумя методами, продемонстрировало преимущества ИГХ-анализа перед классическими морфологическими методами. Было установлено, что УМ как злокачественная солидная опухоль отличается высокими средними показателями сосудов на единицу площади в зоне просмотра (медиана = 8). Наиболее высокие показатели зафиксированы при эпителиоидной меланоме, что ассоциируется с большей скоростью ее роста в соответствии с собственными клиническими и литературными данными, а также более частым метастазированием по сравнению с аналогичными показателями, характерными для веретеноклеточной меланомы. Показано, что с возрастом количество сосудов на единицу площади в зоне просмотра у больных в УМ снижается, что объясняет развитие метастазов в более отдаленные после энуклеации сроки у пожилых пациентов. Выявлены и описаны различия в показателях плотности сосудов при опухолях различной локализации: максимальными они оказались в преэкваториальных опухолях, а минимальными — в опухолях радужки.

Ключевые слова: увеальная меланома, ангиогенез, маркеры эндотелиальных клеток, иммуногистохимический анализ, прогноз

Для цитирования: Лихванцева В.Г., Анурова О.А., Верещагина М.В., Ованесян В.Э. Ангиогенез в увеальной меланоме. *Офтальмология.* 2021;18(3):495–502. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-495-502

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Angiogenesis in Uveal Melanoma

V.G. Likhvantseva[1,2], O.A. Anurova[3], M.V. Vereshchagina[4], V.E. Ovanesyan[5]

[1] The Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of FMBA of Russia
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

[2] Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

[3] National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov
Academician Oparin str., 4, Moscow, 117997, Russian Federation

[4] Children's City Polyclinic No. 15
Koptev ave., 18/1, Moscow, 125239, Russian Federation

[5] Yegoryev Central District Hospital
Zhukova mountain, 19, Yegoryevsk, Moscow region, 140304, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):495–502**

Uveal melanoma (UM) is less than 0.5 % in the spectrum of human tumors, and less than 5 % among all types of melanoma, therefore, it is considered to be rare. At the same time, UM is recognized as the most common intraocular malignant neoplasm. Its share among all intraocular tumors is 60 %. Radical local treatments are considered effective, but the frequency of distant metastases is unacceptably high, and the life expectancy of patients with metastatic stage of the disease is short and on average is 4–5 months. Survival rates have remained stable for the past 40 years, reflecting the lack of current effective system strategies. The tumor metastasizes in a haematogenic way, so it is not surprising that angiogenesis is constantly in the focus of scientific developments. The importance of studying angiogenesis in UM is due to the ability to predict based on the quantitative indicators of vessels inside the tumor and to search for potential targets of antiangiogenic therapy in the future. The authors used two methods of studying angiogenesis in UM: morphological with quantitative vascular counting and immunohystochemical method (IHC) with markers of endothelial cells CD34 and CD31, VIII factor, VEGF molecules, bFGF, thrombospondin and others. IHC-staining of vessels in UM allowed to visualize vessels that were not visible due to intense pigmentation of tumors or compression of vessels by tumor cells. Comparison of data obtained by the two methods demonstrated the advantages of IHS analysis over classical morphological methods. It was found that UM, as a malignant solid tumor, differs high averages of vessels per unit area. The highest rates are recorded in epitheloid melanoma, which is associated with a higher rate of growth, and more frequent metastasis, compared to similar rates in revere cell melanoma. The number of vessels per unit area in the viewing area in UM decreases with age, which explained the development of metastases in more distant after enucleation time in elderly patients. Differences in vascular density in tumors of different localization were revealed and described: they were the maximum in pre-equatorial tumors, and minimal — in iris tumors.

Keywords: uveal melanoma, angiogenesis, markers of endothelial cells, immunohystochemical analysis, prognosis

For citation: Likhvantseva V.G., Anurova O.A., Vereshchagina M.V., Ovanesian V.E. Angiogenesis in Uveal Melanoma. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):495–502. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-495-502

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

There is no conflict of interests

Рост, прогрессирование и метастазирование любой злокачественной опухоли зависят от развития микрососудов в малигнизированной ткани [1–5]. Доказано в эксперименте *in vivo*, что высокоангиогенные опухоли отличаются большей скоростью метастазирования по сравнению с опухолями с низкой ангиогенной активностью [1, 2, 4].

В этом аспекте увеальная меланома (УМ) скорее эталон закономерности, чем исключение из правила [6–9]. Поэтому неудивительно, что показатели ангиогенеза пристально рассматривают в качестве маркеров витального прогноза [6–10]. С этой целью используют иммуногистохимические (ИГХ) маркеры тканедифферентационного типа, окрашивающие клетки, участвующие в построении сосудистой стенки [11], или молекулярные маркеры, участвующие в молекулярном «сценарии» ангиогенеза [8].

Как известно, в опухолевом ангиогенезе участвуют 3 основных типа клеток: эндотелиоциты (эндотелиальные клетки, ЭК), выстилающие трубчатую структуру кровеносного сосуда; гладкомышечные клетки, регулирующие внутрисосудистое давление и просвет сосудов, и перициты — сателлитные клетки, поддерживающие жизнеспособность ЭК. Маркером ЭК служит CD34, экспрессируемый мембраной гематопоэтических стволовых клеток, эндотелия, интерстициальных клеток Кахаля. CD34 не окрашивает стромальные клетки хориоидеи или цилиарного тела, но окрашивает ЭК нормальных хориоидальных сосудов, прилежащих к опухоли, и ЭК внутриопухолевых сосудов [12, 13]. Таким образом, с помощью этого маркера можно оценить степень васкуляризации опухоли, которая косвенно отражает опухолевую активность и риск метастазирования.

Другим маркером ЭК является CD31, окрашивающий ЭК. CD31 экспрессируется на мегакариоцитах, тромбоцитах, миелоидных клетках. CD31 экспрессируется непрерывным эндотелием сосудов, включая эндотелий артерий, артериол, венул, вен, и не экспрессируется прерывистым эндотелием. CD31 выполняет роль адгезивного фактора между ЭК, а также между ЭК и лейкоцитами,

принимает участие в миграции моноцитов через базальную мембрану сосудов. CD31 пригоден для визуализации сосудов при изучении ангиогенеза в различных опухолях [12–15].

Сведений о полезности изучения экспрессии CD31 и CD34 в УМ в литературе практически недостаточно. Прогностическая роль этих маркеров до конца не ясна. Есть работы, указывающие на его высокую информативность [6, 7], а есть опровергающие этот факт [12].

Цель работы: изучить ангиогенез в УМ с помощью иммуногистохимического анализа и маркеров эндотелиальных клеток CD31 и CD34 и дать оценку его практическому потенциалу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило ретроспективный характер, включало 78 пациентов с УМ. Возраст пациентов колебался от 30 до 84 лет (медиана: 55,1 ± 1,7 года). Среди них мужчин было 36 (46 %), женщин — 42 (54 %). Срок наблюдения за пациентами варьировал от 8,5 до 20 лет.

Всем пациентам после полного обследования, исключения дистантных метастазов было проведено хирургическое лечение, объем которого определялся в соответствии с локализацией и размерами опухоли. В 3 случаях была проведена блокэксцизия опухоли в объеме иридэктомии, в 6 случаях — иридоциклэктомия, в 1 случае — иридоциклохориосклерэктомия. У 66 человек из-за больших размеров опухоли органосохраняющее лечение выполнить не представлялось возможным, проводили энуклеацию; еще в 1 случае из-за прорастания опухоли за пределы оболочек глаза и инфильтрации опухолевыми клетками тканей орбиты была выполнена экзентерация (табл. 1).

Стадию заболевания определяли в соответствии с рекомендациями 8 редакции Американского объединенного комитета по раку (AJCC) по классификации опухолей (TNM) (2017 г.) [14, 15].

Морфологическую верификацию УМ проводили согласно международным стандартам диагностики опухолей человека, использовали классификацию ВОЗ, 4-е издание, 2018 г. В сложных случаях подтверждали иммуногистохимическими маркерами меланоцитарного ряда [16, 17].

После верификации УМ на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования, проводили подсчет сосудов.

В работе использовали первичные антитела (АТ) и их разведения, представленные в таблице 2.

Парафиновые срезы помещали в термостат при 37 °С на 40 минут, после этого депарафинировали в ксилоле дважды по 10 минут, регидратировали в 96° спирте 3 раза по 3 минуты, затем срезы промывали в дистиллированной воде трижды по 1 минуте и в 3 % перекиси водорода в течение 10 минут. Для «демаскировки» АГ срезы прогревали в течение 45 минут на водяной бане в предварительно нагретом до 95–99 °С цитратном буфере. Затем стекла охлаждали при комнатной температуре в течение 20 минут, промывали в дистиллированной воде 5 минут и фосфатном буфере TRIS-HCL 2 раза по 5 минут. Раскапывали первые АТ автоматическими дозированными пипетками объемом 40 мкл. Инкубация с первыми АТ длилась 40 минут во влажной среде. Затем срезы промывали трижды в TRIS-HCL буфере в течение 5 минут.

Инкубацию со вторыми АТ [LSAB^{a}+kit, DAKO] проводили при комнатной температуре в течение 30 минут, затем срезы промывали 3 раза по 5 минут в TRIS-HCL буфере. Инкубацию с АТ, меченными стрептавидином [LSAB^{a}+kit, DAKO], выполняли при комнатной температуре в течение 20 минут и затем срезы промывали 3 раза

Таблица 1. Объем оперативного вмешательства у пациентов с УМ

Table 1. The volume of surgical intervention in patients with UM

Вид оперативного вмешательства / Type of surgery	Количество больных / Number of patients	
	абс. число / abs. number	процент / percent
Иридэктомия / Iridectomy	3	3,8
Иридоциклэктомия / Iridocyclectomy	6	7,7
Иридоциклохориоидэктомия / Iridocyclohoroidectomy	1	1,3
Энуклеация / Enucleation	66	84,6
Экзентерация / Exenteration	1	1,3
Всего: / Total:	78	100,0

Таблица 2. Панель использованных антител

Table 2. A panel of used antibodies

Антитела / Antibodies	Экспрессирующие клетки / Expressing cells	Клон / Clone	Разведение / Dilution	Фирма-производитель / Manufacturer
CD31	Мегакариоциты, тромбоциты, миелоидные клетки, **непрерывный эндотелий сосудов**	JC70A	1:40	DAKO
CD34	Гематопоэтические стволовые клетки, **эндотелиальные клетки**, интерстициальные клетки Кахаля	QBEnd 10	1:50	DAKO

по 5 минут. Для визуализации ИГХ-реакции использовали DAB+ систему [DAKO]. Реакцию проводили в темноте в течение 2 минут. После этого их промывали в 3 сменах дистиллированной воды. Срезы докрашивали гематоксилином Майера, промывали под проточной водой 3 минуты, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, затем помещали в ксилол. Промывали трижды по 5 минут, после этого заключали в канадский бальзам под покровные стекла. Негативным контролем служила ИГХ-реакция без добавления первичных АТ. Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа Carl Zeiss axiolab E-re (Германия) под увеличением ×100, ×200, ×400. Оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана).

Изучено 78 парафиновых блоков УМ. Состояние сосудистой сети в 59 УМ оценивали в опухолях дважды: гистологическим и иммуногистохимическим методом.

Для этого в морфологическую оценку ввели градации васкуляризации I–III степени по нарастанию количества сосудов. I степень васкуляризации присваивали опухоли с 1–2 сосудами в поле зрения при увеличении ×40; II степень — для опухоли с 3–9 сосудами; III степень — для УМ с 9 и более сосудами в поле зрения.

Ангиогенный ИГХ-паттерн оценивали после ИГХ-реакции с антителами к CD34 или CD31. ИГХ-паттерн также градировали на 3 типа:

ИГХ-паттерн 1-го типа присваивали УМ при малом количестве окрашенных антителами сосудов: 1–2 сосуда в 10 полях зрения;

ИГХ-паттерн 2-го типа присваивали УМ при окрашивании 3–9 сосудов в 10 полях зрения;

ИГХ-паттерн 3-го типа присваивали УМ при окрашивании ≥ 9 сосудов в 10 полях зрения (при увеличении ×400).

Единый принцип классифицирования васкуляризации в УМ на морфологическом и ИГХ-уровне позволил сопоставить информативность и надежность выявления сосудов этими двумя методами исследования. Морфологические данные сравнивали с результатами ИГХ-анализа.

ИГХ-исследования проведены на базе патанатомического отделения № 3 отдела онкопатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава Российской Федерации с привлечением трех независимых экспертов-морфологов.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США). Для показателей, измеренных по интервальной (количественной) шкале (возраст, диаметр и высота опухоли, сроки выживания и т.п.), рассчитывали среднее значение, среднеквадратичное отклонение и ошибку среднего. Для оценки значений отрезных точек использовали процедуру **UNIVARIATE**. Процедура позволяет определить 95% доверительные интервалы, медиану, моду, размах. Определяли частоту выявления качественных показателей (наличие митозов, лимфоидную инфильтрацию, некрозы, кровоизлияния, отек) в процентах (процедура **FREQ**). При анализе межгрупповых различий показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим стандартным формулам (процедура **MEANS**).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Подавляющее большинство пациентов с УМ (67,1 %), вошедших в исследование, находились на стадии T3N0M0. С начальными стадиями заболевания (T1–2N0M0) было 15,8 %. У 13 человек (17,1 %) опухоль вышла за пределы фиброзной капсулы глаза (стадия T4N0M0).

Макроскопически в 32 случаях опухоль располагалась в хориоидее, в 9 — в иридоцилиарной зоне; 32 пациента имели новообразование цилиохориоидальной локализации. В 5 случаях присутствовала изолированная опухоль радужки (табл. 3).

Было установлено, что УМ как злокачественная солидная опухоль отличается высокими средними показателями сосудов на единицу площади в зоне просмотра (медиана = 8) (табл. 4).

Наиболее высокие показатели зафиксированы при эпителиоидной меланоме, что ассоциируется с большей скоростью ее роста по собственным клиническим и литературным данным и более частым метастазированием по сравнению с аналогичными показателями при веретеноклеточной меланоме.

Показано, что с возрастом количество сосудов на единицу площади в зоне просмотра у больных в УМ снижается, что объясняет развитие метастазов в более отдаленные после энуклеации сроки у пожилых пациентов.

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли

Table 3. Distribution of patients depending on tumor location

Локализация опухоли / Tumor localization	Количество больных / Number of patients	Процент / Percent
Радужка / Iris	5	6,4
Радужка + цилиарное тело / Iris + ciliar body	9	11,6
Цилиарное тело + хориоидея / Ciliar body + choroid	32	41,0
Хориоидея / Choroid	32	41,0
Всего / Total	78	100

Контактная информация: Лихванцева Вера Геннадьевна likhvantseva-4@yandex.ru

Таблица 4. Взаимосвязь показателей ангиогенеза и клеточного строения увеальной меланомы

Table 4. The relationship between the indicators of angiogenesis and the cellular structure of uveal melanoma

Морфологический тип васкуляризации / Morphological type of vascularization	Эпителиоидная УМ / Epithelioid UM	Смешанно-клеточная УМ / Mixed cell UM	Веретеноклеточная УМ / Spindle cell UM	Всего / Total
III	11*	3	2	16
II	18*	8	5	31
I	2	6	4	12

Примечание: * *p* (степень достоверности) < 0,05 по сравнению с группой веретеноклеточных меланом.
Note: * *p* (confidence level) < 0.05 compared to the spindle cell melanoma group.

Таблица 5. Сопоставление между морфологическим типом васкуляризации и ИГХ-паттерном с маркерами CD34 и CD31 в увеальной меланоме

Table 5. Comparison between morphological type of vascularization and IHC pattern with CD34 and CD31 markers in uveal melanoma

Морфологический тип васкуляризации / Morphological type of vascularization	Слабая экспрессия CD34 / Weak CD34 expression	Умеренная экспрессия CD34 / Moderate CD34 expression	Выраженная экспрессия CD34 / Strong CD34 expression	Слабая экспрессия CD31 / Weak CD31 expression	Умеренная экспрессия CD31 / Moderate CD31 expression	Выраженная экспрессия CD31 / Strong CD31 expression
	ИГХ-паттерн 1 тип / IHC-pattern 1 type	ИГХ-паттерн 2 тип / IHC-pattern 1 type	ИГХ-паттерн 3 тип / IHC-pattern 1 type	ИГХ-паттерн 1 тип / IHC-pattern 1 type	ИГХ-паттерн 2 тип / IHC-pattern 2 type	ИГХ-паттерн 3 тип / IHC-pattern 3 type
I	8 66,6 %	3 25,0 %	1 8,4 %	6 50,0 %	4 33,4 %	2 16,6 %
II	4 12,9 %	22 70,9 %	5 16,2 %	4 13,0 %	20 64,5 %	7 22,5 %
III	0 0,0 %	6 37,5 %	10 62,5 %	1 6,2 %	2 12,5 %	13 81,3 %
Всего: 59	12	31	16	11	26	22

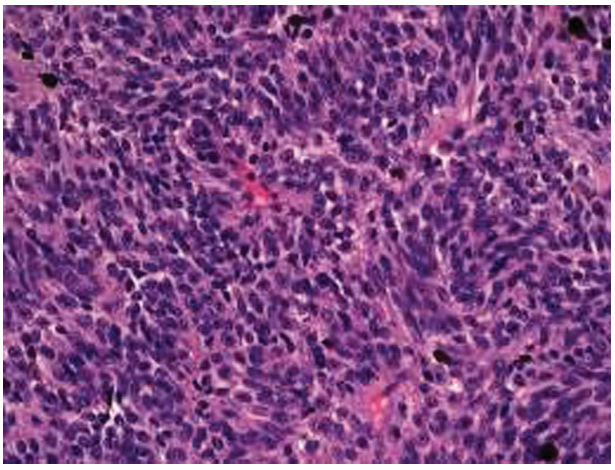
Коэффициент корреляции между плотностью сосудов на единицу площади и возрастом составил k = 0,7856 ($p < 0,001$).

Выявлены и описаны различия в показателях плотности сосудов при опухолях различной локализации: максимальными они оказались в преэкваториальных опухолях (медиана 11,2), а минимальными — в опухолях радужки (медиана 3,0). Плотность сосудов в цилиарной меланоме имела средние значения (медиана = 6,0) Коэффициент корреляции плотности сосудов на единицу площади с локализацией УМ был равен $k = 0,5346$ ($p < 0,01$).

Для уточнения сравнительной информативности и точности количественной оценки экспрессии этого маркера мы сопоставили васкуляризацию УМ на гистологическом уровне (тип васкуляризации I–III) и ИГХ-уровне (ИГХ-паттерн) (табл. 5). Сопоставление морфологического типа васкуляризации (I–III) с ангиогенным ИГХ-паттерном (1–3-й тип) показало, что на световом уровне в каждой третьей опухоли идентифицировать и/или подсчитать точно не представляется возможным.

Для уточнения сравнительной информативности, надежности и точности маркеров эндотелиальных клеток CD31 и CD34 в количественной оценке ангиогенеза УМ мы сопоставили васкуляризацию УМ, оцененную на гистологическом уровне с присвоением типа васкуляризации от I до III, с ИГХ-оценкой и уточнением градации ИГХ-паттерна от 1 до 3 (табл. 5). Сопоставление гистологических и иммуногистохимических данных показало, что на световом уровне в каждой третьей опухоли (33,4 %) идентифицировать и/или подсчитать точно количество сосудов на срезе не удается по причине того, что сосуды в опухоли компрессированы опухолевыми клетками или находятся в начальной стадии ангиогенеза и не видны. В этом случае благодаря ИГХ-окрашиванию ЭК маркеры CD34 и CD31 оказывают незаменимую услугу в отношении визуализации сосудов, включая скрытые и компрессированные, а также понимания полноты картины ангиогенеза конкретной УМ (рис. 1А, Б). Такой подход в 8,4 % случаев с I типом васкуляризации позволил выявить невидимые на световом уровне сосуды и отнести УМ к 3-му типу ИГХ-паттерна, а еще 25 % — ко 2-му типу ИГХ-паттерна по CD31: процент повышения градации ИГХ-паттерна с маркером CD34 составил 16,6 % и 33,4 % соответственно. Иначе говоря, в реалиях количество интратуморальных сосудов на единицу площади в зоне просмотра ИГХ-реакций оказалось выше, чем это можно было выявить на световом уровне. При III типе васкуляризации данные гистологии и ИГХ совпали только в 81,3 % УМ по данным CD31 и 62,5 % по данным CD34, что в целом говорило о хорошей чувствительности и специфичности маркеров ЭК и их высоком потенциале в отношении визуализации скрытых сосудов в опухоли.

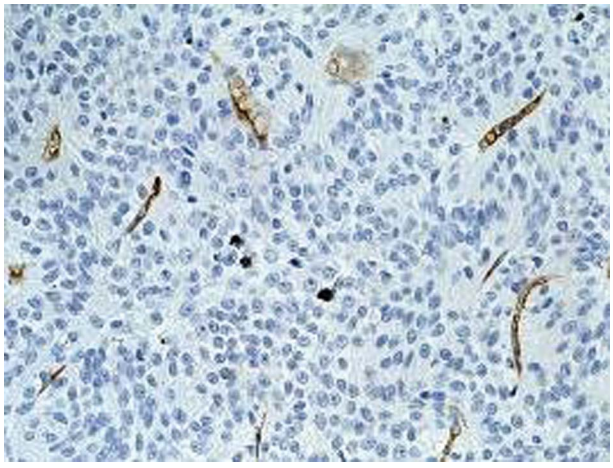
В этом аспекте маркер ЭК CD31 демонстрировал несколько меньшую чувствительность при окраске скрытых или компрессированных опухолевых сосудов. Заметим, в ИГХ-реакциях зафиксированы случаи как повышения градации васкуляризации в сторону



А

А: Гематоксилин-эозин, слабая васкуляризация УМ, I тип васкуляризации, ×400

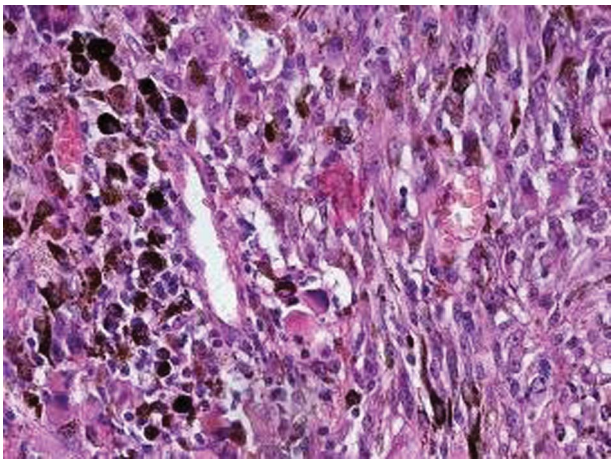
A: Hematoxylin-eosine, type I vascularization of UM, ×400



Б

Б; ИГХ-реакция с CD34 (++) в УМ, представленной на рис 1А, ×400; соответствует 2-му типу ангиогенного ИГХ-паттерна

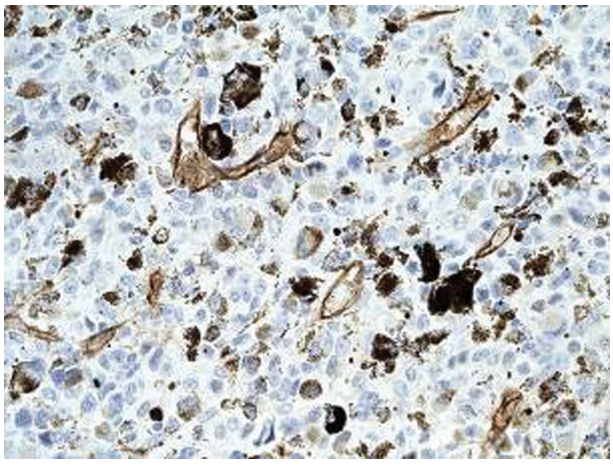
Б: IHC-reaction with CD34 (+++) in UM, presented in Fig. 1A, ×400, corresponds to 2 type of angiogenic ICH pattern



В

В: Гематоксилин-эозин, II тип васкуляризации, ×400

B: Hematoxylin-eosine, type II vascularization of UM, ×400



Г

Г: ИГХ-реакция с CD34 (+++) в УМ, представленной на рис. 1В, ×400, соответствует 3-му типу ангиогенного ИГХ паттерна

Г: IHC-reaction with CD34 (+++) in UM, presented in Fig. 1B, ×400, corresponds to 3 type of angiogenic ICH pattern

Рис. 1. Сопоставление морфологических типов васкуляризации ангиогенным ИГХ-паттернам в УМ

Fig. 1. Comparison of morphological types of vascularization of angiogenic IHC patterns in UM

более высокого ИГХ-паттерна по обоим маркерам (50,0 % по CD31 и 34,6 % по CD34), так и в сторону их понижения. В 13,0 % УМ из-за слабой экспрессии CD31 произошло снижение градации и перевод со II типа васкуляризации на 1-й тип ИГХ-паттерна и в 18,7 % с III типа на 2-й тип ИГХ паттерна. При III типе васкуляризации совпадение с 3-м типом ИГХ-паттерна по CD34 имело место в 81,3 % УМ, а по CD31 — в 62,5 %.

Полагаем, что менее высокая по сравнению с CD34 чувствительность CD31 по выявлению компрессированных интратуморальных сосудов объясняется несколькими причинами. Одна из них: повышенная специфичность маркера к непрерывному эндотелию. Известно, что ангиогенез в опухоли — непрерывный цикличный процесс, во время которого зрелые интратуморальные сосуды сосуществуют с незрелыми сосудами, характеризующимися неполной выстилкой стенки ЭК, пребывающим на стадии «сборки». На этом этапе CD31 может демонстрировать ложнонегативные результаты ИГХ-окрашивания. Кроме того, как известно, сосуды в УМ могут иметь фенестры, что также снижает чувствительность ИГХ-окрашивания антителами к CD31.

Справедливости ради следует отметить, что при использовании маркера ЭК CD34 в 11,9 % УМ также произошло снижение ранга васкуляризации с большего по гистологическому типу на меньший по ИГХ-паттерну. Однако в случае CD34 этот феномен был связан с формированием сосудистой мимикрии,

при которой опухолевые сосуды не имеют эндотелиальной выстилки, а ее функции выполняют базальные мембраны опухолевых клеток [10]. Такие сосуды развиваются чаще при опухолях больших размеров или цилиарной локализации. Эти сосуды иммунонегативны по CD34, CD31.

Кроме того, эмпирически было установлено, что ИГХ-возможности CD34 по визуализации сосудов намного шире. Маркер CD34 окрашивает практически все структуры сосудистой стенки, включая не только эндотелиальный пласт, но и базальную мембрану. Сосуды визуализировались более контрастно, и появлялась возможность изучить форму и строение сосуда внутри опухоли, его контакты с прилежащими сосудами.

Ключевым отличием маркера эндотелиальных клеток CD31 от CD34 является также тот факт, что CD31 не окрашивает предшествующие ЭК, фенестрированный ЭК, но окрашивает непрерывный монослой ЭК сосудистой стенки.

Корреляционный анализ выявил высокую прямую коррелятивную связь экспрессии маркеров эндотелия сосудов CD34 и CD31 с количеством сосудов в опухоли, выявленных на световом уровне (r = 0,7834; p = 0,003 и p = 0,034 соответственно).

ВЫВОДЫ

Увеальная меланома отличается высокими показателями плотности микрососудов на единицу плотности (медиана = 8).

Плотность сосудов в УМ зависит от клеточного строения опухоли: максимальные показатели зафиксированы в эпителиоидной УМ.

Степень васкуляризации УМ снижается с возрастом пациента, что объясняет более редкие случаи метастазирования в отдаленные после энуклеации сроки у пожилых больных.

Плотность сосудов зависит от локализации УМ: минимальное количество сосудов зафиксировано в радужке, максимальное — при преэкваториальном расположении УМ.

Маркеры эндотелиальных клеток CD34 и CD31 позволяют визуализировать скрытые, компрессированные сосуды УМ, что способствует точному подсчету плотности сосудов на единицу площади и изучению их архитектоники.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — научное редактирование;
Анурова О.А. — выполнение исследований, интерпретация результатов, написание текста;
Верещагина М.В. — сбор клинического материала, техническое редактирование, оформление библиографии;
Ованесян В.Э.— подготовка иллюстраций, сбор материала, статистический анализ данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Барышников А.Ю., Степанова Е.В., Личиницер М.Р. Оценка ангиогенеза опухолей человека. Успехи современной биологии. 2000;120(6):599–604. [Baryshnikov A.Yu.. Stepanova E.V. Lichinitser M.R. Assessment of angiogenesis of human tumors. Advances in modern biology = *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2000;120(6):599–604 (In Russ.)].
2. Карамышева А.Ф. Ангиогенез опухоли: механизмы, новые подходы. В кн. Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Научный мир, 2000. [Karamysheva A.F. Tumor angiogenesis: mechanisms, new approaches. In the book Carcinogenesis. Ed. by D.G. Zaridze. Moscow: Scientific World, 2000 (In Russ.)].
3. Зиангирова Г.Г., Лихванцева В.Г. Опухоли сосудистого тракта глаза. М.: Последнее слово, 2003. 456 с. [Ziangirova G.G., Likhvantseva V.G Tumors of the eye vascular tract. Moscow: The Last Word, 2003. 456 p. (In Russ.)].
4. Лихтенштейн А.В., Шапот В.С. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1998;3:25-44. [Lihtenshtejn A.V, SHapot V.S. Tumor growth: tissues, cells, molecules. Pathological physiology and experimental therapy = *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 1998;3:25–44 (In Russ.)].
5. De Jong J.S., Van Diest P.J., Van der Valk P., Baak J.P.A. Expression of growth factors, growth inhibiting factors and their receptors in invasive breast cancer. I and II. J. Pathol. 1998;184:44–57. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199801)184:1<53::AID-PATH6>3.0.CO;2-7
6. Folberg R., Pee'r J., Gruman L.M. The morfologic characteristics of tumor blood vessels as a marker of tumor progression in primary human uveal melanoma^ a matched case-control study. Hum Pathol. 1992;23:1298–1305. DOI: 10.1016/0046-8177(92)90299-i
7. Folberg R., Rummelt V., Parys-Van Ginderdeuren R., Hwan T.The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. Ophthalmology. 1993;100:1389–1398. DOI: 10.1016/s0161-6420(93)31470-3
8. Folberg R: Tumor progression in ocular melanomas. J. Invest Dermatol. 1993;100:326S–333S. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12470222
9. Folberg R.t, Menaffey M., Lynn M. Gardner The microcirculation of choroidal and ciliary body melanomas. Eye. 1997;11:227–238. DOI: 10.1038/eye.1997.57
10. Folberg R., Hendrix M.J. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *Am. J. Pathology.* 2000;156(2):361–371.
11. Srivastava A., Laidler P. The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness (0.76–4.0 mm thick) skin melanoma. A quantitative histologic study. *Am. J. Pathol.* 1988;133:419–423.
12. Chen X., Maniotis A.J., Majumdar D., Pe'er J., Folberg R. Uveal melanoma cell staining for CD34 and assessment of tumor vascularity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;42(8):2533–2539.
13. Van de Rijn M., Rouse R. CD34: a review. *Appl Immunohistochem.* 1994;l.2:71.
14. Brierley J., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (eds.): TNM classification of malignant tumours, Eighth edition edn. Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
15. Клинические рекомендации «Увеальная меланома», утвержденные Минздравом РФ 2020 [Clinical guidelines "Uveal melanoma", 2020 (In Russ.)]. https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-uvealnaja-melanoma-utv-minzdravom-rossii/
16. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. С.В. Петрова и Н.Т. Райхлина. Казань: Титул, 2004. 451 с. [Guidelines for the immunohistochemical diagnosis of human tumors. Ed. S.V. Petrov and N.T. Raikhlina. Kazan': Titul, 2004. 451 p. (In Russ.)].
17. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry. Churchill Livingstone: Philadelphia, 2002, 641 p.
18. Самкович Е.В., Панова И.Е. Возможности идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи. *Офтальмология.* 2020;17(2):172–180. [Samkovich E.V., Panova I.E. Possibilities of identification of vasculature of choroidal melanoma Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2020;17(2):172–180 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ ГНЦ РФ — «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор, кафедра офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-3175-9592

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации»
ул. Академика Опарина, 4, Москва, 117997, Российская Федерация
Анурова Ольга Александровна
кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения № 3 (онкопатология)

ГБУ «Детская городская поликлиника № 15» Департамента здравоохранения г. Москвы
Верещагина Марина Владимировна
кандидат медицинских наук, врач
Коптевский бульвар, 18, корп. 1, Москва, 125239, Российская Федерация

ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница»
Ованесян Владимир Эдуардович
заведующий отделением офтальмологии
Жукова гора, 19, Егорьевск, Московская область, 140304, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of FMBA of Russia
Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia
Likhvantseva Vera G.
MD, Professor, Department of Ophthalmology
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-3175-9592

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov
Anurova Olga A.
PhD, pathologist of the pathology department No. 3 (oncopathology)
Academician Oparin str., 4, Moscow, 117997, Russian Federation

Children's City Polyclinic No. 15
Vereshchagina Marina V.
PhD, doctor
Koptev ave., 18/1, Moscow, 125239, Russian Federation

Yegoryev Central District Hospital
Ovanesian Vladimir E.
head of the of Ophthalmology Department
Zhukova mountain, 19, Yegoryevsk Moscow Region, 140304, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-503-507

поступила 30.05.21
was received 30.05.21

Экспертная (врачебная) оценка основных жалоб пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома






И.Г. Овечкин[1] Е.И. Ковригина[2] О.Г. Лексунов[2] М.Е. Коновалов[1]

[1] Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

[2] Офтальмологический центр Карелии
наб. Варкауса, 1б, Петрозаводск, 185031, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):503–507**

Цель — проведение экспертной (врачебной) оценки основных жалоб пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома (КЗС). **Методы.** В рамках предварительного этапа работы было выполнено (по стандартной разработанной методике) индивидуальное собеседование со 100 пациентами в возрасте 24–36 лет, профессиональная повседневная деятельность которых (не менее 2 лет) характеризовалась как зрительно-напряженный труд, связанный с электронными системами отображения информации (не менее 4 часов в день) и с достаточно высоким уровнем ответственности за конечный результат. В процессе основного этапа исследования были разработаны специальные анкеты, в которых выявленные жалобы были трансформированы в вопросы. Задачей эксперта-офтальмолога было оценить актуальность каждого из вопросов с позиции степени влияния на качество жизни пациента. При этом оценку выполняли по 10-балльной шкале, в которой 0 баллов — вопрос не актуален; 10 баллов — вопрос очень актуален. В исследовании приняли участие 96 офтальмологов в возрасте 41,3 ± 1,6 года (диапазон возраста от 32 до 62 лет), имеющих стаж профессиональной деятельности в среднем 17,3 ± 1,4 года (в диапазоне от 6 до 37 лет). **Результаты.** Установлены более выраженные «глазные» проявления КЗС (средний балл — 8,0 ± 0,2, диапазон от 5,0 до 9,4 балла, наиболее высокие оценки по 8 жалобам — от 8,6 до 9,4 балла) по сравнению со «зрительными» (средний балл — 6,5 ± 0,2, диапазон от 4,1 до 8,8 балла, наиболее высокие оценки по 5 жалобам — от 7,8 до 8,8 балла). Установлен достаточно высокий уровень практической значимости «профессиональных» субъективных проявлений КЗС. **Заключение.** Полученные данные могут явиться базовыми в рамках перспективной разработки анкеты по оценке качества жизни пациентов с явлениями КЗС, так как применение экспертной (врачебной) оценки выявленных жалоб с позиции изменений субъективного статуса существенно повышает уровень достоверности, надежности, а также содержательной и конструктивной валидности методики оценки качества жизни.

Ключевые слова: компьютерный зрительный синдром, зрительно-напряженный труд, качество жизни

Для цитирования: Овечкин И.Г., Ковригина Е.И., Лексунов О.Г., Коновалов М.Е. Экспертная (врачебная) оценка основных жалоб пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома. *Офтальмология.* 2021;18(3):503–507. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-503-507

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

Конфликт интересов отсутствует

Expert (Medical) Assessment of the Main Patients Complaints with Computer Visual Syndrome

I.G. Ovechkin[1], E.I. Kovrigina[2], O.G. Leksunov[2], M.E. Konovalov[1]

[1] Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

[2] Ophthalmological Center of Karelia
Varkausa emb., 1B, Republic of Karelia, Petrozavodsk, 185031, Russian Federation

CC BY 4.0

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):503–507

The purpose is to conduct an expert (medical) assessment of the main complaints of patients with symptoms of computer visual syndrome (CVS). **Methods:** as part of the preliminary stage of work, an individual interview was performed (according to the standard developed methodology) with 100 patients aged 24–36 years, whose professional daily activity (at least 2 years) was characterized as visually-intense work associated with electronic systems displaying information (at least 4 hours a day) and with a fairly high level of responsibility for the final result. During the main stage of the study, a special questionnaire was developed, in which the identified complaints were transformed into questions. The task of the expert — ophthalmologist was to assess the relevance of each of the questions in terms of the severity of the impact on the "quality of life" of the patient. In this case, the assessment was carried out on a 10-point scale, where 0 points — the question is not relevant; 10 points — the question is very relevant. The study involved 96 ophthalmologists aged 41.3 ± 1.6 years (age range from 32 to 62 years) with an average of 17.3 ± 1.4 years of professional experience (range from 6 to 37 years). **Results:** more pronounced "ocular" manifestations of the CVS were established (mean score — 8.0 ± 0.2, range from 5.0 to 9.4 points, the highest scores for 8 complaints from 8.6 to 9.4 points) compared with "visual" (average score — 6.5 ± 0.2, range from 4.1 to 8.8 points, the highest scores for 5 complaints from 7.8 to 8.8 points). A sufficiently high level of practical significance of "professional" subjective manifestations of the CVS has been established. **Conclusion.** The obtained data can be basic in the framework of the prospective development of a questionnaire for assessing the "quality of life" of patients with CVS symptoms, since the use of an expert (medical) assessment of identified complaints from the position of the severity of a change in subjective status significantly increases the level of reliability, reliability, as well as meaningful and constructive validity methods of assessing the "quality of life".

Keywords: computer visual syndrome, visual-intensive work, quality of life

For citation: Ovechkin I.G., Kovrigina E.I., Leksunov O.G., Konovalov M.E. Expert (Medical) Assessment of the Main Patients Complaints with Computer Visual Syndrome. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3):503–507. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-503-507

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

There is no conflict of interests

В современных условиях промышленного производства ведущим функциональным нарушением зрительной системы у пациентов зрительно-напряженного труда является компьютерный зрительный синдром (КЗС). Данный термин был сформулирован в конце прошлого века Всемирной организацией здравоохранения в виде «профессиональной офтальмопатии, связанной с длительным наблюдением экрана персонального компьютера», в также Американской ассоциацией оптометристов в виде «комплекса отрицательных проявлений зрительного утомления, связанного с работой пользователя на персональном компьютере» [1–3]. Субъективная симптоматика КЗС по данным литературы достаточно разнообразна и включает в себя в первую очередь «глазные» (жжение в глазах, чувство «песка» под веками и др.) и «зрительные» (затуманивание зрения, замедленная фокусировка и др.) проявления. Наряду с этим накопленный опыт диспансерного наблюдения за пациентами — профессиональными пользователями компьютерной техники указывает на возникновение альтернативных субъективных проявлений КЗС, связанных с возникновением «соматических» (головная боль, болевые ощущения в области шеи), «профессиональных» (желание остановить нагрузку, сделать перерыв и др.) и «медико-психологических» (чувство тревоги, раздражения после работы за компьютером и др.) жалоб [4–7]. Проведенный анализ литературы свидетельствует лишь об отдельных исследованиях, рассматривающих весь комплекс возможных субъективных проявлений КЗС [8, 9]. Однако в данных работах практически отсутствует экспертная (врачебная) оценка предъявляемых пациентом жалоб с позиции степени изменений субъективного статуса.

Цель работы — проведение экспертной (врачебной) оценки основных жалоб пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках предварительного этапа работы нами было выполнено (по стандартной разработанной методике) индивидуальное собеседование со 100 пациентами в возрасте 24–36 лет, профессиональная повседневная деятельность которых (не менее 2 лет) характеризовалась как зрительно-напряженный труд, связанный с электронными системами отображения информации (не менее 4 часов в день) и с достаточно высоким уровнем ответственности за конечный результат. Все пациенты предъявляли характерные для КЗС жалобы, свидетельствующие о стадии субкомпенсации или декомпенсации астенопии (в соответствии с рекомендациями «Экспертного совета по аккомодации и рефракции» (ЭСАР) [10]). По результатам первого этапа были выявлены в общей сложности 44 жалобы, классифицированные как «зрительные», «глазные», «соматические», «профессиональные» и «медико-психологические».

В процессе основного этапа исследования были разработаны специальные анкеты, в которых выявленные жалобы были трансформированы в вопросы. Задачей эксперта-офтальмолога было оценить актуальность каждого из вопросов с позиции степени влияния на качество жизни пациента. При этом оценку выполняли по 10-балльной шкале, в которой 0 баллов — вопрос не актуален; 10 баллов — вопрос очень актуален. В исследовании приняло участие 96 офтальмологов в возрасте 41,3 ± 1,6 года (диапазон возраста от 32 до 62 лет), имеющих стаж профессиональной деятельности в среднем 17,3 ± 1,4 года (в диапазоне от 6 до 37 лет). Основная

профессиональная деятельность экспертов была связана с поликлиническим приемом (48 человек), хирургией (24 человека) или оптометрией (24 человека). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием прикладной компьютерной программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США) на основе применения стандартных параметрических методов оценки среднего и ошибки среднего показателя ($M \pm m$), а также критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенной экспертной оценки представлены в таблицах 1–3. При этом вопросы представлены в зависимости от средней экспертной оценки (от максимальной до минимальной).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные в таблицах 1–3 данные свидетельствуют об определенных закономерностях субъективного

Таблица 1. Экспертная оценка «глазных» проявлений КЗС ($M \pm m$, баллы, $n = 96$)

Table 1. Expert assessment of "eye" computer visual syndrome manifestations ($M \pm m$, points, $n = 96$)

№ по значимости / No. by importance	Содержание вопроса / Question	Экспертная оценка / Expert assessment
1.	Ощущаете ли Вы сухость глаз? / Do you feel dry eyes?	9,4 ± 0,4
2.	Возникает ли у Вас чувство инородного тела, песка, зуда в глазу? / Do you have a foreign body feeling, sand, itching in the eye?	9,2 ± 0,4
3.	Возникает ли у Вас чувство рези или жжения в глазу? / Do you have a painful or burning sensation in your eye?	9,0 ± 0,4
4.	Возникает ли у Вас чувство «затуманивания» зрения? / Do you have «blurred» vision feeling?	8,9 ± 0,3
5.	Возникает ли у Вас покраснение глазных яблок? / Do you have eyeballs redness?	8,8 ± 0,3
6.	Возникает ли у Вас чувство «усталости» зрения? / Do you have «tired» of sight?	8,7 ± 0,3
7.	Отмечаете ли Вы повышенное слезотечение? / Do you have increased lacrimation?	8,6 ± 0,4
8.	Ощущаете ли Вы чувство дискомфорта в глазах? / Do you feel discomfort in your eyes?	8,6 ± 0,4
9.	Возникает ли у Вас «пелена» перед глазами? / Do you have a mist before your eyes?	8,2 ± 0,5
10.	Возникает ли у Вас чувство «тяжести» в глазах, на веках? / Do you have «heaviness» in the eyes, on the eyelids?	8,1 ± 0,5
11.	Отмечаете ли Вы желание моргать чаще? / Do you feel the urge to blink more often?	8,0 ± 0,5
12.	Возникают ли у Вас болевые ощущения в глазах, висках, в области глазниц? / Do you experience pain in the eyes, temples, orbital area?	7,5 ± 0,5
13.	Возникают ли у Вас болевые ощущения при движении глаз? / Do you have pain when your eyes move?	6,7 ± 0,5
14.	Отмечаете ли Вы желание поморгать с усилием? / Do you notice a desire to blink with effort?	6,7 ± 0,5
15.	Ощущаете ли Вы напряжение мышц глаза? / Do you feel the tension in the eye muscles?	6,6 ± 0,3
16.	Бывают ли у вас подергивания глаз во время работы? / Do you have eye twitching while working?	5,0 ± 0,4

Таблица 2. Экспертная оценка «зрительных» проявлений КЗС ($M \pm m$, баллы, $n = 96$)

Table 2. Expert assessment of "visual" manifestations of the visual syndrome manifestations ($M \pm m$, points, $n = 96$)

№ по значимости / No. by importance	Содержание вопроса / Question	Экспертная оценка / Expert assessment
1.	Отмечаете ли Вы потерю четкости изображения на компьютере к концу рабочего дня? / Do you notice a loss of image clarity on your computer by the end of the working day?	8,8 ± 0,4
2.	Возникают ли у Вас трудности в перефокусировке с ближних предметов на дальние и обратно? / Do you have difficulty refocusing from near objects to distant ones and back?	8,3 ± 0,3
3.	Отмечаете ли Вы потерю фокуса изображения, желание придвинуться или отодвинуться от монитора? / Do you notice a loss of focus in the image, a desire to move in or out of the monitor	8,0 ± 0,5
4.	Отмечаете ли Вы изменение остроты зрения (флюктуации) в течение рабочего дня? / Do you notice a change in visual acuity (fluctuations) during the working day?	7,9 ± 0,3
5.	Отмечаете ли Вы повышенную чувствительность к яркости на экране компьютера? / Do you notice an increased sensitivity to brightness on your computer screen?	7,8 ± 0,4
6.	Испытываете ли Вы двоение изображения? / Are you experiencing ghosting?	6,7 ± 0,5
7.	Возникает ли у вас чувство, что слова или буквы на экране перемещаются, прыгают, плавают? / Do you get the feeling that words or letters on the screen are moving, jumping, floating?	5,9 ± 0,4
8.	Отмечаете ли Вы повышенную чувствительность к бликам на экране монитора? / Do you notice an increased sensitivity to glare on the monitor screen?	5,6 ± 0,4
9.	Отмечаете ли Вы дополнительные ореолы вокруг источника света или светящихся предметов? / Do you notice additional "halos" around the light source or luminous objects?	5,3 ± 0,3
10.	Возникает ли у Вас чувство потемнения в глазах? / Do you have a darkening feeling in your eyes?	5,1 ± 0,4
11.	Отмечаете ли Вы эффект уменьшения или увеличения размеров изображения предметов (букв) перед глазом? / Do you notice the decreasing or increasing of the objects (letters) image size in front of the eye?	4,3 ± 0,5
12.	Отмечаете ли Вы нарушение цветовосприятия на экране компьютера? / Do you notice color vision disturbances on the computer screen?	4,1 ± 0,5

Таблица 3. Экспертная оценка «соматических», «профессиональных» и «медико-психологических» проявлений КЗС ($M \pm m$, баллы, $n = 96$)

Table 3. Expert assessment of "somatic", "professional" and "medico-psychological" manifestations of visual syndrome manifestations ($M \pm m$, points, $n = 96$)

№ по значимости / No. by importance	Содержание вопроса / Question	Экспертная оценка / Expert assessment
«СОМАТИЧЕСКИЕ» / "SOMATIC"		
1.	Возникает ли у Вас головная боль при работе за компьютером? / Do you have a headache while working at the computer?	7,4 ± 0,5
2.	Испытываете ли Вы болевые ощущения в шее и спине во время зрительных нагрузок? / Do you have pain in the neck and back during visual activity?	6,8 ± 0,5
«ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ» / "PROFESSIONAL"		
1.	Теряете ли вы зрительную концентрацию во время работы? / Do you lose visual concentration while working?	7,5 ± 0,5
2.	Испытываете ли Вы желание остановить нагрузку, сделать перерыв? / Do you feel like stopping the load, taking a break?	7,4 ± 0,5
3.	Ощущаете ли Вы, что из-за зрительного утомления не можете закончить запланированный объем работы, так как возникает сонливость и глаза «сами закрываются»? / Do you feel that due to visual fatigue you cannot complete the planned amount of work, as drowsiness arises and your eyes "close themselves"?	7,1 ± 0,5
4.	Испытываете ли Вы затруднения в зрительной ориентировке в пространстве в процессе работы за компьютером? / Do you experience difficulties in visual orientation in space while working at a computer?	6,5 ± 0,5
5.	Возникает ли у вас необходимость перечитывать одну и ту же строку в тексте? / Do you need to reread the same line in the text?	5,1 ± 0,4
«МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ» / "MEDICAL-PSYCHOLOGICAL"		
1.	Возникают ли у Вас опасения, что Ваше зрение может ухудшиться? / Do you have concerns that your vision may deteriorate?	6,4 ± 0,3
2.	Возникает ли у Вас сниженное настроение, чувство беспокойства, тревоги по поводу Вашего зрения в связи с работой за компьютером? / Do you have a low mood, anxiety, anxiety about your vision in connection with working at a computer?	6,3 ± 0,4
3.	Считаете ли Вы, что Ваше зрение после работы за компьютером мешает проводить досуг так, как Вам этого хотелось бы? / Do you think that your eyesight after working at the computer interferes with spending your leisure time the way you would like it?	6,2 ± 0,5
4.	Испытываете ли Вы вне работы затруднения, связанные со зрением после работы за компьютером? / Do you have difficulty seeing outside of work after working at the computer?	6,2 ± 0,5
5.	Испытываете ли Вы трудности с засыпанием после зрительных нагрузок за компьютером? / Do you have difficulty falling asleep after eye strain at the computer?	6,2 ± 0,5
6.	Возникает ли у Вас чувство неудовлетворенности результатами своей зрительной работы в целом? / Do you have difficulty falling asleep after eye strain at the computer?	6,1 ± 0,4
7.	Ограничиваете ли Вы себя в Вашей повседневной жизни из-за зрительных проблем при работе за компьютером? / Do you limit yourself in your daily life due to visual problems while working at the computer?	6,0 ± 0,4
8.	Испытываете ли Вы чувство тревоги, так как не успеваете выполнить объем работы из-за проблем со зрением? / Do you feel anxious about not having time to complete the volume of work due to vision problems?	5,7 ± 0,3
9.	Бывают ли у Вас случаи нарушения узнавания знакомых людей после работы за компьютером? / Do you have any cases of violation of recognition of familiar people after working at the computer?	5,5 ± 0,4

статуса пациента при наличии КЗС с позиции экспертной (врачебной) оценки. В частности, установлены более выраженные «глазные» проявления КЗС (средний балл — 8,0 ± 0,2, диапазон от 5,0 до 9,4 балла, наиболее высокие оценки по 8 жалобам — от 8,6 до 9,4 балла) по сравнению со «зрительными» (средний балл — 6,5 ± 0,2, диапазон от 4,1 до 8,8 балла, наиболее высокие оценки по 5 жалобам — от 7,8 до 8,8 балла), что в целом согласуется с данными литературы с позиции частоты возникновения у пациента зрительно-напряженного труда «глазных» и «зрительных» субъективных проявлений [11, 12]. Средняя оценка по «соматическим» проявлениям составляла достаточно высокую величину (7,1 балла), что, несмотря на малое число оцениваемых жалоб, свидетельствует о целесообразности апробированного в литературе мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с явлениями КЗС [14]. Установлен достаточно высокий уровень практической значимости «профессиональных» субъективных проявлений КЗС, что отражает взаимосвязь функциональных нарушений зрительной системы с уровнем зрительной работоспособности [14, 15]. Применительно к «медико-психологическим» субъективным проявлениям представляется закономерным практически сходный и достаточно высокий уровень оценки по всем жалобам, что подтверждает возникновение у пациента с явлениями КЗС функциональных нарушений медико-психологического статуса в виде расстройств психологической адаптации [16, 17].

Необходимо подчеркнуть, что в практическом плане полученные данные могут являться базовыми в рамках перспективной разработки анкеты по оценке «качества жизни» (КЖ) пациентов с явлениями КЗС. К настоящему моменту в данном направлении апробирован ряд опросников, основой которых являются выявленные у пациента зрительно-напряженного труда характерные жалобы, оцениваемые по стандартной балльной шкале [8, 9]. В соответствии с накопленным опытом применение экспертной (врачебной) оценки выявленных жалоб с позиции степени изменения субъективного статуса существенно повышает уровень достоверности, надежности, а также содержательной и конструктивной валидности методики оценки КЖ [18–20].

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Овечкин И.Г. — научное редактирование;
Ковригина Е.И. — набор и анализ литературного материала;
Лексунов О.Г. — набор и анализ литературного материала;
Коновалов М.Е. — научное редактирование.

Контактная информация: Овечкин Игорь Геннадьевич doctoro@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rosenfield M. Computer Vision Syndrome: A Review of Ocular Causes and Potential Treatments. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2011 Sep;31(5):502–515. DOI: 10.1111/j.1475-1313.2011.00834.x
2. Sawaya R.T., Meski N.T. Asthenopia Among University Students: The Eye of the Digital Generation. *Family Med Prim Care.* 2020;25(8):3921–3932. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_340_20
3. Dessie A., Adan F., Nega A. Computer Vision Syndrome and Associated Factors among Computer Users in Debre Tabor Town, Northwest Ethiopia. *J Environ Public Health.* 2018;9(16):1–8. DOI: 10.1155/2018/4107590
4. Jaiswal S., Asper L., Long J., Lee A., Harrison K., Golebiowski B. Ocular and Visual Discomfort Associated With Smartphones, Tablets and Computers: What We Do and Do Not Know. *Clin Exp Optom.* 2019 Sep;102(5):463–477. DOI: 10.1111/cxo.12851
5. Ranasinghe P., Wathurapatha W.S, Perera Y.S, Lamabadusuriya D.A. Computer Vision Syndrome Among Computer Office Workers in a Developing Country: An Evaluation of Prevalence and Risk Factors. *BMC Res Notes.* 2016 Mar 9;9:150. DOI: 10.1186/s13104-016-1962-1
6. Hayes JR, Sheedy JE, Stelmack JA & Heaney CA. Computer use, symptoms, and quality of life. *Optom Vis Sci.* 2007;84:738–744. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31812f7546
7. Сидоренко Е.И., Маркова Е.Ю., Матвеев А.В. Компьютерный зрительный синдром. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2009;2:31–33. [Sidorenko E.I., Markova E.Yu., Matveev A.V. Computer vision syndrome. *Russian Pediatric Ophthalmology = Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2009;2:31–33 (In Russ.)].
8. Коротких С.А., Никифорова А.А. Исследование надежности и валидности анкеты количественной оценки астенопических жалоб компьютерного зрительного синдрома. *Современная оптометрия.* 2017;8:18–22. [Korotkikh S.A., Nikiforov A.A. Investigation of the reliability and validity of the questionnaire for the quantitative assessment of asthenopic complaints of computer visual syndrome. Modern optometry = *Sovremennaya optometriya.* 2017;8:18–22 (In Russ.)].
9. González-Pérez M., Susi R., Antona B., Barrio A., González E. The Computer-Vision Symptom Scale (CVSS17): development and initial validation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Jun 17;55(7):4504–4511. DOI: 10.1167/iovs.13-13818
10. Проскурина О.В. Актуальная классификация астенопии: клинические формы и стадии. *Российский офтальмологический журнал.* 2016;4:69–73. [Proskurina O.V. Current classification of asthenopia: clinical forms and stages. Russian Ophthalmological Journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2016;4:69–73 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-69-73
11. Ефимова Е.Л., Бржеский В.В., Александрова А.С. Характеристика зрительных расстройств при использовании электронных учебников и возможности их коррекции. *Российский офтальмологический журнал.* 2015;2:27–33. [Efimova E.L., Brzheskiy V.V., Alexandrova A.S. Characteristics of visual disorders when using electronic textbooks and the possibility of their correction. Russian Ophthalmological Journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2015;2:27–33 (In Russ.)].
12. Махова М.В., Страхов В.В. Взаимосвязь аккомодографических и субъективных диагностических критериев различных нарушений аккомодации. *Российский офтальмологический журнал.* 2019;12(3):13–19. [Makhova M.V., Strakhov V.V. Interaction of accommodative and subjective diagnostic criteria of accommodation disorders. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2019;12(3):13–19 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-13-19
13. Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Емельянов Г.А., Миронов А.В. Мультидисциплинарный подход к коррекции аккомодационно-рефракционных нарушений у пациентов зрительно-напряженного труда. *Офтальмология.* 2015;12(2):68–73. [Ovechkin I.G., Yudin V.E., Emelyanov G.A., Mironov A.V. A multidisciplinary approach to the correction of accommodative refractive disorders in visually strenuous labor patients. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2015;12(2):68–73 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2015-2-68-73
14. Shrestha G.S., Mohamed F.N., Shah D.N. Visual problems among video display terminal (VDT) users in Nepal. *Journal of Optometry.* 2011;4(2):56–62.
15. Iqbal M., Said O., Ibrahim O., Soliman A. Visual Sequelae of Computer Vision Syndrome: A Cross-Sectional Case-Control Study. *J Ophthalmol.* 2021;Apr 2:6630286. DOI: 10.1155/2021/6630286
16. Емельянов Г.А. Основные закономерности возникновения зрительного утомления у человека-оператора зрительно-напряженного труда без патологии органа зрения в современных условиях профессиональной деятельности. *Военно-медицинский журнал.* 2013;134(1):58–60. [Emelyanov G.A. The main regularities of the occurrence of visual fatigue in a human operator of visually-intense work without pathology of the organ of vision in modern conditions of professional activity. Military Medical Journal = *Voenno-medicinskiy zhurnal.* 2013;134(1):58–60 (In Russ.)].
17. Шакула А.В., Емельянов Г.А. Оценка состояния аккомодации и «качества жизни» у пациентов зрительно-напряженного труда с расстройствами психологической адаптации. *Вестник восстановительной медицины.* 2013;4:52–56. [Shakula A.V., Emelyanov G.A. Assessment of the state of accommodation and "quality of life" in visually-intense labor patients with psychological adjustment disorders. Journal of restorative medicine and rehabilitation = *Vestnik vosstanovitel'noy medicine* 2013;4:52-56 (In Russ.)].
18. Овечкин И.Г., Малышев А.В., Карапетов Г.Ю. Методические основы разработки методики оценки качества жизни у пациентов с различными видами витреоретинальной патологии. *Офтальмология.* 2015;12(4):75–79. [Ovechkin I.G., Malyshev A.V., Karapetov G.Yu. Methodological foundations for the development of a methodology for assessing the quality of life in patients with various types of vitreoretinal pathology. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2015;12(4):75–79 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2016-4-265-272
19. Xue W.W., Zou H.D. Rasch analysis of the Chinese Version of the Low Vision Quality of Life Questionnaire. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2019 Aug 11;55(8):582–588. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.08.007
20. Новик А.А., Ионова Т.И. Методологические стандарты разработки новых инструментов оценки симптомов в клинической медицине. *Вестник межнационального центра исследования качества жизни.* 2010;15–16:6–11. [Novik, A.A. Ionov T.I. Methodological standards for the development of new symptom assessment tools in clinical medicine. Bulletin of the multinational center of the quality of life research = *Vestnik mezhnacional'nogo centra issledovaniya kachestva zhizni.* 2010;15–16:6–11 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Овечкин Игорь Геннадьевич
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

Офтальмологический центр Карелии
Ковригина Екатерина Игоревна
врач-офтальмолог
наб. Варкауса, 1б, Петрозаводск, 185031, Российская Федерация

Офтальмологический центр Карелии
Лексунов Олег Геннадьевич
кандидат медицинских наук, заведующий офтальмологическим отделением, генеральный директор
наб. Варкауса, 1б, Петрозаводск, 185031, Российская Федерация

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Коновалов Михаил Егорович
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Academy of Postgraduate Education FSBI FNCC FMBA of Russia
Ovechkin Igor G.
MD, Professor, Professor of the Ophthalmology Department
Volokolamskoe highway 91, Moscow, 125371, Russian Federation

Ophthalmological Center of Karelia
Kovrigina Ekaterina I.
ophthalmologist
Varkausa emb., 1B, Petrozavodsk, 185031, Russian Federation

Ophthalmological Center of Karelia
Leksunov Oleg G.
PhD, head of the Ophthalmology Department, general director
Varkausa emb., 1B, Petrozavodsk, 185031, Russian Federation

Academy of Postgraduate Education FSBI FNCC FMBA of Russia
Konovalov Mikhail E.
MD, Professor, Professor of the Department of Ophthalmology
Volokolamskoe highway 91, Moscow, 125371, Russian Federation

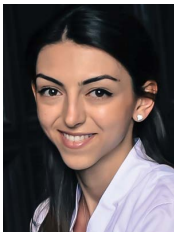
ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-508-517

поступила 26.04.21
was received 26.04.21

Морфогенез ретинобластомы при локальном введении цитостатиков


С.В. Саакян[1]


И.П. Хорошилова-Маслова[1]


С.С. Тадевосян[1]


А.Ю. Цыганков[1]


Г.П. Захарова[1]


О.А. Иванова[1]


О.Г. Пантелеева[1]


А.А. Жаруа[2]

[1] ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):508–517**

Цель: определение характера резорбции опухоли и возможных осложнений, связанных с ретинотоксическим действием мелфалана и карбоплатина при локальной химиотерапии. **Материал и методы.** Морфологически было изучено 19 энуклеированных глаз с ретинобластомой от 19 пациентов, получавших комбинированную химиотерапию, включая системную и локальную, в различных дозах, обеспечивающую органосохранное лечение. Энуклеированные глаза фиксировали в 10 % формалине, проводили рутинную обработку для гистологического исследования. **Результаты.** Выявлены существенные изменения в опухолевой ткани в виде резорбции узлов ретинобластомы, замещения ее фиброзной тканью, разрастания глии и образования петрификатов. Полную резорбцию опухоли выявили в 3 из 19 глаз, частичную — в 13 глазах. В 3 глазах признаков резорбции не отмечено. Определена инвазия опухоли в хориоидею (n = 5), в передний отдел глаза (n = 3), в зрительный нерв до линии отсечения (n = 3). Формирование ретробульбарного очага опухоли имело место в одном случае. Наряду с положительным эффектом в виде уменьшения размеров опухоли и площади поражения у пациентов возникли осложнения ретинотоксического характера в виде геморрагических изменений, связанных с очаговым некрозом центральных сосудов сетчатки (n = 4) при интраартериальном введении мелфалана. При интравитреальном введении выявили деструктивные изменения ретинального пигментного эпителия (РПЭ; n = 10), связанные с накоплением мелфалана в РПЭ, приводящие к атрофическим процессам в сетчатке. Развитие патологических процессов в виде вторичной глаукомы, выраженного фиброза и отслойки сетчатки, несмотря на полную резорбцию опухоли, приводило не только к потере зрения, но и препятствовало визуализации глазного дна и обосновало необходимость энуклеации в 3 случаях. В остальных случаях энуклеация проведена по причине продолженного роста опухоли (n = 16) или отрицательной динамики на фоне лечения (n = 3). **Заключение.** Исследование подтвердило эффективность локальной химиотерапии при ретинобластоме. Однако клиническая картина и данные патогистологического исследования удаленных глаз наряду с резорбцией опухоли выявили и подтвердили наличие интраокулярных осложнений в результате токсического эффекта препаратов, а также присутствие активной ткани опухоли в разной степени лечебного патоморфоза, что можно объяснить резистентностью РБ к этим препаратам. Таким образом, необходим дальнейший поиск препаратов, разрушающих опухоль и минимизирующих ретинотоксический эффект.

Ключевые слова: ретинобластома, морфогенез, интраартериальная химиотерапия, интравитреальная химиотерапия, системная химиотерапия

Для цитирования: Саакян С.В., Хорошилова-Маслова И.П., Тадевосян С.С., Цыганков А.Ю., Захарова Г.П., Иванова О.А., Пантелеева О.Г., Жаруа А.А. Морфогенез ретинобластомы при локальном введении цитостатиков. *Офтальмология.* 2021;18(3):508–517. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-508-517

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Retinoblastoma Morphology after Local Chemotherapy

S.V. Saakyan[1], I.P. Khoroshilova-Maslova[1], S.S. Tadevosyan[1], A.Yu. Tsygankov[1], G.P. Zakharova[1], O.A. Ivanova[1], O.G. Panteleeva[1], A.A. Zharua[2]

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

[2] Eye Clinic of Dr. Belikova
Budennogo ave., 26/2, Moscow, 105118, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):508–517**

Purpose. Determine the nature of tumor regression and possible complications associated with the retinotoxic effect of melphalan and carboplatin with local chemotherapy. **Methods.** A histological analysis of 19 enucleated eyes from 19 patients with retinoblastoma was performed after combined organ-preserving treatment, including systemic chemotherapy and local chemotherapy in various doses. The enucleated eyes were fixed in 10 % formalin and processed routinely for histological examination. **Results.** Significant changes in the tumor tissue such as tumor regression associated with the destruction of the tumor tissue and its replacement with fibrous tissue, glia proliferation, and the formation of petrificates were revealed. Complete regression of the tumor was detected in 3 out of 19 eyes, partial in 13 eyes. There were no signs of regression in 3 eyes. Tumor invasion into the choroid was found in 5 cases, into the anterior sector — in 3 cases, into the optic nerve — in 3 cases. The retrobulbar tumor was presented in 1 case. Retinotoxic complications revealed. Hemorrhagic changes associated with focal necrosis of the central retinal vessels (n = 4), destructive changes in retinal pigment epithelium (RPE; n = 10) associated with the accumulation of melphalan in RPE leading to atrophic processes in the retina. Complications in the form of secondary glaucoma, severe fibrosis and retinal detachment, despite the complete resorption of the tumor, led not only to loss of vision, but also hindered visualization of the fundus and substantiated the need for enucleation in 3 cases. In other cases, enucleation was performed due to continued tumor growth (n = 16) or progression during treatment (n = 3). **Conclusions.** Retinoblastoma can be controlled with local chemotherapy. However, clinical and morphological examinations of enucleated eyes revealed and confirmed, along with tumor resorption, intraocular complications as a result of the toxic effect of the drugs and the presence of active tumor tissue to varying degrees of therapeutic pathomorphism, which can be explained by the resistance of RB to these drugs. Thus, a further search is needed for drugs that destroy the tumor and minimize the retinotoxic effect.

Keywords: retinoblastoma, morphology, intraarterial chemotherapy, intravitreal chemotherapy, systemic chemotherapy

For citation: Saakyan S.V., Khoroshilova-Maslova I.P., Tadevosyan S.S., Tsygankov A.Yu., Zakharova G.P., Ivanova O.A., Panteleeva O.G., Zharua A.A. Retinoblastoma Morphology after Local Chemotherapy. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):508–517. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-508-517

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

За последние 20 лет лечение ретинобластомы — наиболее злокачественной опухоли сетчатки у детей — значительно изменилось.

Главным направлением стало не только сохранение жизни ребенка и глазного яблока как органа, но и попытка сохранения остаточного зрительного потенциала. Метод системной неоадъювантной химиотерапии (СХТ), внедренный в конце XX века и успешно применяемый при лечении солидных опухолей, обладая рядом побочных действий в виде различных осложнений соматического характера, показал свою неэффективность при наличии эндофитного характера роста (отсевов в стекловидное тело) и резистентных формах опухоли. В связи с этим в последнюю декаду с целью повышения концентрации химиопрепарата внутри глаза, профилактики нежелательных эффектов, связанных с системным введением химиотерапевтического агента и улучшения эффективности лечения, начали использовать локальное введение цитостатиков в виде интраартериальной (СИАХТ) и интравитреальной химиотерапии (ИВХТ) [1, 2].

В настоящее время имеется большое количество клинических исследований [3–6], свидетельствующих о резком расширении показаний к органосохранному лечению в связи с эффективностью этих методик, несмотря на развитие определенных витреоретинальных осложнений, возникающих на фоне локального лечения. Однако сведения относительно морфологически подтвержденных изменений ретинобластомы и развивающихся осложнений при локальном воздействии химиопрепаратов у человека весьма ограничены.

Цель: определение характера резорбции опухоли и возможных осложнений, связанных с ретинотоксическим действием мелфалана и карбоплатина, при локальной химиотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования были 19 энуклеированных глаз от 19 пациентов с диагностированной ретинобластомой (11 девочек и 8 мальчиков) после комбинированного органосохранного лечения, включающего СХТ в сочетании с локальной химиотерапией (СИАХТ и/или ИВХТ). В 13 случаях отмечали монокулярную форму, в 6 — бинокулярную. Средний возраст детей на момент начала лечения составил 8,95 ± 2,10 месяца.

До начала проведения локальной химиотерапии группа В по классификации ABC [7] выявлена в 2 случаях, группа C — в 3, D — в 10, E — в 4. СИАХТ проведено 13 детям, ИВХТ — 1 ребенку, СИАХТ в сочетании

с ИВХТ — 5 детям. Энуклеация выполнена через 26,5 ± 14,7 мес. после начала лечения.

Энуклеированные глаза фиксировали в 10 % формалине, проводили по спиртам, заливали в парафин, препараты окрашивали гематоксилин-эозином. Гистологическое исследование проводили путем световой микроскопии. При патоморфологическом изучении микропрепаратов во всех 19 случаях верифицирована ретинобластома.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel 2010 и статистической программы Statistica 10 (Statsoft, США). Проведен расчет среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического значения (m). Для сравнения частот встречаемости признака использовали точный критерий Фишера. Различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$, доверительный интервал 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2011 по 2017 год после попытки органосохраняющего лечения, включающего применение локальной химиотерапии, удалено 30 глаз. Из них в исследование вошло 19 глаз. Ретроспективный анализ позволил выявить ряд причин, приведших к энуклеации. В 3 случаях клинически наряду с положительным эффектом у пациентов, получивших локальную химиотерапию, в виде уменьшения размеров опухоли, площади диссеминации, возникали такие осложнения, как вторичная глаукома, выраженный фиброз, отслойка сетчатки, которые приводили не только к потере зрения, но и, препятствуя визуализации глазного дна, обосновывали необходимость энуклеации. В остальных случаях энуклеация выполнена по причине продолженного роста опухоли (n = 16) или отрицательной динамики на фоне лечения (n = 3).

Анализ проведенного гистологического исследования позволил выявить существенные изменения в опухолевой ткани в виде резорбции опухолевых узлов, связанной с разрушением ткани опухоли и замещением ее фиброзной тканью, разрастанием глии, образованием петрификатов.

В 3 из 19 глаз выявили полную резорбцию опухоли в виде замещения ее рубцовой тканью (n = 2; рис. 1) или формирования многочисленных узелковых структур из глиальных пролифератов в воронкообразно отслоенной сетчатке (n = 1; рис. 2A–C). Вместе с тем имели место осложнения, связанные с токсическим действием препарата и методом его введения. В полости стекловидного тела отмечали гемофтальм (рис. 1) и очаги фиброза с новообразованными сосудами в результате организации кровоизлияний (рис. 2D). Геморрагии развились по причине некротических изменений в стенках сосудов (рис. 3A), что, возможно, связано с интраартериальным введением препарата. Во всех трех случаях наблюдали деструктивные изменения РПЭ, диссоциацию клеток РПЭ и их миграцию в атрофичную сетчатку с оголением мембраны Бруха (рис. 2E, 3B). Подобное осложнение связано с тропностью мелфалана при интравитреальном введении к пигментным тканям и накоплением мелфалана в них, что приводит к нарушению метаболизма клеток РПЭ, их деструкции и атрофии сетчатки.

Активная ткань опухоли выявлена в 16 глазах, из них в 13 отмечена частичная резорбция опухоли, в 3 глазах признаков резорбции не найдено. Инвазия опухоли в хориоидею отмечена в 5 случаях, в передний отдел глаза — в 3, в зрительный нерв до линии отсечения — в 3. Формирование ретробульбарного очага опухоли определено в 1 случае.

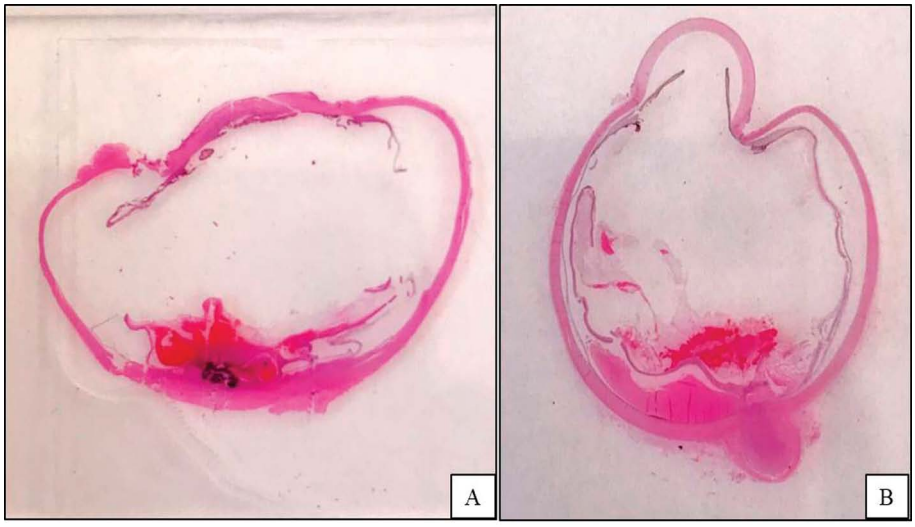


Рис. 1. A, B — полная регрессия опухоли на фоне лечения. Окраска гематоксилин-эозином, общий вид

Fig. 1. A, B — complete tumor regression during treatment. Hematoxylin-eosin staining, general view

Частичная резорбция, выявленная в 13 случаях, характеризовалась признаками разрушения опухоли с выраженными явлениями апоптоза опухолевых клеток, формированием многочисленных петрификатов, окруженных полями фиброза (рис. 4B). Процесс резорбции опухоли являлся незавершенным, поскольку найдены очаги активного разрастания опухолевых клеток в ткани сетчатки (рис. 4C) и/или среди фиброза (рис. 5). В отдельных случаях опухолевая ткань, состоявшая из мелких клеток, формировала многочисленные узелки в сетчатке, между которыми структура сетчатки была сохранной (рис. 6). Отмечено прорастание опухолевых клеток в хориоидею (рис. 7).

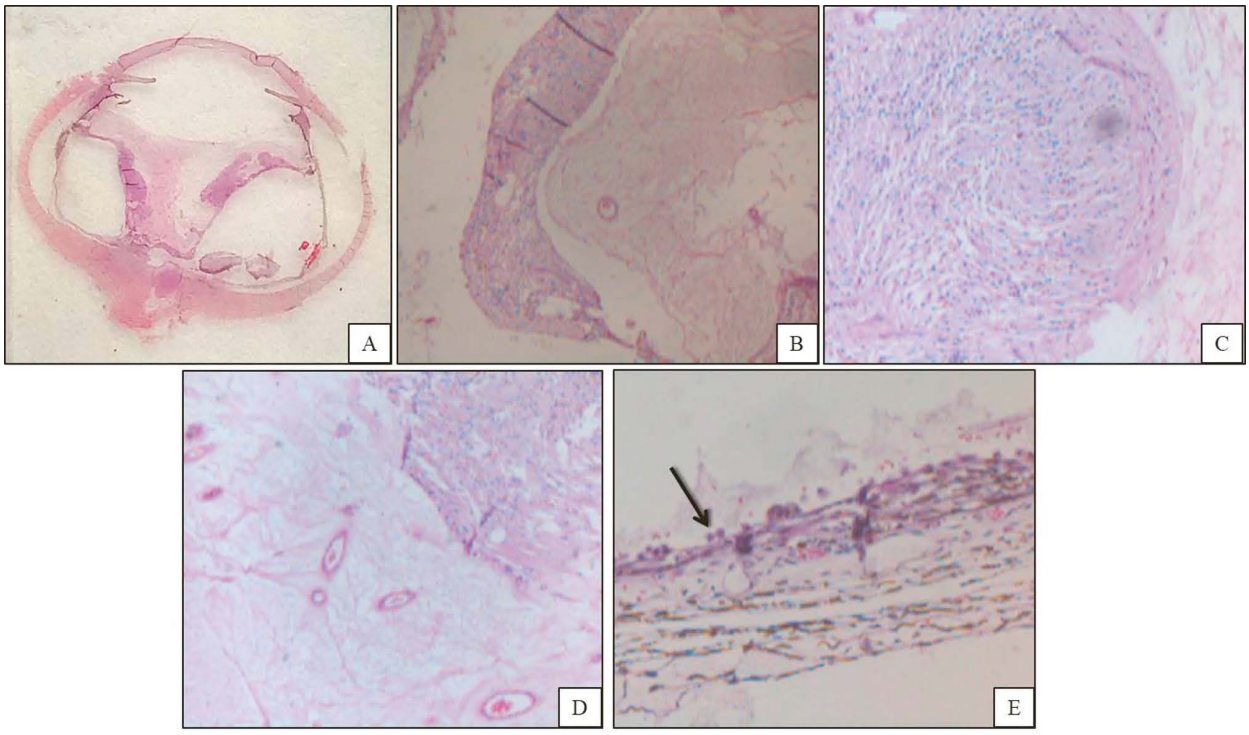


Рис. 2. A — многочисленные узлы из глиальных пролифератов в воронкообразно отслоенной сетчатке; B — цепочка узелков из глиальных пролифератов, заместивших опухолевые узелки, между узелками — участки атрофичной сетчатки; C — структура глиального узелка, представляющего пролиферат из веретеновидных отростчатых клеток глии; D — очаги фиброза с новообразованными сосудами в полости стекловидного тела в результате организации кровоизлияний; E — выраженная деструкция РПЭ

Fig. 2. A — numerous nodes from glial proliferates in the detached retina; B — nodules from glial proliferates that replace tumor nodules, between nodules — areas of atrophic retina; C is the glial node; D — fibrosis with newly formed vessels in the vitreous cavity because of hemorrhage; E — RPE destruction

Следует отметить, что у 4 пациентов активная комбинированная терапия способствовала развитию клинически положительной динамики с резорбцией опухолевых узлов (рис. 8A). Однако после перенесенного инфекционного заболевания с высокой температурой возникла активация опухолевого роста с появлением новообразованных опухолевых узлов (рис. 8B). У одного пациента при этом отмечали значительную деструкцию РПЭ (рис. 9A) и выявили отсевы в перихориоидальное пространство (рис. 9B). Данные случаи расценивали как активный опухолевой рост в связи с подавлением иммунитета, вызванным острым инфекционным заболеванием. Такая активность опухолевого роста на фоне большого объема проведенного комбинированного химиотерапевтического лечения делала бесперспективным дальнейшее органосохранное лечение, повышала риски метастазирования и обосновывала необходимость удаления пораженного глаза.

В других 3 глазах не выявили признаков резорбции опухоли (рис. 10). При морфологическом исследовании отмечено, что почти вся сетчатка замещена опухолевой тканью. Обширный опухолевой узел заполнял 1/3 объема глазного яблока, характеризовался диффузным ростом и состоял из многочисленных псевдорозеток, свидетельствующих о недифференцированной ретинобластоме. Отмечали прорастание опухоли в передний отдел глаза,

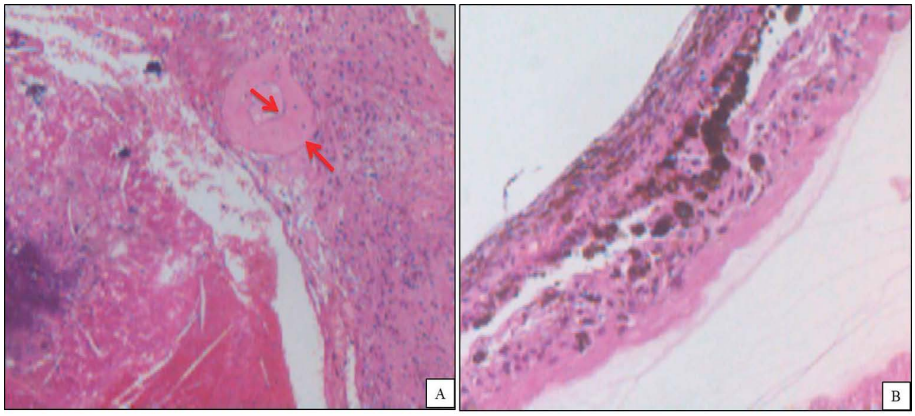


Рис. 3. A — некротические изменения в стенках сосудов; B — значительная деструкция РПЭ. Окраска гематоксилин-эозином, ×20

Fig. 3. A — vascular wall necrosis; B — significant destruction of RPE. Hematoxylin-eosin stain, ×20

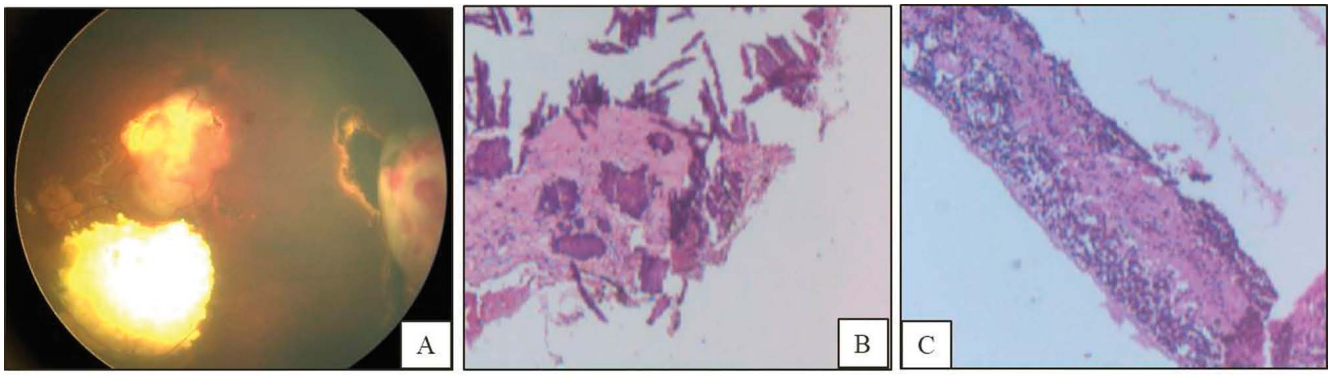


Рис. 4. A — фотография глазного дна: активный рост на фоне лечения; B — многочисленные петрификаты, окруженные полями фиброза; C — активный рост опухоли в ткани сетчатки

Fig. 4. A — viable tumor tissue during treatment; B — numerous petrificates surrounded by fibrosis; C — active tumor growth in retinal tissue

хориоидею и в зрительный нерв до линии отсечения. В одном случае выявлено прорастание по эмиссариям с формированием ретробульбарной ткани (рис. 10A). Такой агрессивный рост, возможно, обусловлен рефрактерностью к химиопрепаратам.

Помимо лечебного патоморфоза, необходимо отметить роль пути введения цитостатика в развитии токсических реакций. Среди пациентов, получавших ИВХТ с/без СИАХТ, деструкция РПЭ, приводящая к атрофическим изменениям сетчатки, наблюдалась значимо чаще (n = 6), чем у пациентов, которым проводили только СИАХТ (n = 4; p = 0,01). Геморрагические осложнения вследствие некроза сосудистой стенки имеют тенденцию развиваться после интраартериального введения препаратов, но не после ИВХТ. Однако при оценке ассоциаций между риском развития гемофтальма и путем локального введения препарата достоверных взаимосвязей не выявлено (p > 0,05), возможно,

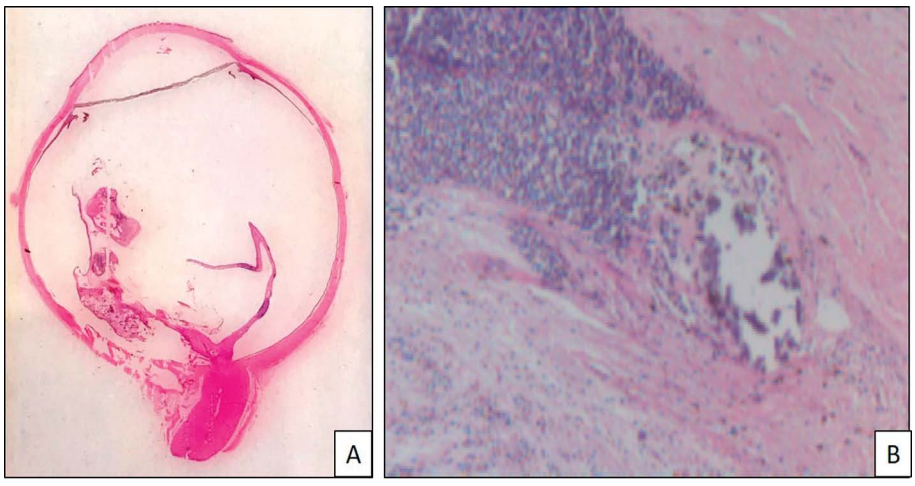


Рис. 5. A — небольшая резорбция опухолевой ткани с кальцификатами и фиброзом; B — очаги активного разрастания опухолевых клеток среди фиброза

Fig. 5. A — partial regression of the tumor with calcifications and fibrosis; B — foci of active growth of tumor cells among fibrosis

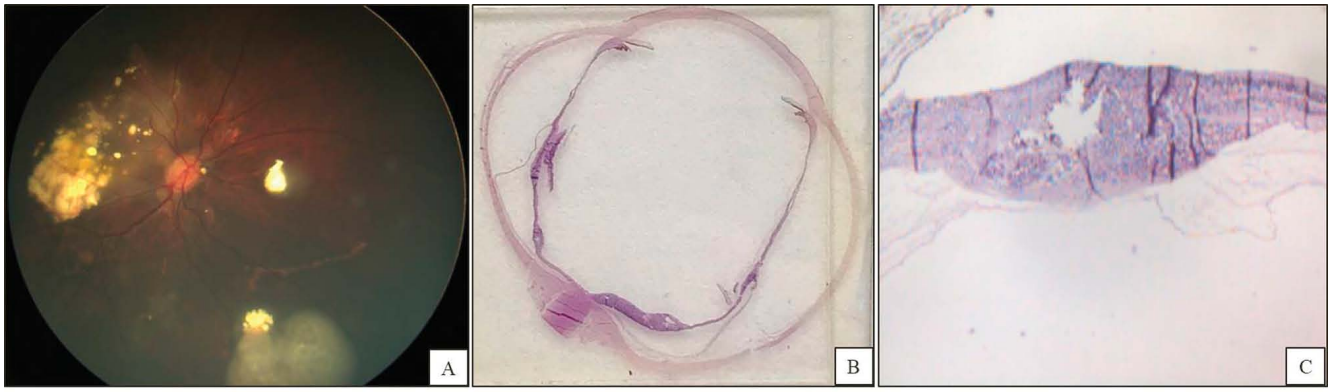


Рис. 6. A — фотография глазного дна: продолженный рост опухоли; B — узел опухоли состоит из мелких клеток, ×20; C — общий вид. Многочисленные узелки в сетчатке, между которыми структура сетчатки сохранна

Fig. 6. A — continued tumor growth; B — the tumor node consists of small cells, ×20; C — general view. Numerous tumor nodules in the retina, between which the retinal structure is preserved

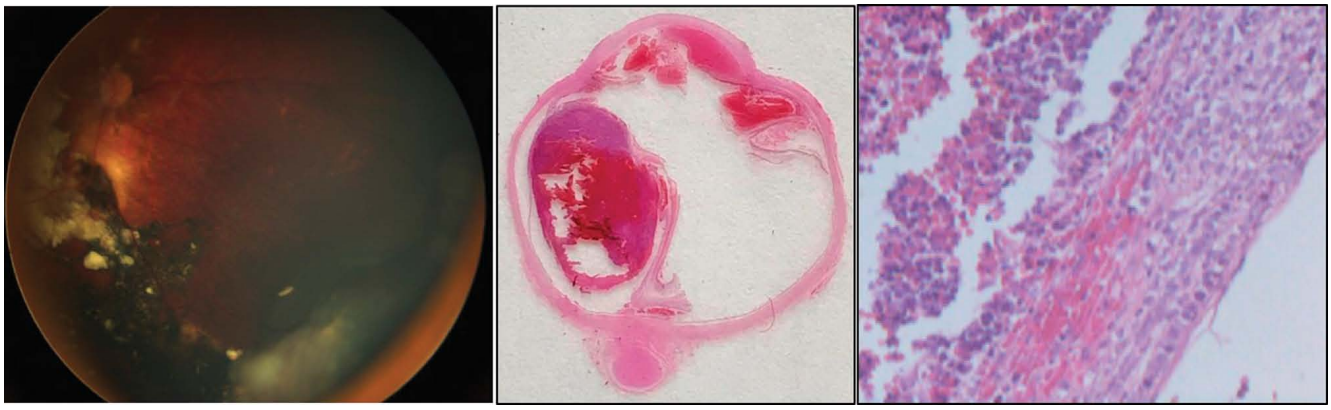


Рис. 7. Узел опухоли, заполняет ½ объема глазного яблока. В структуре узла, наряду с некрозом, петрификатом, кровоизлияниями — активный рост опухолевых клеток и прорастание их в хориоидею

Fig. 7. A tumor node fills ½ of the volume of the eye. Node structure: necrosis, petrificates, hemorrhages, viable tumor cells and invasion of the choroid

из-за небольшого количества наблюдений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ретинобластома — злокачественная внутриглазная опухоль, поражающая сетчатку и развивающаяся в детском возрасте, которая характеризуется агрессивным течением, степень которого зависит от многих сопутствующих причин, а эффективность — от использования комбинации различных методов лечения.

Попытки локального органосохранного лечения начали предприниматься во второй половине XX века. В 1962 году L.A. Ericson, B.H. Rosengren впервые описали использование ИВХТ при ретинобластоме, но случаи экстраокулярного распространения опухоли ограничили использование этого метода лечения на многие годы [8]. Позднее были применены различные противоопухолевые лекарственные препараты, в том числе хлорметин, циклофосфамид, мелфалан и метотрексат [9, 10]. После модификации метода в 2012 году интравитреальное введение мелфалана стало эффективным методом лечения ретинобластомы с витреальными отсевами с общим допустимым профилем безопасности [2, 11, 12].

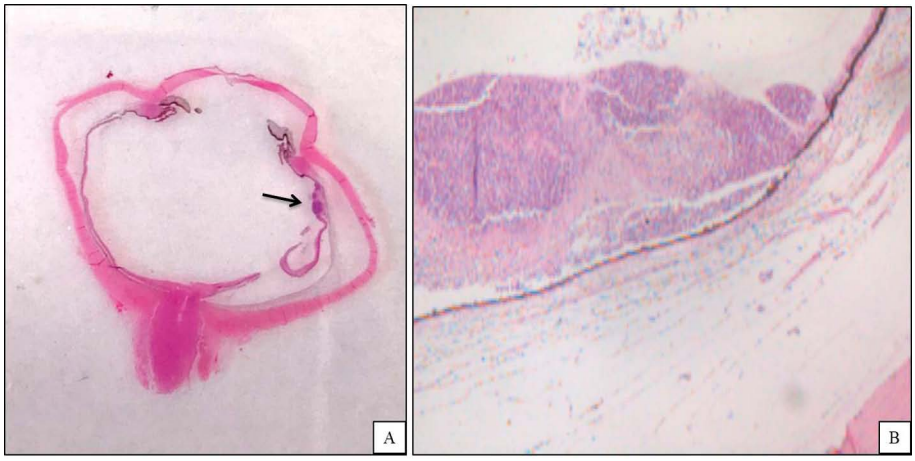


Рис. 8. A, B — мелкие новообразованные опухолевые узлы на периферии сетчатки после перенесенного инфекционного заболевания с высокой температурой

Fig. 8. A, B — small newly formed tumor nodes on the periphery of the retina after a high-temperature infection

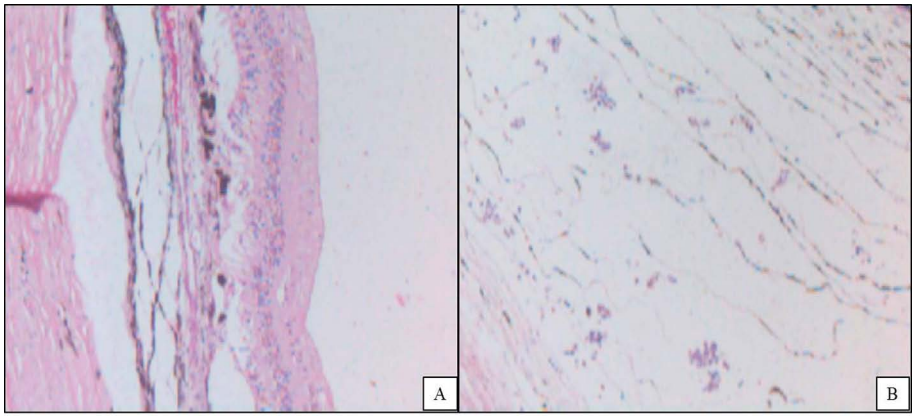


Рис. 9. A — значительная деструкция РПЭ, ×20; B — отсевы в перихориоидальное пространство, ×40. Окраска гематоксилин-эозином

Fig. 9. A — significant destruction of RPE, ×20; B — tumor cells in the perichorioid space, ×40. Hematoxylin eosin stain

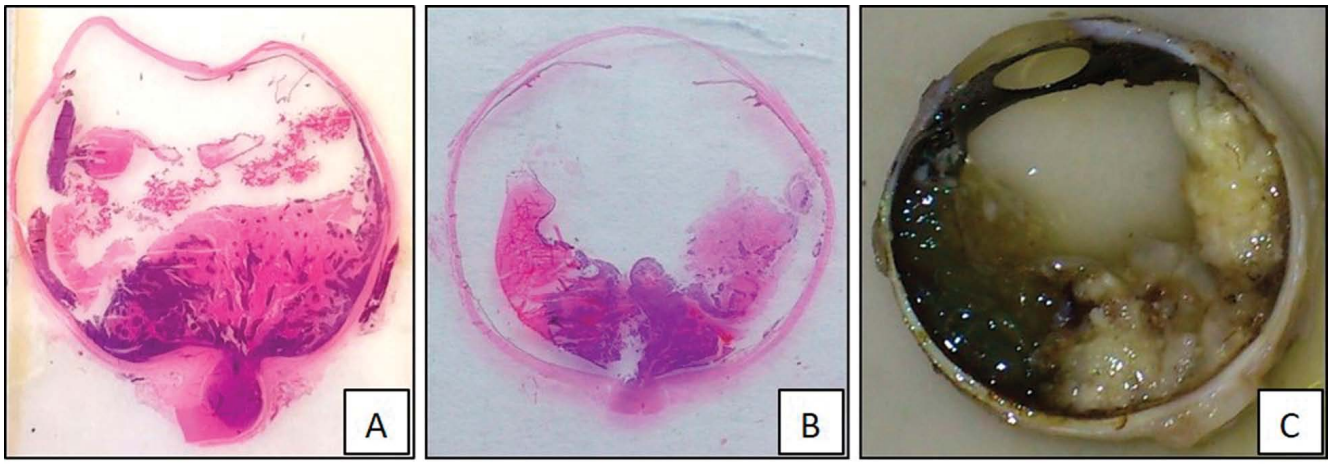


Рис. 10. Обширный опухолевой узел выполняет 1/3 объема глазного яблока. Прорастание опухоли в переднюю камеру, цилиарное тело, хориоидею, в ствол зрительного нерва

Fig. 10. An extensive tumor node performs 1/3 of the volume of the eye. Tumor invasion into the anterior chamber, ciliary body, choroid, into the optic nerve

F. Ghassemi и C. Shields оценивали эффективность ИВХТ у 12 пациентов с рефрактерными и рецидивными отсевами РБ в стекловидном теле после СХТ и СИАХТ. ИВХТ низкими дозами мелфалана (8–10 мкг) давала недостаточный терапевтический эффект и минимальные осложнения. При увеличении дозы до 30–50 мкг отмечали отличный терапевтический эффект, однако введение мелфалана в дозе 50 мкг приводило к гипотонии и субатрофии глаза [13]. J.H. Francis и соавт. продемонстрировали, что еженедельные инъекции мелфалана в дозах выше 30 мкг приводили к дозозависимому уменьшению показателей электроретинограммы у детей в клиническом исследовании и у кроликов в эксперименте [11]. F. Ghassemi и F.A. Amoli описали ишемический некроз сетчатки и сосудистой оболочки, тяжелый глиоз, фтизис глазного яблока и вторичную неоваскуляризацию при патогистологическом исследовании энуклеированных глаз после интравитреального введения 50 мкг мелфалана [14].

По данным других авторов, тяжелая токсическая реакция после интравитреальной инъекции мелфалана встречается редко. Так, S.J. Smith и соавт., проанализировав результаты 1287 интравитреальных инъекций мелфалана у 295 пациентов, только у 17 пациентов, которым ввели 30 мкг препарата, обнаружили выраженные побочные эффекты, включая атрофию радужки, хориоретинальную атрофию, кровоизлияние в стекловидное тело и отслоение сетчатки [15]. H.A. Aziz и соавт. в статье описали 2 случая острой геморрагической ретинопатии, приводящей к диффузной хориоретинальной атрофии после интравитреального введения мелфалана в дозе 25–30 мкг [16].

И.П. Хорошилова-Маслова и Н.Л. Лепарская, изучив морфологические изменения сетчатки при интравитреальном введении мелфалана в эксперименте на кроликах, выявили их дозозависимый характер; минимальной ретинотоксичностью характеризуются концентрации препарата 0,0075 и 0,005 мг [17].

С.В. Саакян и соавт. в своей работе описали признаки хориоретинопатии и макулопатии у пациентов с ретинобластомой, выявленные с помощью метода спектральной оптической когерентной томографии с режимом enchanced depth imaging [18], которые развивались на фоне интравитреального введения средних доз (16–20 мкг) мелфалана. К таким признакам относятся эпиретинальные мембраны, мелкоточечные гиперрефлективные фокусы во внутренних слоях сетчатки, деструктивные изменения РПЭ. К морфологически подтвержденным признакам влияния мелфалана можно отнести диссоциацию клеток РПЭ, их миграцию в атрофическую сетчатку с оголением мембраны Бруха [18], которые были описаны в настоящей работе.

Метод интраартериальной химиотерапии был предложен A. Kaneko в 1987 г. [19]. Однако практическое значение метод получил после модификации, экспериментальных и клинических исследований, проведенных профессором D. Abramson., в 2008 г. С тех пор СИАХТ стал всемирно признанным методом, направленным на разрушение больших и резистентных опухолей.

По данным литературы, морфологически всего изучено 36 энуклеированных глаз после проведения СИАХТ [20–23]. Основными показаниями для энуклеации были отсутствие реакции на лечение и/или прогрессирование опухоли, тяжелые сосудистые осложнения и общая экссудативная отслойка сетчатки с амаврозом. Из 36 глаз в общей сумме полную резорбцию опухоли выявили в трети случаев (n = 12), в остальных случаях — активную ткань. Инвазия в зрительный нерв выявлена в 16 случаях (из них до линии отсечения — в 7 глазах), в хориоидею — в 10 случаях, в передний отдел глаза — в 4 глазах [20–23]. Наши исследования, начатые в 2011 году совместно с НМИЦ нейрохирургии им.

Бурденко и модифицированные с целью введения мелфалана в коллатеральную сосудистую сеть, полностью подтвердили лечебную эффективность СИАХТ, позволив значительно расширить показания для органосохранного лечения. Были разработаны четкие показания и противопоказания для его применения. В настоящее исследование были включены только глаза, которые подверглись тщательному функциональному, а затем и морфологическому анализу. По нашим данным, в 3 из 19 глаз (15 % случаев) выявили полную резорбцию опухоли, что в два раза меньше, чем по данным литературы [20–23]. Активная ткань опухоли определена в 16 глазах, в 3 из них отмечен частичный ответ на проводимое лечение, в 3 глазах признаков регресса не найдено. Инвазия опухоли в хориоидею отмечена в 5 случаях, в передний отдел глаза — в 3 случаях, в зрительный нерв до линии отсечения — в 3 случаях. Формирование ретробульбарного очага опухоли выявлено в 1 случае. Такой агрессивный рост и тенденция к диссеминации опухоли по глазному дну, возможно, были обусловлены обширностью поражения и резистентностью к химиопрепаратам.

При проведении СИАХТ доза мелфалана варьировала от 3 до 7,5 мг, карбоплатин использовали в дозе 30–50 мг, в трех случаях, помимо мелфалана, вводили топотекан в дозировке 1 мг.

Некоторые авторы акцентировали внимание не только на лечебном патоморфозе опухоли и на гистологическом риске метастазирования, но и на токсическом эффекте препарата при СИАХТ [20, 21]. R.C. Eagle и соавт. обнаружили гистопатологические признаки ишемической атрофии наружной сетчатки и сосудистой оболочки в 4 глазах [20]. E.M. Biewald и соавт. выявили окклюзию центральной артерии сетчатки в 3 глазах, тяжелый васкулит — в 3 других, ишемическую атрофию наружной сетчатки и хориоидальную ишемию — в 7 глазах, в 1 из них развилась тяжелая пролиферативная ретинопатия [21]. A.B. Daniels и соавт. оценили токсичное действие мелфалана/карбоплатина/топотекана при СИАХТ в эксперименте на кроликах [24]. В контрольной группе с физиологическим раствором и в группе кроликов, которым вводили мелфалан в стандартной дозе (0,4 мг/кг), сосудистые/микрососудистые нарушения не наблюдали. Тем не менее при введении высоких доз препарата (0,8 мг/кг) отмечали тяжелое повреждение микрососудов и окклюзию артериол [24].

По нашим данным геморрагические изменения, связанные с сосудистой патологией — очаговым некрозом центральных сосудов сетчатки и перитуморальное увеличение калибра сосудов сетчатки, отмечали при интраартериальном введении мелфалана [18]. Наряду с этим как при СИАХТ, так и ИВХТ были выявлены как геморрагические, так и деструктивные изменения ретинального пигментного эпителия, связанные с накоплением мелфалана в РПЭ, а также атрофические процессы в сетчатке.

Ранее проведенный анализ мфЭРГ до и после СИАХТ позволил выявить интересный факт, показывающий, что на фоне определенного угнетения функции сетчатки наблюдалось улучшение функции центральной сетчатки в результате лечения, сопровождающееся возрастанием плотности Р1 мф-ЭРГ, которое было более выраженным при далеко зашедшей форме ретинобластомы по сравнению с резистентной формой [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты, основанные на анализе морфологических изменений структур глаза, подтвердили, что локальная химиотерапия эффективна при ретинобластоме и приводит к разрушению опухоли. Однако при патогистологическом исследовании удаленных глаз наряду с резорбцией опухоли выявлены интраокулярные осложнения в результате токсического эффекта препарата и активная ткань опухоли. В многочисленных работах, посвященных органосохранному лечению ретинобластомы с локальным введением цитостатиков, показан дозозависимый эффект мелфалана, особенно при ИВХТ [11, 13–17]. Выявлены признаки токсического влияния препарата на структуру глаза, характерные для СИАХТ и ИВХТ, причем при их сочетанном использовании токсический эффект усиливался. Для СИАХТ более характерны сосудистые поражения, а для ИВХТ — дезорганизация сетчатки и особенно РПЭ.

Случаи, при которых не отмечен лечебный патоморфоз, следует относить к резистентным формам ретинобластомы. В России в настоящее время нами уже получены клеточные культуры РБ *in vitro* [26] и разработаны экспериментальные модели на животных [27, 28]. Необходимы дальнейшие исследования по поиску и определению чувствительности РБ к различным новым химиопрепаратам, которые будут обладать большей эффективностью в плане разрушения опухоли и меньшим токсическим эффектом на структуры глаза.

При выборе тактики ведения больного необходимо строго учитывать показания к выбору метода лечения, соблюдать дозировку и режимы введения препарата.

Нарушение протоколов химиотерапии, как локальной, так и системной, не позволяет достигнуть положительного результата лечения в виде полной резорбции ретинобластомы и может привести к резистентности опухоли, развитию непреодолимых осложнений, которые не только не позволят сохранить глаз, но и повысят риск метастазирования.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Саакян С.В. — написание текста, научное редактирование;
Хорошилова-Маслова И.П. — обработка материала, написание текста, научное редактирование;
Тадевосян С.С. — набор материала, обработка материала, статистический анализ, написание текста;
Цыганков А.Ю. — техническое редактирование; оформление библиографии;
Захарова Г.П. — обработка материала;
Иванова О.А. — набор материала; техническое редактирование;
Пантелеева О.Г. — набор материала, научное редактирование;
Жаруа А.А. — набор материала, статистический анализ, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kaneko A., Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol.* 2003;33(12):601–607.
2. Munier F.L., Gaillard M.C., Balmer A., Soliman S., Podilsky G., Moulin A.P., Beck-Popovic M. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(8):1078–1083. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301450
3. Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Яровой А.А., Саакян С.В., Летягин И.А., Матинян Н.В., Кукушкин А.В., Мартынов Л.А., Погребняков И.В., Иванова О.А., Серов Ю.А., Яровая В.А., Глеков И.В., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. *Онкопедиатрия.* 2018;5(1):51–69. [Ushakova T.L., Trofimov I.A., Gorovtsova O.V., Yarovoi A.A., Saakyan S.V., Letyagin I.A., Matinyan N.V., Kukushkin A.V., Martynov L.A., Pogrebnyakov I.V., Ivanova O.A., Serov Yu.A., Yarovaya V.A., Glekov I.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I., Polyakov V.G. A New Era of Organ-Preserving Treatment in Pediatric Intraocular Retinoblastoma in Russia: A Multicenter Cohort Study. Oncopediatrics = *Onkopediatriya*. 2018;5(1):51–69 (In Russ.)]. DOI: 10.15690/onco.v5i1.1866
4. Shields C.L., Lally S.E., Leahey A.M. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2014;25(5):374–385. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000091
5. Shields C.L., Manjandavida F.P., Lally S.E. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1453–1460. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.01.026
6. Долгушин Б.И., Ушакова Т.Л., Погребняков И.В., Трофимов И.А., Кукушкин А.В., Виршке Э.Р., Горовцова О.В., Серов Ю.А., Яровой А.А., Саакян С.В., Поляков В.Г. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой. *Забайкальский медицинский вестник.* 2018;1:7–24. [Dolgushin B.I., Ushakova T.L., Pogrebnyakov I.V., Trofimov I.A., Kukushkin A.V., Virshke E.R., Gorovtsova O.V., Serov Yu.A., Yarovoi A.A., Saakyan S.V., Polyakov V.G. The role of selective intraaterial and intravitreal chemotherapy in organ-preserving treatment of the children with an intraocular retinoblastoma. Trans-Baikal Medical Bulletin = *Zabaikal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2018;1:7–24 (In Russ.)].
7. Linn Murphree A. Intraocular Retinoblastoma: the Case for a New Group Classification. *Ophthalmology Clinics of North America.* 2005;18(1):41–53. DOI: 10.1016/j.ohc.2004.11.003
8. Ericson L.A., Rosengren B.H. Present therapeutic resources in retinoblastoma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1961;39:569–576. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1961.tb00269.x
9. Kaneko A., Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol.* 2003;33(12):601–607.
10. Kivelä T., Eskelin S., Paloheimo M. Intravitreal methotrexate for retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1689–1689.e1–6. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.02.005
11. Francis J.H., Schaiquevich P., Buitrago E., Del Sole M.J., Zapata G., Croxatto J.O., Marr B.P., Brodie S.E., Berra A., Chantada G.L., Abramson D.H. Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: a preclinical and clinical study. *Ophthalmology.* 2014;121:1810–1817. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.03.028
12. Munier F.L. Classification and management of seeds in retinoblastoma. Ellsworth Lecture Ghent August 24th 2013. *Ophthalmic Genet.* 2014;35:193–207. DOI: 10.3109/13816810.2014.973045
13. Ghassemi F., Shields C.L. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(10):1268–1271. DOI: 10.1001/archophthalmol.2012.1983
14. Ghassemi F., Amoli F.A. Pathological findings in enucleated eyes after intravitreal melphalan injection. *Int Ophthalmol.* 2014;34:533–540. DOI: 10.1007/s10792-013-9851-2
15. Smith S.J., Smith B.D., Mohney B.G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(3):292–297. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885
16. Aziz H.A., Kim J.W., Munier F.L., Berry J.L. Acute Hemorrhagic Retinopathy following Intravitreal Melphalan Injection for Retinoblastoma: A Report of Two Cases and Technical Modifications to Enhance the Prevention of Retinal Toxicity. *Ocular Oncology and Pathology.* 2016;3(1):34–40. DOI: 10.1159/000448718
17. Хорошилова-Маслова И.П., Лепарская Н.Л. Изменения сетчатки при интравитреальном введении антипролиферативного препарата Мелфалан в различных концентрациях (экспериментально-морфологическое исследование). *Российский офтальмологический журнал.* 2018;11(1):36–40. [Khoroshilova-Maslova I.P., Leparskaya N.L. Retinal changes after intravitreal injections of various concentrations of antiproliferative medication Melphalan: an experimental and morphological study. Russian Ophthalmological Journal = *Rossiiskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2018;11(1):36–40 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-1-36-40
18. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Поляков В.Г., Ушакова Т.Л., Исмаилова Д.М. Макулопатия и хориоретинопатия у детей с ретинобластомой на фоне химиотерапии: клинико-морфометрические исследования. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2018;13(4):167–175. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Polyakov V.G., Ushakova T.L., Ismailova D.M. Maculopathy and chorioretinopathy in children with retinoblastoma during chemotherapy: clinical and morphometric studies. Russian pediatric ophthalmology = *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2018;13(4):167–175 (In Russ.)].
19. Inomata M., Kaneko A. Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. *Jpn J Cancer Res.* 1987;78(8):858–868.
20. Eagle R.C., Shields C.L., Bianciotto C., Jabbour P., Shields J.A. Histopathologic Observations After Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(11):1416–1421. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.223
21. Biewald E.M., Bornfeld N., Metz K.A. Histopathology of retinoblastoma eyes enucleated after intra-arterial chemotherapy. *Br J Ophthalmol* 2020 Aug;104(8):1171–1175.
22. Vajzovic L.M., Murray T.G., Aziz-Sultan M.A. Clinicopathologic review of enucleated eyes after intra-arterial chemotherapy with melphalan for advanced retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(12):1619–1623. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.296
23. Abramson D.H., Dunkel I.J., Brodie S.E., Kim J.W., Gobin Y.P. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology.* 2008;115(8):1398–1404. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.12.014
24. Daniels, A.B., Froehler, M.T., Nunnally A.H. Rabbit Model of Intra-Arterial Chemotherapy Toxicity Demonstrates Retinopathy and Vasculopathy Related to Drug and Dose, Not Procedure or Approach. *Investigative Opthalmology & Visual Science.* 2019;60(4):954–964. DOI: 10.1167/iovs.18-25346
25. Зуева М.В., Цапенко И.В., Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Жаруа А.А., Орловская Л.С. Вызванные потенциалы сетчатки и зрительной коры у детей с далекозашедшей и резистентной ретинобластомой на фоне неоадъювантной полихимиотерапии и после суперселективной внутриартериальной химиотерапии. *Вестник офтальмологии.* 2014;5:22–29. [Zueva M.V., Tsapenko I.V., Saakyan S.V., Panteleeva O.G., Zharua A.A., Orlovskaya L.S. Evoked potentials of the retina and visual cortex in children with advanced and resistant retinoblastoma after neoadjuvant chemotherapy and superselective intra-arterial chemotherapy. Annales of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2014;5:22–29 (In Russ.)].
26. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Моисеева Н.И., Карамышева А.Ф., Жильцова М.Г., Тадевосян С.С. Создание клеточных культур ретинобластомы и оценка их лекарственной устойчивости. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2018;165(1):148–153. [Saakyan S.V., Tsygankov A.Y., Moiseeva N.I., Karamysheva A.F., Zhil'tsova M.G., Tadevosyan S.S. Retinoblastoma Cell Culturing and Evaluation of Their Drug Resistance. Experimental Biology and Medicine = *Byulleten' ehksperimental'noy biologii i mediciny.* 2018;165(1):148–153 (In Russ.)]. DOI: 10.1007/s10517-018-4117-7
27. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Хорошилова-Маслова И.П., Моисеева Н.И., Карамышева А.Ф., Жильцова М.Г., Амирян А.Г., Тадевосян С.С. Разработка модели внутриглазной ретинобластомы *in vivo*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2020;169(3):387–390. [Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Khoroshilova-Maslova I.P., Moiseeva N.I., Karamysheva A.F., Zhil'tsova M.G., Amiryan A.G., Tadevosyan S.S. Development of intraocular retinoblastoma *in vivo* model. Experimental Biology and Medicine = *Byulleten' ehksperimental'noy biologii i mediciny.* 2020;169(3):387–390 (In Russ.)].
28. Ушакова Т.Л., Долгополов И.С., Соколова З.А., Чкадуа Г.З., Титов Н.С., Букреев Ю.М., Серов Ю.А., Горовцова О.В., Булетов Д.А., Козлов Н.А., Поляков В.Г. Экспериментальная модель иммунотерапии ретинобластомы. Российский биотерапевтический журнал. 2019;18(4):57–64. [Ushakova T.L., Dolgopolov I.S., Sokolova Z.A., Chkadua G.Z., Titov N.S., Bukreev Y.M., Serov Y.A., Gorovtsova O.V., Buletov D.A., Kozlov N.A., Polyakov V.G. Experimental immunotherapy model of retinoblastoma. *Russian* Journal of Biotherapy = *Rossiiskiy bioterapevticheskiy zhurnal.* 2019;18(4):57–64 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-57-64

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Саакян Светлана Ваговна
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Saakyan Svetlana V.
MD, Professor, head of ocular oncology and radiology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Хорошилова-Маслова Инна Петровна
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела патологической анатомии и гистологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Khoroshilova-Maslova Inna P.
MD, Professor, head of Pathological anatomy and histology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Тадевосян Сюзанна Сережаевна
аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Tadevosyan Syuzanna S.
postgraduate at Ocular oncology and radiology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Цыганков Александр Юрьевич
кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Tsygankov Alexander Yu.
PhD, researcher at Ocular oncology and radiology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Захарова Галина Петровна
кандидат медицинских наук, заведующая клиникой, врач-патанатом отдела патологической анатомии и гистологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zakharova Galina P.
PhD, head of the Clinic, pathologist, Department of pathological anatomy and histology
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Иванова Ольга Андреевна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Ivanova Ol'ga A.
PhD, ophthalmologist of Ocular oncology and radiology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Пантелеева Ольга Геннадьевна
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Panteleeva Ol'ga G.
MD, senior researcher at Ocular oncology and radiology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Глазная клиника доктора Беликовой
Жаруа Айхам Александрович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
просп. Буденного, 26/2, Москва, 105118, Российская Федерация

Eye Clinic of Dr. Belikova
Zharua Aikham A.
PhD, ophthalmologist
Budennogo ave., 26/2, Moscow, 105118, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-518-526

поступила 10.02.20
was received 10.02.20

Периферическая рефракция, волновой фронт глаза и зрительная работоспособность при коррекции миопии у детей бифокальными мягкими контактными линзами с большой аддидацией





Е.П. Тарутта С.В. Милаш М.В. Епишина

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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):518–526**

Цель: изучить влияние бифокальных мягких контактных линз (БМКЛ) с аддидацией 4 дптр на периферическую рефракцию (ПР), оптические и эргономические показатели глаз у детей с миопией. **Пациенты и методы.** Обследовано 26 пациентов (52 глаза) с миопией –3,09 ± 1,13 дптр в возрасте 10,04 ± 1,50 года без коррекции и с коррекцией БМКЛ Prima BIO Bi-focal («Окей Вижен Ритейл», Россия). Всем пациентам проводили исследование ПР в горизонтальной и вертикальной плоскости с помощью авторефрактометра открытого поля Grand Seiko WAM-5500 (Япония), аберраций волнового фронта с использованием аберрометра OPD-Scan III (Nidek, Япония), контрастной чувствительности в мезопических условиях с помощью прибора Mesotest 2 (Oculus, Германия) и зрительной продуктивности с использованием корректурной таблицы. **Результаты**. Острота зрения вдаль при коррекции БМКЛ 0,98 ± 0,04 не отличалась (p = 0,26) от максимально корригированной остроты зрения 0,99 ± 0,04. БМКЛ наводит миопический дефокус во всех периферических зонах с максимальным значением в 15° и резким снижением в 30°. Индуцированный линзой в 15° по горизонтали и вертикали периферический миопический дефокус не зависел от исходной степени миопии. БМКЛ увеличивает общий RMS с 0,07 ± 0,02 до 0,19 ± 0,07 мкм в 3-мм зоне (p < 0,01) и с 0,27 ± 0,09 до 1,18 ± 0,23 мкм в 6-мм зоне (p < 0,01) в основном за счет увеличения сферической аберрации с –0,0005 ± 0,006 до 0,06 ± 0,01 мкм (p < 0,01) и с 0,01 ± 0,09 до 0,58 ± 0,14 мкм (p < 0,01) в 3- и 6-мм зоне соответственно. Повышение общего RMS в БМКЛ снижает качество оптики глаза и контрастную чувствительность в мезопических условиях, но не ухудшает зрительную продуктивность. **Выводы.** БМКЛ с высокой аддидацией 4 дптр способна наводить значительный миопический периферический дефокус за счет индукции сферической аберрации, при этом сохраняется высокая острота зрения и не изменяются офтальмоэргономические показатели, что делает БМКЛ патогенетически обоснованным методом коррекции миопии и профилактики ее прогрессирования у детей и подростков.

Ключевые слова: миопия, периферическая рефракция, бифокальные мягкие контактные линзы, аберрации, контрастная чувствительность

Для цитирования: Тарутта Е.П., Милаш С.В., Епишина М.В. Периферическая рефракция, волновой фронт глаза и зрительная работоспособность при коррекции миопии у детей бифокальными мягкими контактными линзами с большой аддидацией. *Офтальмология.* 2021;18(3):518–526. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-518-526

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Peripheral Refraction, Wave Front of the Eye and Visual Performance in the Correction of Myopia in Children with Bifocal Soft Contact Lenses with High Addition

E.P. Tarutta, S.V. Milash, M.V. Epishina

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

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):518–526**

Purpose: to study the effect of bifocal soft contact lens (BSCL) with an ADD of 4 diopters on peripheral refraction (PR), optical and ergonomic eye parameters in children with myopia. **Patients and methods**. 26 patients (52 eyes) with myopia –3.09 ± 1.13 diopters at the age of 10.04 ± 1.5 years without correction and with correction by BSCL Prima BIO Bi-focal (Okay Vision Retail, Russia). All patients underwent a horizontal and vertical PR study on an open field autorefractometer Grand Seiko WAM-5500 (Japan), wavefront aberrations were studied on OPD-Scan III aberrometer (Nidek, Japan), contrast sensitivity under mesopic conditions were studied on a Mesotest 2 instrument (Oculus, Germany) and visual productivity was studied using test tables. **Results.** The visual acuity of the distance with a BSCL correction of 0.98 ± 0.04 did not differ (p = 0.26) from the maximum visual acuity corrected by spherocylindrical glasses of 0.99 ± 0.04. BSCL induces myopic defocus in all peripheral zones, with a maximum value of 15° and a sharp decrease of 30°. Peripheral myopic defocus induced by the lens at a horizontal and vertical angle of 15 degrees did not depend on the initial degree of myopia. BSCL increases the total RMS from 0.07 ± 0.02 μm to 0.19 ± 0.07 μm in the 3 mm zone (p < 0.01) and from 0.27 ± 0.09 μm to 1.18 ± 0, 23 μm in the 6 mm zone (p < 0.01), mainly due to an increase in spherical aberration from –0.0005 ± 0.006 μm to 0.06 ± 0.01 μm (p < 0.01) and from 0.01 ± 0.09 μm to 0.58 ± 0.14 μm (p < 0.01) in the 3 mm and 6 mm zones, respectively. An increase in the overall RMS in BSCL reduces the quality of eye optics and contrast sensitivity under mesopic conditions, but does not impair visual productivity. **Conclusion.** BSCLs with a high ADD of 4 diopters are capable of inducing significant myopic peripheral defocus due to the induction of spherical aberration, while maintaining high visual acuity and not changing ophthalmic ergonomics, which makes them a pathogenetically substantiated method for correcting myopia and preventing its progression in children and adolescents.

Keywords: myopia, peripheral refraction, bifocal soft contact lenses, aberrations, contrast sensitivity

For citation: Tarutta E.P., Milash S.V., Epishina M.V. Peripheral Refraction, Wave Front of the Eye and Visual Performance in the Correction of Myopia in Children with Bifocal Soft Contact Lenses with High Addition. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):518–526. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-518-526

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

There is no conflict of interests

Модели рефрактогенеза на животных показали, что темп роста глаза зависит от точности фокусировки изображения как в центре, так и на периферии сетчатки [1, 2]. Дефокусировка различного знака преобразуется в молекулярный каскад сигналов от сетчатки к склере, способный изменить характер эмметропизации. Как центральный, так и периферический гиперметропический дефокус (когда плоскость фокуса находится за сетчаткой) ускорял рост глаза, а миопический дефокус (когда фокусная плоскость находится перед сетчаткой), напротив, действовал как сигнал к замедлению роста глаза. Доказанная в фундаментальных экспериментальных исследованиях возможность оптически ориентированно тормозить или ускорять рост глаза дает потенциал для использования оптических стратегий, способных создавать мультифокальный профиль (несколько плоскостей фокуса) для профилактики прогрессирования миопии в клинической практике у детей.

Мультифокальные мягкие контактные линзы (МФМКЛ) с центром для дали становятся популярным методом профилактики прогрессирования миопии [3]. Мягкие линзы могут быть использованы у детей, просты в подборе (не требуют специального оборудования) и уходе. В США 51 % специалистов, использующих в своей клинической практике контактные линзы для контроля миопии, применяют МФМКЛ [4]. Формат контактных линз идеально подходит для коррекции центрального зрения и одновременного создания миопического дефокуса на периферии сетчатки за счет изменения рефракционного профиля оптики линзы вокруг или по краю зрачка. Центральная зона корригирует рефракцию для дали, а периферическая зона формирует относительный (относительно центральной зоны) миопический дефокус за счет различной по силе аддидации. Оптические стратегии управления близорукостью, способные модифицировать периферическую рефракцию (ПР), уже показали свою эффективность в клинической практике. Два крупных метаанализа продемонстрировали, что МФМКЛ и ортокератологические линзы (ОКЛ) являются самыми успешными оптическими стратегиями профилактики миопии и уступают по своей эффективности только антагонистам мускариновых рецепторов различной концентрации [5, 6]. В метаанализе S.M. Li и соавт. диапазон тормозящего эффекта МФМКЛ у детей с близорукостью в сравнении с группой контроля в монофокальных МКЛ составил от 30 до 50 % в зависимости от дизайна линз [7]. В первом трехлетнем рандомизированном контролируемом исследовании

(РКИ) МФМКЛ разница с группой контроля составила 59 % по данным сфероэквивалента рефракции и 52 % по данным осевой длины глаза [8]. Точный механизм влияния МФМКЛ на близорукость неизвестен, предполагают, что он может быть аналогичен ОКЛ. Создается мультифокальность оптической системы глаза, индуцируется положительная сферическая аберрация (SA), наводится миопический дефокус на периферию сетчатки, кроме этого, уменьшается или нивелируется полностью гиперметропический дефокус во время работы на близком расстоянии, связанный с отставанием аккомодации.

В нашей стране исследования МФМКЛ у детей единичны. В предварительном сообщении С.Э. Аветисова и соавт. было показано влияние новой бифокальной МКЛ (БМКЛ) с центром для коррекции вдаль с аддидацией 4 дптр на рост глаза и аккомодацию [9]. На фоне 12-месячного использования линзы у детей увеличился объем абсолютной и запас относительной аккомодации, а рост аксиальной длины глаза был существенно меньше, чем в группе контроля. Авторы связывают данные позитивные эффекты бифокальной линзы с наведением периферического дефокуса. Однако это предположение в работе не было подтверждено фактическими данными. ПР и качество оптической системы глаза с надетой бифокальной линзой в данном исследовании не изучались. Перепад рефракционной силы между оптической зоной и зоной аддидации в 4 дптр, помимо создания миопического дефокуса, должен оказывать влияние на качество оптической системы глаза, а следовательно, и на офтальмоэргономические показатели.

Цель данной работы: изучить влияние БМКЛ с аддидацией 4 дптр на ПР, оптические и эргономические показатели глаз у детей с миопией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено у 26 пациентов (52 глаза) с миопией средней степени –3,09 ± 1,13 дптр в возрасте 10,04 ± 1,50 года. Некорригированная острота зрения составляла 0,15 ± 0,10. Все пациенты были обследованы без коррекции и с коррекцией БМКЛ Prima BIO Bi-focal («Окей Вижен Ритейл», Россия).

БМКЛ Prima BIO Bi-focal изготовлены из материала хайоксифилкон А, радиус кривизны 8,4 мм, диаметр 14,2 мм, аддидация 4 дптр, диаметр оптической зоны 2,5 мм, срок замены 30 дней.

Всем пациентам проводили исследование циклоплегической рефракции, кератотопографии в БМКЛ, ПР, аберраций волнового фронта, мезопической контрастной чувствительности и зрительной продуктивности (ЗП) без линз и в БМКЛ.

Циклоплегическую рефракцию измеряли на бинокулярном авторефрактометре открытого поля Grand Seiko WAM-5500 (Япония).

Кератотопографию проводили с надетой БМКЛ (TMS-4, Tomey, Япония).

ПР измеряли с помощью бинокулярного авторефрактометра открытого поля Grand Seiko WAM-5500 (Япония) без коррекции и с коррекцией БМКЛ с поворотом глаз. Исследование проводили в 15° и 30° к носу (N) и к виску (T) от центра в горизонтальном меридиане и в 15° кверху (S) и книзу (I) от центра в вертикальном меридиане по методике, описанной нами ранее [10].

Анализ аберраций волнового фронта и качество оптической системы — функцию рассеивания точки (PSF) проводили с использованием прибора OPD-Scan III (Nidek, Япония). Принцип измерения погрешностей волнового фронта основан на динамической скиаскопии. Определяли общие аберрации: аберрацию низшего порядка дефокус Z(0, 2), среднеквадратичный уровень аберраций высшего порядка (RMS Total HOA), вертикальный трефойл Z(3,–3), косой трефойл Z(3,3), вертикальную кому Z(3,–1), горизонтальную кому Z(3,1), SA Z(4,0) в 3- и 6-мм зоне зрачка.

Качество оптической системы глаза оценивали с помощью PSF (функция рассеяния точки), которая моделирует ретинальный образ, получаемый оптической системой глаза (с учетом оптических аберраций) при наблюдении точечного источника света или точечного объекта. Для оценки измеренного PSF используют число Штреля, которое отражает отношение значения PSF к теоретическому пределу дифракции. Соотношение отображается в диапазоне от 1 до 0. Чем больше число Штреля, тем меньше аберраций и лучше качество оптической системы глаза.

Мезопическая контрастная чувствительность с глэр-эффектом и без него была измерена с использованием прибора Mesotest 2 (Oculus, Германия) с монофокальной очковой коррекцией и с коррекцией БМКЛ. Перед измерением проводилась темновая адаптация 10 минут. В приборе отображалось виртуальное кольцо Ландольта, эквивалентное остроте зрения 0,1 на расстоянии 5 метров в 6 направлениях при 4 уровнях контрастности. Уровень контрастности составлял 1:23 (95,7 %) тест № 1, 1:5 (80 %) тест № 2, 1:2,7 (63 %) тест № 3 и 1:2 (50 %) тест № 4. Фоновая освещенность составила 0,032 кд/м^2. Первым исследовали самый высокий уровень контрастности 1:23 (тест № 1). Если пациент идентифицировал кольцо Ландольта более чем в трех различных позициях, то тест считался пройденным, далее предъявляли тест с более низким уровнем контрастности. Последний тест (уровень контрастности), который распознавал пациент, был определен как мезопический порог контрастной чувствительности (КЧ) глаза. Уровень КЧ с присутствием глэр-эффекта определяли аналогично: 1:23 (95,7 %) тест № 5, 1:5 (80 %) тест № 6, 1:2,7 (63 %) тест № 7, и 1:2 (50 %) тест № 8. Источник света располагался с левой стороны под углом зрения 3°. Порядковый номер пройденного теста с глэр-эффектом и без него записывали и использовали для статистической обработки.

ЗП определяли с применением корректурной таблицы по формуле: $V = (n/N) \times (A/t)$, где V — зрительная

продуктивность; *n* — число сосчитанных знаков указанной буквы; *N* — действительное число заданной буквы в таблице; *A* — общее число всех знаков в таблице; *t* — затраченное время для просмотра [11].

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа Biostatistics 6.0 for Windows (Statsoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы изучили влияние БМКЛ с аддидацией 4 дптр на ПР, оптические и эргономические показатели глаз у детей с миопией.

Острота зрения

Острота зрения вдаль при коррекции БМКЛ была высокой — 0,98 ± 0,04 и достоверно ($p = 0,26$) не отличалась от исходно максимально корригированной сфероцилиндрическими стеклами (0,99 ± 0,04).

Периферическая рефракция

Подробные результаты периферической рефрактометрии без линз и в БМКЛ в горизонтальном и вертикальном меридианах представлены на рисунке 1. В обследованной группе детей с миопией во всех исследуемых периферических зонах по горизонтали и вертикали без коррекции определялся относительный гиперметропический дефокус. В горизонтальной плоскости гиперметропический дефокус увеличивался от центра к периферии и был максимальным в зоне 30°. Выявлена недостоверная тенденция к височно-назальной асимметрии дефокуса в 15° (при сравнении T15 и N15 $p = 0,13$) и 30° (при сравнении T30 и N30 $p = 0,48$).

БМКЛ наводят миопический дефокус во всех периферических зонах с максимальным значением в 15° и резким снижением в 30° (рис. 1). Достоверной разницы в величине миопического дефокуса в 15° по всем исследуемым зонам не было выявлено (при сравнении минимального значения дефокуса в N15 и максимального в S15 $p = 0,059$). Выявлена достоверная разница в значении миопического дефокуса между T30 и N30 ($p < 0,01$).

Аберрации волнового фронта

Аберрации волнового фронта в зоне диаметром 3 и 6 мм без линз и в БМКЛ представлены в таблице 1.

RMS Total HOA в 3- и 6-мм зоне достоверно ($p < 0,01$) повышался в БМКЛ, SA увеличивалась от отрицательных (–0,0005 мкм) до положительных значений (0,06 мкм) в 3 мм ($p < 0,01$) и от слабоположительных (0,01 мкм) до высокоположительных значений (0,58 мкм) в 6 мм ($p < 0,01$).

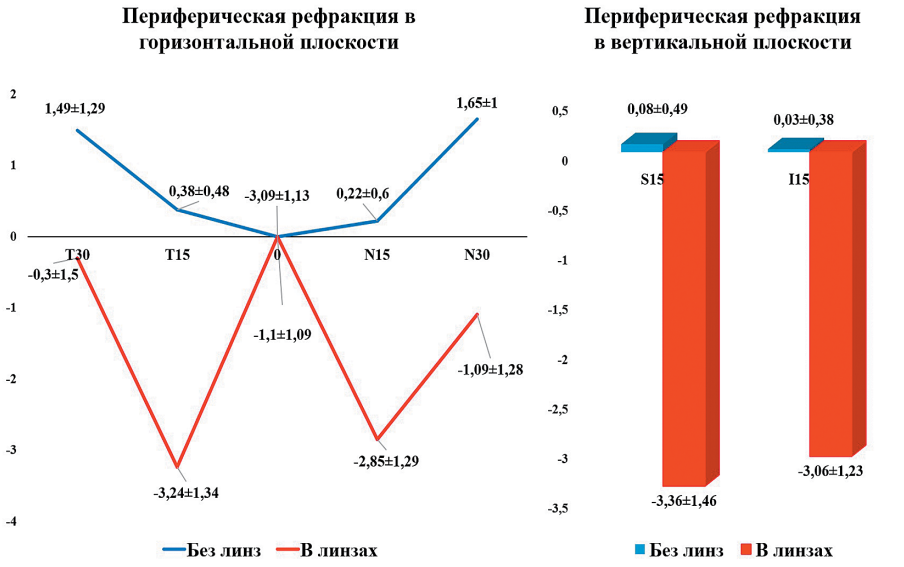


Рис. 1. Периферическая рефракция без линз и в БМКЛ в горизонтальном и вертикальном меридианах *M* ± *SD* (дптр)

Fig. 1. Peripheral refraction without lenses and in BSCL in the horizontal and vertical meridian Mean ± *SD* (D)

Аберрации кома и трефоил достоверно изменились ($p < 0,01$) в 3 мм. В 6 мм достоверно изменился только вертикальный трефоил Z(3,–3). Аберрация низшего порядка дефокус в исследуемых зонах достоверно уменьшилась с 1,14 ± 0,36 до 0,33 ± 0,17 мкм в 3-мм ($p < 0,01$) и с 4,55 ± 1,5 до 4,0 ± 0,64 мкм в 6-мм зоне ($p < 0,05$).

Число Штреля уменьшилось от 0,67 ± 0,16 (с моделированием полной коррекции сферического и цилиндрического компонента рефракции) до 0,1 ± 0,04 ($p < 0,01$) и с 0,10 ± 0,07 до 0,005 ± 0,002 ($p < 0,01$) в 3- и 6-мм зоне соответственно.

Офтальмоэргономические показатели

КЧ в БМКЛ в условиях сумеречного зрения достоверно резко уменьшалась при сравнении с очковой коррекцией, как без бликов, так и в условиях глэр-эффекта: от 3,8 ± 0,39 пройденных тестов в очках до 2,2 ± 0,57 в линзах ($p < 0,01$) и от 2,9 ± 0,99 до 1,7 ± 0,65 ($p < 0,01$) соответственно.

ЗП имела недостоверную ($p = 0,053$) тенденцию к повышению в линзах — от 4,15 ± 1,9 без линз до 4,85 ± 1,75 в БМКЛ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы оценили влияние новой БМКЛ с оптической зоной диаметром 2,5 мм и аддидацией 4 дптр на ПР, аберрации волнового фронта, мезопическую КЧ и ЗП.

В обследованной группе детей с миопией во всех исследуемых периферических зонах по горизонтали и вертикали без коррекции определялся относительный гиперметропический периферический дефокус (рис. 1). В горизонтальной плоскости гиперметропический дефокус увеличивался от центра к периферии

Таблица 1. Аберрации волнового фронта (мкм) в зонах диаметром 3 и 6 мм без линз и в БМКЛ

Table 1. Wavefront aberrations (μm) in a zone with a diameter of 3 mm and 6 mm without lenses and in BSCL

Зона измерения / Measurement zone	RMS Total HOA		Вертикальный трефоил / Vertical trefoil Z(3,-3)		Косой трефоил / Oblique trefoil Z(3,3)		Вертикальная кома / Vertical coma Z(3,-1)		Горизонтальная кома / Horizontal coma Z(3,1)		SA spherical aberration Z(4,0)		Дефокус / Defocus Z(0, 2)		Число Штреля / Strehl ratio	
	без линз / without lenses	в линзах / in lenses	без линз / without lenses	в линзах / in lenses	без линз / without lenses	в линзах / in lenses	без линз / without lenses	в линзах / in lenses	без линз / without lenses	в линзах / in lenses	без линз / without lenses	в линзах / in lenses	без линз / without lenses	в линзах / in lenses	без линз / without lenses	в линзах / in lenses
3 мм / 3 mm	0,07 ± 0,02	0,19 ± 0,07	-0,01 ± 0,03	-0,03 ± 0,03	0,0004 ± 0,05	-0,03 ± 0,01	0,01 ± 0,02	0,03 ± 0,04	-0,008 ± 0,01	0,03 ± 0,03	-0,0005 ± 0,006	0,06 ± 0,01	1,14 ± 0,36	0,33 ± 0,17	0,67 ± 0,16	0,1 ± 0,04
Достоверность при сравнении без линз и в БМКЛ (n = 52) / Significantly when compared without lenses and BSCL (n = 52)	$p < 0,01$		$p < 0,01$		$p < 0,01$		$p < 0,01$		$p < 0,01$		$p < 0,01$		$p < 0,01$		$p < 0,01$	
6 мм / 6 mm	0,27 ± 0,09	1,18 ± 0,23	0,01 ± 0,15	-0,13 ± 0,3	0,03 ± 0,12	-0,004 ± 0,3	0,08 ± 0,15	0,15 ± 0,39	-0,007 ± 0,08	0,05 ± 0,49	0,01 ± 0,09	0,58 ± 0,14	4,5 ± 1,5	4,0 ± 0,64	0,1 ± 0,07	0,005 ± 0,002
Достоверность при сравнении без линз и в БМКЛ (n = 52) / Significantly when compared without lenses and BSCL (n = 52)	$p < 0,01$		$p < 0,01$		$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p < 0,01$		$p < 0,05$		$p < 0,01$	

и был максимальным в зоне 30°. Выявлена недостоверная тенденция к височно-назальной асимметрии дефокуса в 15°, что может свидетельствовать о неравномерном контуре сетчатки заднего полюса глаза в пределах 30° у детей с прогрессирующей миопией [12]. По вертикали как сверху, так и снизу выявленный гиперметропический дефокус имел минимальные значения. В большинстве научных исследований ПР на интактных глазах с миопией были получены схожие результаты [10, 12–14]. Близорукие глаза имеют меньшее преломление в периферическом поле зрения, чем в фовеа, по сравнению с эмметропичными и гиперметропичными глазами. Степень гиперметропической расфокусировки на периферии увеличивалась пропорционально степени миопии. Выявленная недостоверная асимметрия в величине периферического гиперметропического дефокуса между горизонтальным и вертикальным меридианом может свидетельствовать о разном эксцентриситете контура сетчатки в данных меридианах: более крутом профиле по горизонтали и более плоском по вертикали. Данные, полученные о форме глаза методом МРТ, подтверждают полученные нами результаты исследования контура сетчатки по ПР [15].

Различные модели МФМКЛ отличаются по профилю ПР в зависимости от дизайна (центр для дали или центр для близи), посадки линзы, размеров оптической зоны и степени аддидации [16]. В России ПР в БМКЛ ранее не изучали. БМКЛ Prima Bio Bi-focal с центром для дали была специально спроектирована для профилактики прогрессирования миопии у детей и способна индуцировать периферическую миопию одновременно с коррекцией осевой рефракции. Как показали наши исследования, линза наводит миопический дефокус во всех периферических зонах с максимальным значением в 15° и резким снижением в 30° (рис. 1). Самая большая величина периферической миопии была выявлена в S15°, что можно объяснить смещением линзы вниз при фиксации верхней метки и увеличением индуцированного периферического астигматизма. Достоверной разницы в величине миопического дефокуса в 15° по всем исследуемым зонам не было выявлено (при сравнении минимального значения дефокуса в N15 и максимального в S15 p = 0,059). Определена достоверная разница в значении миопического дефокуса между T30 и N30 ($p < 0,01$), что, вероятно, связано с посадкой БМКЛ, большим смещением линзы в носовую сторону при моргании. Профиль периферического преломления полностью повторял топографию передней поверхности роговицы с надетой БМКЛ: уплощение в центре и кольцевидное выпячивание (укручение) в парацентральной зоне с последующим уплощением на периферии (рис. 2).

Аналогичный профиль периферической дефокусировки создает ортокератологическая коррекция за счет изменения толщины эпителия в центре и на периферии, что приводит к изменению кривизны передней поверхности роговицы [17, 18]. Оба воздействия наводят значительный периферический миопический дефокус, различия профилей силы преломления связаны с дизайном оптической зоны. У БМКЛ она значительно меньше (2,5 мм), чем после воздействия стандартной ОКЛ (≈3–4 мм). Меньший диаметр оптической зоны, по идее разработчиков, позволит индуцировать больший по величине и площади периферический миопический дефокус на сетчатке в области зрачка и повысит эффективность контроля близорукости.

Однако на данный момент это предположение не подкреплено сравнительными продольными исследованиями. Как известно, величина периферического дефокуса при ОК-коррекции напрямую зависит от исходной степени миопии [18]. Чем больше степень миопии и, следовательно, больше необходимое ОК-воздействие, тем сильнее увеличивается кривизна средней периферии роговицы, индуцируя при этом более значительный периферический миопический дефокус. Величина аддидации БМКЛ постоянна, и, следовательно, индуцируемый ею дефокус также должен быть постоянен. Для проверки этого предположения мы провели корреляционный анализ связи индуцированного БМКЛ миопического дефокуса в зонах T15, N15, S15, I15 и осевой рефракции (рис. 3). Наведенный оптикой линзы миопический периферический дефокус не зависел от степени близорукости, коэффициент корреляции отразил очень слабую связь $r = -0{,}23$, $r = -0{,}23$, $r = -0{,}29$, $r = -0{,}06$ для T15, N15, S15, I15 соответственно. Различия в механизме формирования периферической миопии между двумя методами коррекции дают преимущество БМКЛ в создании большего и постоянного по величине дефокуса при коррекции миопии слабой степени. В дальнейших исследованиях должно быть проведено прямое сравнение профиля ПР в БМКЛ и ОКЛ у пациентов с одинаковой степенью близорукости.

Аберрометрический анализ позволяет определять оптические и зрительные характеристики пациента. Любые средства коррекции, способные индуцировать значительный миопический дефокус в 15° от центра фовеа, безусловно, будут создавать большое количество НОА, прежде всего за счет разницы в преломлении между центром и периферией линзы. В нашем исследовании мы выбрали две

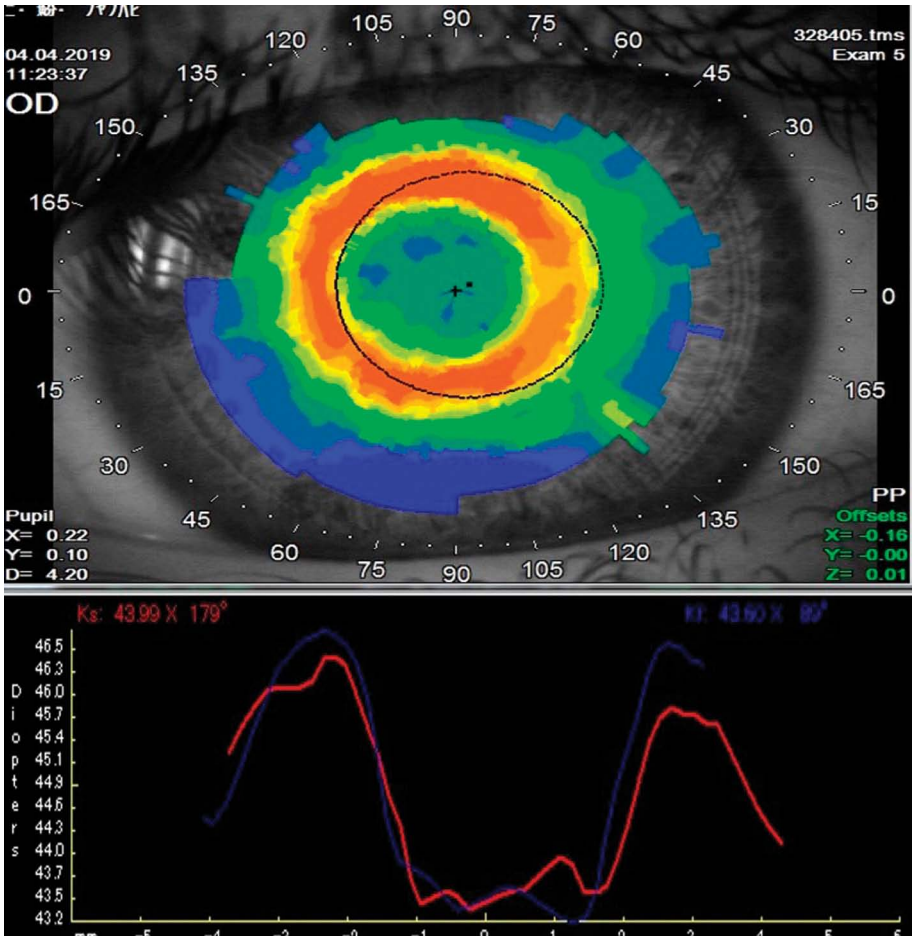


Рис. 2. Пример топографии роговицы с надетой БМКЛ

Fig. 2. Example corneal topography with a BSCL

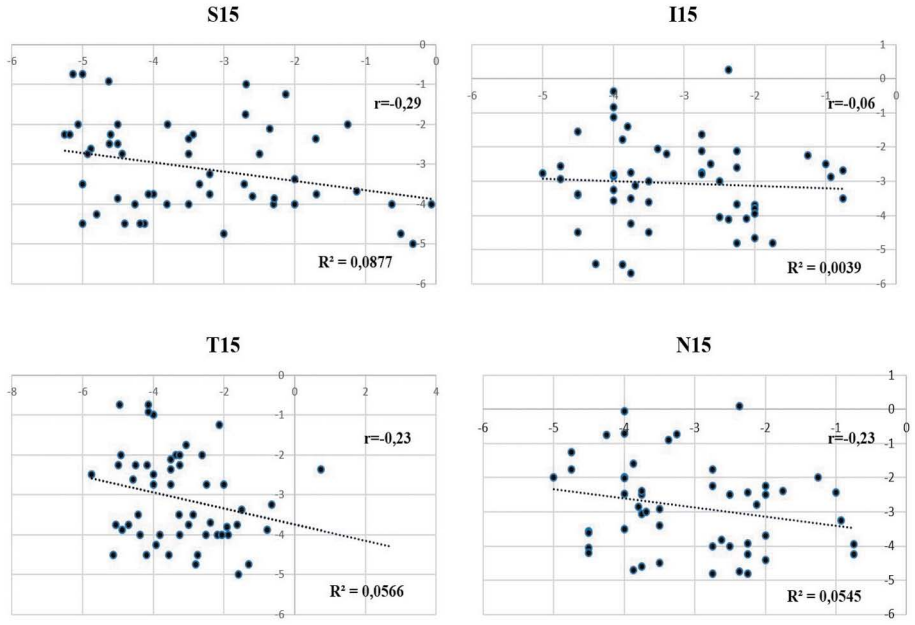


Рис. 3. Корреляция исходной степени миопии и индуцированного БМКЛ относительного периферического миопического дефокуса в 15°

Fig. 3. Correlation initial degree of myopia and induced BSCL relative peripheral myopic defocus 15°

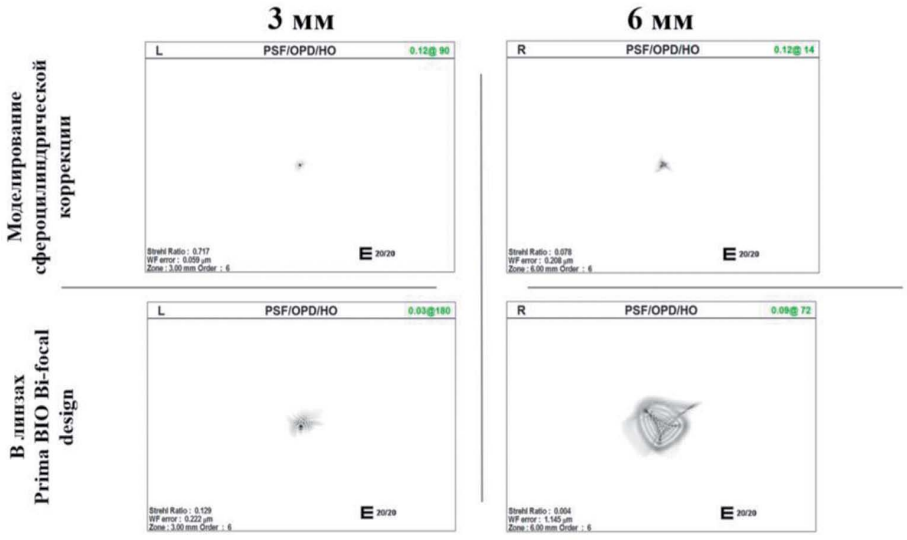


Рис. 4. Пример PSF в 3- и 6-мм зонах с моделированием сфероцилиндрической коррекции и при коррекции БМКЛ

Fig. 4. Example of PSF in 3 mm and 6 mm zone with modeling of spherical-cylindrical correction and with BSCL correction

зоны для измерения аберраций: 3 и 6 мм (см. табл. 1), поскольку любой метод коррекции, создающий мультифокальность оптической системы глаза, будет иметь два различных волновых фронта: от оптической и добавочной зон.

RMS Total HOA в 3- и 6-мм зоне достоверно ($p < 0,01$) повышался в БМКЛ, в основном за счет SA, изменения которой были максимальными среди всех исследуемых аберраций. SA увеличивалась пропорционально зоне измерения: перешла из отрицательных (–0,0005 мкм) в положительные значения (0,06 мкм) в 3-мм ($p < 0,01$) и от слабо положительных (0,01 мкм) в высоко положительные (0,58 мкм) — в 6-мм зоне ($p < 0,01$). Оптическая зона линзы (2,5 мм) меньше исследуемых (3 и 6 мм), что и отражает появление SA — разницы в преломлении между центром линзы и ее периферией. Именно положительная SA формирует сдвиг ПР в сторону миопии и участвует в создании эффекта псевдоаккомодации по краю оптической зоны (по периферии зрачка) за счет увеличения глубины фокуса. Различные по дизайну БМКЛ формируют разнотипный сдвиг SA, линзы с центром для дали индуцируют положительную SA, и наоборот, линзы с центром для коррекции вблизи — отрицательную SA [19]. Аналогичные результаты аберрометрии были получены при ортокератологической, кераторефракционной и интраокулярной мультифокальной коррекции: во всех случаях наводилась положительная SA, нарастающая от центра к периферии [20–22].

Асимметричные аберрации кома и трефоил достоверно изменились ($p < 0,01$) в зоне 3 мм, что можно связать с положением линзы во время измерения (децентрацией) относительно центра зрачка, а также с иррегулярностью слезной пленки на поверхности линзы. В 6-мм зоне достоверно изменился только вертикальный трефоил Z(3,–3). В сущности, при коррекции БМКЛ мы не имеем стабильного волнового фронта, его структура изменяется с положением линзы относительно оптического центра при моргании. Аберрация низшего порядка дефокус в исследуемых зонах достоверно уменьшилась с 1,14 ± 0,36 до 0,33 ± 0,17 мкм в 3-мм ($p < 0,01$) и с 4,55 ± 1,5 до 4,0 ± 0,64 мкм в 6-мм зоне ($p < 0,05$) за счет коррекции линзой сферического компонента осевой рефракции в центре и «попадания» зоны аддидации с большим преломлением в пределах 6-мм зрачка.

Повышение HOA в 3 и 6 мм с надетой БМКЛ коррелирует со значительным ухудшением PSF (рис. 4). Число Штреля уменьшилось с 0,67 ± 0,16 (с моделированием полной коррекции сферического и цилиндрического компонентов рефракции) до 0,1 ± 0,04 ($p < 0,01$) и с 0,1 ± 0,07 до 0,005 ± 0,002 ($p < 0,01$) в 3- и 6-мм зоне соответственно.

Несмотря на повышение HOA и снижение качества оптики глаза, острота зрения вдаль при коррекции БМКЛ была высокой — 0,98 ± 0,04 и достоверно не отличалась от максимально корригированной сфероцилиндрическими стеклами остроты зрения 0,99 ± 0,04 ($p = 0,26$). В ряде работ специально разработанные для профилактики прогрессирования миопии БМКЛ также не влияли на остроту зрения вдаль при значительной аддидации и маленькой оптической зоне [23]. Возможно, здесь имеет место эффект диафрагмы, связанный с сильной расфокусировкой в пределах зрачка вокруг узкой оптической зоны. Повышение HOA после различных рефракционных вмешательств и оптической коррекции является основной причиной снижения качества зрительных возможностей пациентов, даже при высокой остроте зрения. Одной из ведущих жалоб является ухудшение способности различать объекты с низким контрастом в условиях низкой освещенности. Мезотест определяет порог контрастности, необходимый для идентификации объекта в различных условиях. Проведенные нами исследования показали, что КЧ в БМКЛ в условиях сумеречного зрения достоверно резко уменьшалась при сравнении с очковой коррекцией как без бликов, так и в условиях глэр-эффекта: с 3,8 ± 0,39 пройденных тестов в очках до 2,2 ± 0,57 – в линзах ($p < 0,01$) и с 2,9 ± 0,99 до 1,7 ± 0,65 ($p < 0,01$) соответственно. Низкий порог КЧ на фоне коррекции БМКЛ связан с рассеиванием света периферической концентрической зоной аддидации, что мешает восприятию объекта наблюдения (колец Ландольта). Снижение КЧ напрямую

связано с повышением НОА и диаметром оптической зоны. Чем меньше оптическая зона БМКЛ, тем больше ухудшается качество зрения, поскольку индуцированные аберрации располагаются ближе к оптической оси глаза. В работе Hiraoka, изучавшего мезопическое зрение после ОК-коррекции на аналогичном приборе, была показана высокая обратная корреляция индуцированных НОА и КЧ [24]. Чем больше уровень НОА, тем хуже КЧ в мезопических условиях. Выявленные изменения мезопического зрения должны быть учтены при определении суточного режима ношения БМКЛ.

Для изучения влияния индуцированных БМКЛ аберраций волнового фронта на функциональное состояние зрительного анализатора мы оценили ЗП, которая имела недостоверную (p = 0,053) тенденцию к повышению в линзах (с 4,15 ± 1,9 без линз и 4,85 ± 1,75 в БМКЛ). То есть даже при условии ухудшения качества оптики глаза в БМКЛ зрительная работоспособность не нарушалась. Очевидно, пациенты могут использовать эффект псевдоаккомодации при зрительной работе, вызванный увеличением глубины фокуса в связи с повышением НОА. Подобное повышение офтальмоэргономических показателей в результате повышения аберраций ранее было показано у детей с ОКЛ [25]. Будущие исследования должны быть направлены на изучение влияния БМКЛ на глубину фокусной области и псевдоаккомодацию.

БМКЛ с высокой аддидацией 4 дптр способна наводить значительный миопический дефокус за счет индукции SA, при этом с сохранением высокой остроты зрения и без изменений ЗП, что делает их использование патогенетически обоснованным методом коррекции миопии и профилактики ее прогрессирования у детей и подростков.

ВЫВОДЫ

1. БМКЛ наводят значительный периферический миопический дефокус в зоне 15° в горизонтальном и вертикальном меридиане. Индуцированный линзами миопический дефокус не зависит от исходной степени миопии.

2. Коррекция БМКЛ увеличивает суммарный уровень аберрации волнового фронта, в основном за счет увеличения SA.

3. Повышение уровня аберраций в бифокальной линзе снижает качество оптической системы глаза и контрастную чувствительность в мезопических условиях, но не ухудшает зрительную продуктивность.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Тарутта Е.П. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, написание текста;
Милаш С.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, сбор и обработка материала, статистическая обработка;
Епишина М.В. — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chakraborty R., Ostrin L.A., Benavente-Perez A. Optical mechanisms regulating emmetropisation and refractive errors: evidence from animal models. *Clin Exp Optom*. 2020;103:55–67. DOI: 10.1111/cxo.12991
2. Troilo D., Smith E.L. 3rd, Nickla D.L. IMI — report on experimental models of emmetropization and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:M31–M88. DOI: 10.1167/iovs.18-25967
3. Wildsoet C.F., Chia A., Cho P., Guggenheim J.A., Polling J.P., Read S. IMI — interventions for controlling myopia onset and progression report. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(3):M106–M13. DOI: 10.1167/iovs.18-25958
4. Nichols J.J. A status quo remains for much of the contact lens industry. *Contact Lens Spectrum*. 2017;32:22–55.
5. Huang J., Wen D., Wang Q. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: a network meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123:697–708. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.11.010
6. Prousali E. Efficacy and safety of interventions to control myopia progression in children: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):106. DOI: 10.1186/s12886-019-1112-3
7. Li S.M., Kang M.T., Wu S.S. Studies using concentric ring bifocal and peripheral add multifocal contact lenses to slow myopia progression in school aged children: a meta-analysis. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2017;37:51–59. DOI: 10.1111/opo.12332
8. Chamberlain P. A 3-year Randomized Clinical Trial of MiSight Lenses for Myopia Control. *Optometry and Vision Science*. 2019;96(8):556–567. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001410
9. Аветисов С.Э., Мягков А.В., Егорова А.В. Коррекция прогрессирующей миопии бифокальными контактными линзами с центральной зоной для дали: изменения аккомодации и передне-задней оси (предварительное сообщение). *Вестник офтальмологии*. 2019;135(1):42–46. [Avetisov S.E., Myagkov A.V., Egorova A.V. Correcting progressive myopia with bifocal contact lenses with central zone for distant vision: changes in accommodation and axial length (a preliminary report). Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii* 2019;135(1):42–46 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201913501142
10. Тарутта Е.П., Милаш С.В., Тарасова Н.А. Романова Л.И., Маркосян Г.А., Епишина М.В. Периферическая рефракция и контур сетчатки у детей с миопией по результатам рефрактометрии и частично когерентной интерферометрии. *Вестник офтальмологии*. 2014;6:44–49. [Tarutta E.P., Milash S.V., Tarasova N.A. Romanova L.I., Markosyan G.A., Epishina M.V. Peripheral refraction and retinal contour in children with myopia by results of refractometry and partial coherence interferometry. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2014;6:44–49 (In Russ.)].
11. Патент RU на изобретение 2367335, 20.09.2009. Егорова Т.С., Нероева Н.В. Способ определения зрительной продуктивности. Ссылка активна на 10.01.2020. [Patent RU 2367335, 20.09.2009. Egorova T.S., Neroeva N.V. Sposob opredeleniya zritel'noj produktivnosti. Accessed 10.01.2020 (In Russ.)]. http://www.freepatent.ru/patents/2367335
12. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Кварацхелия Н.Г., Милаш С.В., Кружкова Г.В. Периферическая рефракция и рефрактогенез: причина или следствие? *Вестник офтальмологии*. 2017;133(1):70–74. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Kvarachelija N.G. Milash S.V., Kruzhkova G.V. Peripheral refraction: cause or effect of refraction development? Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii* 2017;1:70–74 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2017133170-74
13. Shen J., Spors F., Egan D. Peripheral refraction and image blur in four meridians in emmetropes and myopes. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:345–358. DOI: 10.2147/OPTH.S151288
14. Verkicharla P.K., Suheimat M., Schmid K.L., Atchison D.A. Peripheral refraction, peripheral eye length, and retinal shape in myopia. *Optom Vis Sci*. 2016;93:1072–1078. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000905
15. Atchison D.A., Pritchard N., Schmid K.L. Shape of the retinal surface in emmetropia and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:2698–2707. DOI: 10.1167/iovs.04-1506
16. Fedtke C., Ehrmann K., Bakaraju R. C. P. Peripheral refraction and spherical aberration profiles with single vision, bifocal and multifocal soft contact lenses. *J Optom*. 2020;13:15–28. DOI: 10.1016/j.optom.2018.11.002
17. Тарутта Е.П., Милаш С.В., Тарасова Н.А. Индуцированный периферический дефокус и форма заднего полюса глаза на фоне ортокератологической коррекции миопии. *Российский офтальмологический журнал*. 2015;8(3):52–56. [Tarutta E.P., Milash S.V., Tarasova N.A. Induced peripheral defocus and the shape of the posterior eye pole in orthokeratological myopia correction. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2015;8(3):52–56 (In Russ.)].
18. González-Méijome J.M., Faria-Ribeiro M.A., Lopes-Ferreira D.P., Fernandes P., Carracedo G., Queiros A. Changes in peripheral refractive profile after orthokeratology for different degrees of myopia. *Current eye research*. 2016;2:199–207. DOI: 10.3109/02713683.2015.1009634
19. Fedtke C., Ehrmann K., Thomas V., Bakaraju R.C. Peripheral refraction and aberration profiles with multifocal lenses. *Optom Vis Sci*. 2017;94:876–885. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001112
20. Gifford P., Li M., Lu H., Miu J., Panjaya M., Swarbrick H.A. Corneal versus ocular aberrations after overnight orthokeratology. *Optom Vis Sci*. 2013;90:439– 447. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31828ec594
21. Zhang H., Wang Y., Li H. Corneal spherical aberration and corneal asphericity after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK. *J Ophthalmol*. 2017; 27 Aug. DOI: 10.1155/2017/4921090
22. Liu J.P., Zhang F., Zhao J.Y., Ma L.W., Zhang J.S. Visual function and higher order aberration after implantation of aspheric and spherical multifocal intraocular

lenses: a meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2013;6:690–695. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.05.27
23. Przekoracka K. Contrast sensitivity and visual acuity in subjects wearing multifocal contact lenses with high additions designed for myopia progression control. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2020;43(1):33–39.
24. Hiraoka T., Okamoto C., Ishii Y. Mesopic contrast sensitivity and ocular higher-order aberrations after overnight orthokeratology. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:645–655. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.11.021
25. Тарутта Е.П., Егорова Т.С., Аляева О.О., Вержанская Т.Ю. Офтальмоэргономические и функциональные показатели в оценке эффективности ортокератологической коррекции миопии у детей и подростков. *Российский офтальмологический журнал*. 2012;3:63–66. [Tarutta E.P., Egorova T.S., Alyaeva O.O., Verzhanskaya T.Yu. Ophthalmoergonomic and Functional Parameters in Effectiveness Estimation of Orthokeratologic Correction of Myopia in Children and Teenagers. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2012;3:63–66 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Тарутта Елена Петровна
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргономики
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-8864-4518

ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Милаш Сергей Викторович
научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-3553-9896

ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Епишина Марина Викторовна
кандидат медицинских наук, заведующая отделением контактной коррекции зрения
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Center of Eye Diseases
Tarutta Elena P.
MD, Professor, head, department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoergonomics
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-3553-9896

Helmholtz National Medical Center of Eye Diseases
Milash Sergei V.
researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoergonomics
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-8864-4518

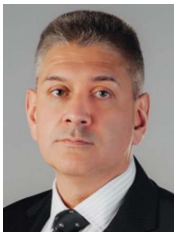
Helmholtz National Medical Center of Eye Diseases
Epishina Marina V.
PhD, head, department of contact vision correction
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-527-531

поступила 15.10.19
was received 15.10.19

Снижение качества жизни у пожилых пациентов с глаукомой






Н.М. Агарков[1] А.М. Чухраёв[2] О.Л. Фабрикантов[3] Н.В. Яблокова[3]

[1] ФГБОУ «Юго-Западный государственный университет»
ул. 50 лет Октября, 94, Курск, 305040, Российская Федерация

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

[3] ФГАУ «Тамбовский филиал МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):527–531**

Глаукома — наиболее тяжелое заболевание глаз, приводящее к необратимой слепоте, и широко распространенная патология среди населения различных стран, особенно в пожилом возрасте. Актуальность проблемы возрастает в связи с происходящими в индустриальных странах демографическими процессами, характеризующимися старением населения. Развитие глаукомы у пожилых усложняет образ и качество жизни данных пациентов, что необходимо учитывать при осуществлении медико-социальной и специализированной офтальмологической помощи. Однако изучение качества жизни у больных глаукомой пожилого возраста по специфическому опроснику не проводилось. **Цель исследования** — анализ качества жизни пожилых больных, страдающих глаукомой в течение длительного времени. **Пациенты и методы**. Исследование качества жизни выполнено в Тамбовском филиале МНТК («“Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова». В клинических условиях проведен опрос 228 больных глаукомой в возрасте 60–75 лет, составивших основную группу. Опрос проводился по специальной анкете — National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire среди пациентов указанной выше группы путем прямого интервьюирования. Полученные результаты интегрировали в 122 шкалы для обработки и анализа в соответствии с требованиями данного опросника. Аналогичным образом для сравнения изучено качество жизни у 178 больных того же возраста с отсутствием глаукомы в анамнезе и в настоящее время. При оценке качества жизни рассчитывались среднеарифметические величины и их ошибки, а для определения достоверности различий применялся непараметрический *T*-критерий Уайта. **Результаты**. Установлено, что развитие глаукомы у пожилых вызывает значительное снижение качества жизни по всем шкалам опросника, отражающим специфические проявления вследствие нарушения зрительной функции. При этом наиболее выраженное влияние глаукома оказывает на снижение зрения вдаль — 19,5 ± 1,3 балла против 69,5 ± 1,8 балла ($p < 0,001$) в контрольной группе. Поражение глаукомой приводит к достоверному снижению качества жизни больных пожилого возраста и по другим показателям. В основной группе значительно ниже общая оценка зрения (23,5 ± 1,5 балла против 75,2 ± 1,9 балла в контроле), зрение вблизи (26,8 ± 1,6 балла против 73,5 ± 2,0 балла в контроле), высокая зависимость от посторонних в решении повседневных задач (30,5 ± 1,6 балла против 79,3 ± 1,8 балла в контроле). В меньшей степени при развитии глаукомы страдает цветоощущение. **Заключение**. Анализ качества жизни у пожилых больных глаукомой имеет практическое значение для организации индивидуального плана лечения и профилактики, поскольку учитывает мнение каждого пациента о восприятии заболевания.

Ключевые слова: глаукома, качество жизни, пожилые

Для цитирования: Агарков Н.М., Чухраёв А.М., Фабрикантов О.Л., Яблокова Н.В. Снижение качества жизни у пожилых больных с глаукомой. *Офтальмология.* 2021;18(3):527–531. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-527-531

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Reduced Quality of Life in Elderly Patients with Glaucoma

N.M. Agarkov[1], A.M. Chukhraev[2], O.L. Fabrikantov[3], N.V. Yablokova[3]

[1] South-West State University
50 let Oktyabrya str., 94, Kursk, 305040, Russian Federation

[2] The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Beskudnikovsky buld., 59A, 127486, Moscow, Russian Federation

[3] Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):527–531**

Glaucoma is the most severe eye disease that leads to irreversible blindness, and is a widespread pathology among the population of different countries and especially in the elderly. The urgency of the problem increases in connection with the demographic processes occurring in industrial countries, characterized by aging of the population. The development of glaucoma in the elderly exacerbates the image and quality of life of these patients, which must be taken into account in the implementation of medical and social and specialized ophthalmological care. However, the study of the quality of life in elderly glaucoma patients by a specific questionnaire was not carried out. **The purpose:** to analyze the quality of life of elderly patients suffering from glaucoma for a long time. **Material and methods.** The study of quality of life was carried out in the Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. In clinical conditions, a survey of 228 patients with glaucoma aged 60–75 years, who made up the main group. The survey was conducted on a special questionnaire-National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire among patients of the above group by direct interviewing. The results were integrated into 122 scales for processing and analysis in accordance with the requirements of this questionnaire. Similarly, for comparison, the quality of life was studied in 178 patients of the same age with no history of glaucoma and at the present time. In assessing the quality of life, arithmetic averages and their errors were calculated, and the nonparametric t-white criterion was used to determine the reliability of the differences. **Results.** It was found that the development of glaucoma in the elderly causes a significant decrease in the quality of life on all scales of the questionnaire, reflecting the specific manifestations due to visual impairment. At the same time, the most pronounced effect of glaucoma has on the reduction of distant vision — 19.5 ± 1.3 points against 69.5 ± 1.8 points ($p < 0.001$) in the control group. The defeat of glaucoma leads to a significant decrease in the quality of life of elderly patients and other indicators. In the main group, the overall score of vision (23.5 ± 1.5 points vs. 75.2 ± 1.9 points in the control), near vision (26.8 ± 1.6 points vs. 73.5 ± 2.0 points in the control), high dependence on outsiders in solving everyday problems (30.5 ± 1.6 points vs. 79.3 ± 1.8 points in the control) were significantly lower. To a lesser extent, with the development of glaucoma, color perception suffers. **Conclusion.** The analysis of the quality of life in elderly patients with glaucoma is of practical importance for the organization of an individual treatment and prevention plan, since it takes into account the opinion of each patient about the perception of the disease.

Keywords: glaucoma, quality of life, elderly patients

For citation: Agarkov N.M., Chukhraev A.M., Fabrikantov O.L., Yablokova N.V. Reduced Quality of Life in Elderly Patients with Glaucoma. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):527–531. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-527-531

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение доли пожилых в структуре современного общества, наряду с другими причинами и факторами риска, сопровождается ростом заболеваемости глаукомой. Социальнозначимые заболевания глаза имеют высокую распространенность в Иордании, США, Саудовской Аравии, Китае, Сингапуре и других странах. Заболеваемость глаукомой населения Иордании, Саудовской Аравии и Ирана доминирует в структуре социальнозначимой офтальмологической патологии и часто приводит к слепоте [1–3]. Аналогичные тенденции установлены среди сельских жителей Бангладеш [4] и Гаити [5]. Прогнозирование частоты развития глаукомы на ближайшие годы свидетельствует о росте заболеваемости ею в Сингапуре, Китае, Австралии, США и Канаде [6–11]. За последние годы в Дании количество больных глаукомой ежегодно возрастает на 7200–8600 случаев [12]. Одной из причин этого называют старение населения. Глаукома преимущественно распространена среди пожилых и встречается приблизительно у 10 % населения в возрасте 80 лет и у 15 % в возрастной группе 90 лет и старше.

Заболеваемость глаукомой в Российской Федерации за последнее время увеличилась среди взрослого населения с 106,7 случая на 100 000 в 2010 г. до 116,6 на 100 000, в 2014 г. а среди всех жителей — с 89,1 случая на 100 000 в 2012 г. до 94,3 случая на 100 000 в 2014 г. [13].

Глаукома является не только распространенным, но и тяжелым заболеванием, вызывающим изменение привычного образа жизни, ухудшение самочувствия и различные проблемы в жизни больного человека. Особенно существенно развитие глаукомы отражается на состоянии пожилых людей. Вместе с тем изучение качества жизни (КЖ) у пожилых с глаукомой не проводилось и представляет научный и практический интерес.

Цель исследования — анализ КЖ пожилых больных, страдающих глаукомой в течение длительного времени.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучение КЖ проведено у 228 больных глаукомой в возрасте 60–75 лет в первый день обследования в Тамбовском филиале МНТК ««Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова». Контролем служили

178 человек аналогичного возраста, не болеющих глаукомой. Необходимый объем выборки для получения репрезентативных результатов рассчитан по специальной формуле [14].

Для изучения КЖ у больных глаукомой использовался специальный опросник, разработанный Национальным институтом глаза США — National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI-VFQ-25), адаптированный соответствующим образом и содержащий 25 вопросов [15].

Полученная в результате опроса больных глаукомой информация группировалась в двенадцать шкал, отражающих соответствующие проявления КЖ: общий анализ зрения, оценка общего состояния здоровья, зрение вдаль, зрение вблизи, состояние психического здоровья, социального функционирования, потребность в помощи посторонних, ролевые ограничения, возникающие проблемы с передвижением, оценка цветоощущения, показатели периферического зрения, глазная боль. Значение каждой названной шкалы могло составлять от 0 до 100 баллов. Последние соответствовали наивысшей оценке КЖ больных глаукомой.

Для обработки данных использовалась статистическая программа Statistica 6.0. При сравнении средних арифметических значений баллов по двенадцати шкалам применялся непараметрический *T*-критерий Уайта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из полученных результатов (табл. 1), развитие глаукомы у пожилых людей влечет за собой репрезентативное снижение КЖ по всем исследованным двенадцати шкалам опросника NEI-VFQ-25. Безусловно, с учетом специфики рассматриваемой нозологической формы при глаукоме происходит поражение зрительных функций, вследствие этого изменяются показатели КЖ: значительно снизились от максимально возможных 100 баллов показатели КЖ, связанные с восприятием зрения вдаль, общей оценкой зрения, зрения вблизи. Эти составляющие КЖ у больных глаукомой претерпели наибольший регресс и максимальное достоверное снижение ($p < 0{,}001$) по сравнению с контрольной группой.

Существенные различия между сравниваемыми группами выявлены и по другим показателям КЖ. Сказанное относится к восприятию глазной боли, зависимости пациентов с глаукомой от посторонних лиц при решении тех или иных жизненных, бытовых, медицинских проблем. Практически равное снижение показателей КЖ среди пожилых с глаукомой установлено по критерию «ролевые ограничения и проблемы передвижения».

Развитие глаукомы оказывает не только влияние на снижение параметров КЖ, но также и на общее состояние здоровья. Так, данный показатель КЖ у больных глаукомой практически в 2 раза ниже, чем у аналогичной группы пожилых без глаукомы ($p < 0{,}001$). У пожилых с глаукомой достоверно снижены также параметры по шкалам «психическое здоровье», «социальное функционирование» ($p < 0{,}001$), «периферическое зрение». Менее подверженным влиянию глаукомы у пожилых пациентов является критерий цветоощущения, несмотря на достоверность различий с группой контроля.

Таким образом, изучение КЖ больных глаукомой пожилого возраста по специальной анкете NEI-VFQ-25 позволило установить субъективное мнение пациентов по различным аспектам КЖ, что имеет научное и практическое значение. Мнение пациентов с глаукомой выявляет как отношение больных к данному заболеванию, так и влияние рассматриваемой патологии на составляющие КЖ.

Изучение субъективного мнения пациентов с глаукомой важно, так как зрение обеспечивает получение

Таблица 1. Показатели КЖ больных глаукомой пожилого возраста ($M \pm m$, баллы)

Table 1. QOL indices of elderly glaucoma patients ($M \pm m$, points)

Показатели КЖ / QL indicators	Больные глаукомой пожилого возраста / Patients with glaucoma, elderly	Пожилые без глаукомы (контроль) / Elderly without glaucoma (control)
Общее состояние здоровья / General health	38,9 ± 1,4	76,1 ± 2,1*
Общая оценка зрения / Overall vision assessment	23,5 ± 1,5	75,2 ± 1,9*
Глазная боль / Eye pain	30,4 ± 1,8	84,3 ± 1,7*
Зрение вблизи / Near vision	26,8 ± 1,6	73,5 ± 2,0*
Зрение вдаль / Distant vision	19,5 ± 1,3	69,5 ± 1,8*
Социальное функционирование / Social functioning	59,8 ± 2,0	82,7 ± 2,1*
Психическое здоровье / Mental health	55,3 ± 1,8	80,2 ± 1,9*
Ролевые ограничения / Role-playing restrictions	32,4 ± 1,5	77,5 ± 1,7*
Зависимость от посторонних / Dependence on outsiders	30,5 ± 1,6	79,3 ± 1,8*
Проблемы передвижения / Movement problems	32,2 ± 1,4	74,6 ± 2,3*
Цветоощущение / Chromatic sensitivity	65,7 ± 1,9	84,2 ± 2,0*
Периферическое зрение / Peripheral vision	55,9 ± 1,7	77,5 ± 1,9*

Примечание: * Различие достоверно в сравнении с контролем.
Note: * The difference is reliable in comparison with the control.

информации и ориентацию человека в пространстве, оказывает существенное влияние на эмоциональное состояние [15]. Вместе с тем субъективное восприятие КЖ больными глаукомой дополняет результаты объективного, в том числе офтальмологического обследования пациентов, но исследователями рассматривается крайне редко, что снижает полноценность анализа качества оказываемой специализированной медицинской помощи.

Анализ КЖ у 25 больных с терминальной стадией первичной открытоугольной глаукомы посредством специфического опросника NEI-VFQ-25 выявил, что наибольшее достоверное снижение КЖ по сравнению с контролем происходит по показателям «общая оценка зрения» (23,9 %), «периферическое зрение» (20,0 %), «зрение вдаль» (20,5 %) [16]. Ухудшение КЖ больных глаукомой установлено также и по другим параметрам, таким как «социальное функционирование» (28,4 %), «зависимость больного от посторонних» (28,2 %), «зрение вблизи» (27,4 %) и «цветоощущение» (26,9 %), «психическое здоровье» (29,1 %) и «ролевые ограничения» (28,6 %) ($p < 0,001$). КЖ больных глаукомой по шкале «глазная боль» в сравнении с контролем снижено и составляет 35,9 % ($p < 0,001$).

Однако статистически достоверной разницы в сравнении с контрольной группой у больных глаукомой по шкале «цветовое зрение» не обнаружено ($p > 0,05$), что указывает на отсутствие влияния глаукомы на изменение данного параметра, его неизменность или продолжительное сохранение [15]. Наряду с этим развитие глаукомы, в отличие от контрольной группы, вызывает снижение эмоционально-психического благополучия, показателей субъективной оценки состояния здоровья в целом. Возникают также зависимость от посторонней помощи; глазная боль, проблемы передвижения; снижение периферического зрения, восприятия зрения вдаль и вблизи. Ухудшается деятельность, связанная со зрением, социальное функционирование.

Снижение КЖ у больных глаукомой выявлено и при использовании другого опросника — SF-36 [15]. Статистически достоверно у больных глаукомой и представителей контрольной групп выявлены различия по опроснику SF-36 по критериям: физическая активность, болевая реакция, поведение в повседневной жизни, общее самочувствие и ограничения, обусловленные физической болью ($p < 0,05$). Однако применение неспецифического опросника SF-36 не позволяет получать объективную оценку КЖ у больных глаукомой, поскольку указанный опросник предназначен и для исследования КЖ здоровых людей и не учитывает особенностей изменений, обусловленных поражением функции зрения вследствие глаукомы.

Изменения КЖ пациентов, страдающих глаукомой, по сравнению с контрольной группой подтверждаются и снижением у больных глаукомой удовлетворенности жизнью [17]. Репрезентативные различия в сравниваемых группах выявлены по многим показателям с более высокими значениями социальной и бытовой активности, ежедневной включенности пациентов в решение текущих ситуаций и вопросов. О.М. Бабайлова и соавт. [17] объясняют это тем, что вследствие стресса, обусловленного таким тяжелым по последствиям заболеванием, как глаукома, у пациентов активизируются адаптационные механизмы психологической защиты, обеспечивающие сохранение душевного комфорта и удовлетворенности жизнью. Именно с работой механизмов психологической защиты, по мнению авторов, связано превышение показателей удовлетворенности жизнью в группе больных глаукомой — 6,7 против 6,3 — в контроле. Кроме того, эти авторы считают, что постановка диагноза «глаукома» формирует у больных в начальном периоде адаптационные реакции, способствующие некритическому восприятию ситуации, нарушениям лечебных мероприятий и нестабильному течению глаукомы [17].

Контузионная травма глаза влияет в большей степени на снижение показателя эмоционального благополучия больных, что, безусловно, определяется субъективным восприятием последствий травмы и боязнью потери зрения вплоть до слепоты [18]. Больные после контузионной травмы отмечают нарушение сна и ухудшение настроения в 44 % случаев, а в 55,0 % случаев возникает страх при обращении за медицинской помощью к офтальмологу в связи с убежденностью в неизлечимости нарушений со стороны органа зрения и из-за возможности узнать отрицательные результаты лечения. При этом постоянную тревогу по поводу утраты зрения отмечают 5,7 % больных с контузионной травмой, длительную тревогу — 11,0 %, редкую — 50,0 % и довольно часто — 33,3 %. Следовательно, все пациенты с данной травмой в той или иной степени испытывают тревогу из-за возможности снижения или потери зрения [18].

Отразить в целом психологическое состояние пациентов с патологией глаза, в том числе с глаукомой, по мнению некоторых авторов [15, 18], отдельные показатели КЖ не могут, для этого требуется определение интегрального показателя КЖ. Последний более полно характеризует общее психологическое состояние больных глаукомой, поскольку учитывает результаты каждой из двенадцати шкал опросника NEI-VFQ, а интегральный показатель КЖ в этом случае является максимальным и соответствует наивысшему уровню КЖ больных. Среди больных глаукомой значение интегрального показателя составляет в среднем 804,5 балла против 994 баллов в группе здоровых людей (контроль).

Выявленное различие в величине интегрального показателя КЖ представителей контрольной группы от максимально возможного значения объясняется доминированием среди обследованных лиц пожилого возраста в соответствии с критериями включения, а также субъективным восприятием шкал опросника NEI-VFQ-25 [15]. Среди больных глаукомой интегральный показатель КЖ по сравнению с таковым в контрольной группе снижен на 19 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование КЖ у больных глаукомой в пожилом возрасте свидетельствует о достоверном снижении всех составляющих, позволяет выявить ведущие проявления, на которые глаукома оказывает наиболее негативное воздействие. Это имеет практическое значение для принятия решений в клинической практике при организации профилактических и лечебных мероприятий, так как учитывает особенности каждого конкретного пациента с глаукомой.

Установленное впервые снижение интегрального показателя КЖ у больных глаукомой пожилого возраста следует использовать как объективный критерий восприятия данного заболевания и оценки состояния здоровья пациентов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Агарков Н.М. — статистическая обработка, написание текста;
Чухраёв А.М. — сбор и обработка материала;
Фабрикантов О.Л. — сбор и обработка материала;
Яблокова Н.В. — концепция и дизайн исследования, подготовка иллюстраций, сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Al Rashed W.A., Bin Abdulrahman A.K., Zarban A.A., Almasri M.S., Mirza A.S., Khandekar R. Public Awareness regarding Common Eye Diseases among Saudi Adults in Riyadh City: A Quantitative Study. *J Ophthalmol.* 2017:9080791. Jul 2. DOI: 10.1155/2017/9080791
2. Haddad M.F., Bakkar M.M., Abdo N. Public awareness of common eye diseases in Jordan. *BMC Ophthalmol.* 2017;Oct 2;17(1):177. DOI: 10.1186/s12886-017-0575-3
3. Katibeh M., Ziaei H., Panah E., Moein H.R. Knowledge and awareness of age related eye diseases: a population-based survey. *J Ophthalmic Vis Res.* 2014;9(2):223–231.
4. Islam F.M., Chakrabarti R., Islam S.Z., Finger R.P., Critchley C. Factors Associated with Awareness, Attitudes and Practices Regarding Common Eye Diseases in the General Population in a Rural District in Bangladesh: The Bangladesh Population-based Diabetes and Eye Study (BPDES) *PLoS One.* 2015;10(7):e0133043. DOI: 10.1371/journal.pone.0133043
5. Napoli P.E., Sanna R., Iovino C., Fossarello M. Resolution of pinguecula-related dry eye disease after argon laser photocoagulation. *Int Med Case Rep J.* 2017;10:247–250. DOI: 10.2147/IMCRJ.S138786
6. Gibson D.M. Frequency and predictors of missed visits to primary care and eye care providers for annually recommended diabetes preventive care services over a two-year period among U.S. adults with diabetes. *Prev Med.* 2017; Dec;105:257–264. DOI: 10.1016/j.ypmed.2017.09.019
7. Gollogly H.E., Hodge D.O., St Sauver J.L., Erie J.C. Increasing incidence of cataract surgery: population-based study. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(9):1383–1389. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.03.027
8. Harrabi H., Kergoat M.J., Rousseau J., Boisjoly H., Schmaltz H., Moghadaszadeh S., Roy-Gagnon M.H., Freeman E.E. Age-related eye disease and cognitive function. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(2):1217–1221. DOI: 10.1167/iovs.14-15370
9. Patel C., Kim S.J., Chomsky A., Saboori M. Incidence and risk factors for chronic uveitis following cataract surgery. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;21(2):130–134. DOI: 10.3109/09273948.2012.752013
10. Yao K., Zhu Y., Zhu Z., Wu J., Liu Y., Lu Y., Hao Y., Bao Y., Ye J., Huang Y., Li Z., Shentu X., Yu Y. The incidence of postoperative endophthalmitis after cataract surgery in China: a multicenter investigation of 2006–2011. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(10):1312–1317. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303282
11. Zheng Y, Cheng C.Y., Lamoureux E.L, Chiang P.P., Rahman Anuar A, Wang J.J, Mitchell P., Saw S.M., Wong T.Y. How much eye care services do Asian populations need? Projection from the Singapore Epidemiology of Eye Disease (SEED) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(3):2171–2177. DOI: 10.1167/iovs.12-11393
12. Kolko M., Horwitz A., Thygesen J., Jeppesen J., Torp-Pedersen C. The Prevalence and Incidence of Glaucoma in Denmark in a Fifteen Year Period: A Nationwide Study. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132048. DOI: 10.1371/journal.pone.0132048
13. Азнабаев Б.М., Загидуллина А.Ш., Рашитова Д.Р. Анализ заболеваемости глаукомой населения республики Башкортостан. *Национальный журнал глаукома.* 2017;16(1):55–63. [Aznabaev B.M., Zagidullina A.Sh., Rashitova D.R. Analysis of the incidence of glaucoma in the Republic of Bashkortostan. National Journal glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaucoma.* 2017;16(1):55–63 (In Russ.)].
14. Медик В.А., Токмачёв М.С. *Математическая статистика в медицине.* М.: Финансы и статистика, 2007, 800 с. [Medik V.A., Tokmachjov M.S. 2007. *Mathematical statistics in medicine.* Moscow: Finansy i statistika, 2007. 800 p. (In Russ.)].
15. 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.)].
16. Кириллова О.А. Пограничные психические расстройства у больных на разных стадиях развития первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник Российского университета дружбы народов.* 2007;5:91–93. [Kirillova O.A. Borderline mental disorders in patients at different stages of primary open-angle glaucoma. Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia = *Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov.* 2007;5:91–93 (In Russ.)].
17. Бабайлова О.М., Панова И.Е., Клевакина Ю.С. Исследование показателей удовлетворенности жизнью у пациентов с глаукомой. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2011;14(133):38–40. [Babajlova O.M., Panova I.E., Klevakina Ju.S. The study of life satisfaction indicators in patients with glaucoma. Annals of Orenburg State University = *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2011;14(133):38–40 (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.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»
Агарков Николай Михайлович
доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии
ул. 50 лет Октября, 94, Курск, 305040, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-4821-3692

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Чухраёв Александр Михайлович
доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор
Бескудниковский бул., 59а, 127486, Москва, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-8991-0910

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Фабрикантов Олег Львович
доктор медицинских наук, профессор, директор
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Яблокова Наталья Валентиновна
заведующая отделением
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

South-Western State University
Agarkov Nikolay M.
MD, Professor at the Biomedical Engineering Department
50 let Oktyabrya str., 94, Kursk, 305040, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-4821-3692

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Chukhrai Alexander M.
MD, Professor, general director
Beskudnikovsky buld., 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-8991-0910

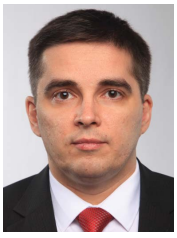
Tambov branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Fabrikantov Oleg L.
MD, Professor, director
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

Tambov branch The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Yablokova Natalia V.
head of the Department
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-532-538

поступила 31.05.21
was received 31.05.21

Предпосылки применения бесконсервантных препаратов при медикаментозной терапии глаукомы



Д.А. Дорофеев[1] А.Ю. Брежнев[2] И.Р. Газизова[3] М.А. Глазунова[4]

Е.В. Кирилик[1], А.В. Куроедов[5], А.В. Селезнев[6], А.Г. Шукуров[4]

[1] МАУЗ «Городская клиническая больница № 2», поликлиника № 1
ул. Российская, 200, Челябинск, 454090, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. К. Маркса, 3, Курск, 305041, Российская Федерация

[3] ФГУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук
ул. Академика Павлова, 9, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация

[4] ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Воровского, 64, Челябинск, 454092, Российская Федерация

[5] ФГУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации
ул. Большая Оленья, 8а, Москва, 107014, Российская Федерация

[6] ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Шереметевский просп., 8, Иваново, 153012, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3):532–538

Цель — проанализировать литературные данные о преимуществах бесконсервантной медикаментозной терапии глаукомы. **Материалы и методы.** Были проанализированы 482 статьи в базе данных Pubmed, опубликованных с 1975 по 2020 год, с использованием терминов «глаукома», «консерванты», «бесконсервантная терапия», «бензалкония хлорид» (БАХ). В обзор включено 54 источника информации. Критерии включения: исследования, в которых изучалось влияние местной гипотензивной терапии на состояние глазной поверхности в сравнении с бесконсервантными препаратами. **Обсуждение**. БАХ — самый распространенный консервант, используемый в офтальмологии, на долю которого приходится 70 % рецептур глазных капель. БАХ оказывает выраженное токсическое воздействие на глазную поверхность, поэтому были разработаны другие классы консервантов. К ним относятся детергент поликватерниум-1; окисляющие консерванты — стабилизированный оксихлорокомплекс и перборат натрия; ионный буферный консервант. Однако бóльшая часть публикаций посвящена БАХ, так как он считается наиболее токсичным и при этом самым часто используемым консервантом. Существует большое количество исследований по переключению с консервантной терапии на бесконсервантную, в которых изучались практически все группы препаратов, используемых для терапии глаукомы. Применение гипотензивных препаратов сопряжено с действием не только консервантов, но и активного вещества, вспомогательных веществ и буферов. Тем не менее большинство исследований демонстрируют преимущества бесконсервантных препаратов. В других исследованиях проводилось сравнение консервантных и бесконсервантных препаратов с одинаковыми действующими веществами, в которых был выявлен сопоставимый гипотензивный эффект и профиль безопасности, что указывает на то, что БАХ не требуется для адекватного проникновения действующего вещества к точке приложения. При этом также выявлены статистически значимые преимущества в переносимости бесконсервантной терапии. **Заключение.** Консервантная терапия глаукомы оказывает токсическое влияние на глазную поверхность, что приводит к снижению качества жизни и комплаентности. Переход на бесконсервантные препараты может помочь добиться снижения ятрогенных осложнений при длительном лечении пациентов с глаукомой.

Ключевые слова: глаукома, синдром сухого глаза, патология глазной поверхности, бесконсервантная терапия, консерванты глазных капель, бензалкония хлорид

Для цитирования: Дорофеев Д.А., Брежнев А.Ю., Газизова И.Р., Глазунова М.А., Кирилик Е.В., Куроедов А.В., Селезнев А.В., Шукуров А.Г. Предпосылки применения бесконсервантных препаратов при медикаментозной терапии глаукомы. *Офтальмология.* 2021;18(3):532–538. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-532-538

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Prerequisites to Use Preservative-Free Drugs in Medication Therapy of Glaucoma

D.A. Dorofeev[1], A.Yu. Brezhnev[2], I.R. Gazizova[3], M.A. Glasunova[4], E.V. Kirilik[1], A.V. Kuroedov[5], A.V. Seleznev[6], A.G. Shukurov[4]

[1] Chelyabinsk Public Clinical Hospital № 2, Polyclinic № 1
Rossiyskaya str., 200, Chelyabinsk, 454090, Russian Federation

[2] Kursk State Medical University
K. Marks str., 3, Kursk, 305041, Russian Federation

[3] Institute of the Human Brain, RAS
Academician Pavlov str., 9, St. Petersburg, 197376, Russian Federation

[4] South Ural State Medical University
Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

[5] Mandryka Central Clinical Hospital
Bol'shaya Olen'ya str., 8A, Moscow, 107014, Russian Federation

[6] Ivanovo State Medical Academy
Sheremetevskiy ave., 8, Ivanovo, 153012, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):532–538

Purpose — to analyze the literature data on the benefits of preservative-free medication therapy for glaucoma. **Materials and methods.** 482 articles in the Pubmed database published from 1975 to 2020 were analyzed using the terms: "glaucoma", "preservatives", "preservative-free therapy", "benzalkonium chloride". The review includes 78 articles. Inclusion criteria: studies that examined the effect of local antihypertensive therapy on the condition of the ocular surface in comparison with preservative-free drugs. **Discussion**. BAC is the most common preservative used in ophthalmology, accounting for 70 % of eye drop formulations. But it has a pronounced toxic effect on the ocular surface, so other classes of preservatives have been developed. These include polyquaternium-1 detergent; oxidizing preservatives — stabilized oxychlorocomplex and sodium perborate; ionic buffer preservative. However, most of the publications are devoted to BAC, as it is considered the most toxic and, at the same time, the most commonly used preservative. There is a large number of switching studies from preservative therapy to preservative-free, in which almost all groups of drugs used for the treatment of glaucoma were studied, but the use of antihypertensive drugs is associated not only with the action of preservatives, but also with the active substance, excipients and buffers. However, most switching studies demonstrate the benefits of preservative-free drugs. Other studies compared preservative and preservative-free drugs with the same active ingredients, in which a comparable hypotensive effect and safety profile was revealed, which indicates that BAC is not required for adequate penetration of the active substance to the point of application. At the same time, statistically significant advantages in the tolerability of preservative-free therapy were also revealed. **Conclusion**. Glaucoma preservative therapy has a toxic effect on the ocular surface, which leads to a decrease in the quality of life and compliance. Switching to preservative-free drugs can help reduce iatrogenic complications during long-term treatment of patients with glaucoma.

Keywords: glaucoma, dry eye syndrome, ocular surface pathology, preservative-free therapy, preservatives for eye drops, benzalkonium chloride

For citation: Dorofeev D.A., Brezhnev A.Yu., Gazizova I.R., Glasunova M.A., Kirilik E.V., Kuroedov A.V., Seleznev A.V., Shukurov A.G. Prerequisites to Use Preservative-Free Drugs in Medication Therapy of Glaucoma. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):532–538. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-532-538

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Синдром сухого глаза (ССГ) является многофакторным заболеванием, при котором выявляются изменения во всех структурах глазной поверхности: в эпителии конъюнктивы и роговицы, слезных и мейбомиевых железах, что приводит к специфическим жалобам со стороны пациента и/или снижению качества зрения [1, 2]. ССГ может быть как самостоятельным заболеванием, так и сочетаться с другой офтальмологической патологией. Кроме того, он может развиваться или усугубляться в результате ятрогенных вмешательств, таких как длительная гипотензивная терапия [3], применение системных лекарственных препаратов [4, 5] или оперативные вмешательства [6, 7]. В этом обзоре мы сосредоточимся на взаимосвязи ССГ и местной гипотензивной терапии глаукомы.

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты и слабовидения в мире. Заболеваемость глаукомой, по данным ВОЗ, составляет от 60 до 105 млн человек в мире, причем в ближайшие 10 лет это число увеличится еще на 10 млн [8]. Распространенность глаукомы у лиц старше 50 лет, страдающих ССГ, превышает 10 % [8, 9]. При этом частота ССГ у пациентов с глаукомой, получающих местную гипотензивную терапию, по некоторым данным, составляет 60 % [10, 11].

В ряде исследований отмечается, что жалобы, характерные для ССГ, такие как жжение, раздражение, зуд, слезотечение, снижение остроты и/или качества зрения, пациенты связывают с применением гипотензивных капель [11, 12]. Кроме того, ССГ ассоциируется с большей частотой неуспеха фильтрующей хирургии [13, 14] и жалобами пациента на проявления

синдрома сухого глаза после катарактальной хирургии [15].

Исследование базальной продукции слезы, определяемой при помощи флуорофотометрии как процент уменьшения концентрации флуоресцеина в слезной пленке в течение минуты после закапывания флуоресцеина, снижена у пациентов с ПОУГ (впервые выявленная без лечения) на 27 % по сравнению со здоровыми пациентами [16]. А возникновение ССГ у пациентов с глаукомой может приводить к плохому соблюдению гипотензивного режима [17, 18] и, как следствие, прогрессированию глаукомного процесса [19].

Таким образом, успех терапии глаукомы в некотором роде зависит от состояния глазной поверхности пациентов, получающих гипотензивную терапию, и наоборот, применение гипотензивной терапии может приводить к развитию и/или усугублению ССГ [20]. Мы проанализировали доступную литературу, чтобы отразить взаимосвязь гипотензивной терапии глаукомы и ССГ. Несмотря на то что токсичность бензалкония хлорида (БАХ) и новых детергентов, таких как Purite® (Allergan Inc., США), Polyquaternum 1 или Polyquad® (Alcon Research, США), SofZia® (Novartis AG, Швейцария) остается приемлемой, их длительное использование может приводить к усугублению неблагополучного состояния глазной поверхности [21, 22]. В результате, обобщая современные представления о токсичности консервантов, входящих в состав гипотензивных капель, и их влияние на развитие ССГ, нами была поставлена **цель исследования**: проанализировать литературные данные о влиянии консервантов на глазную поверхность при терапии глаукомы и выявить потенциальные преимущества бесконсервантной терапии глаукомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы 482 статьи из базы данных Pubmed, опубликованных в период с 1975 по 2020 год с использованием терминов «глаукома» (glaucoma), «консерванты» (preservatives), «бесконсервантная терапия» (preservative-free), «бензалкония хлорид» (benzalkoniumchloride). Из них были включены в этот обзор 54 статьи. Критериями включения были исследования, целью которых было изучение влияния местной гипотензивной терапии на состояние глазной поверхности в сравнении с бесконсервантными препаратами. Критерии невключения: эксперименты на животных, клинические случаи и исследования, не удовлетворяющие критериям включения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Долгие годы (с 1949 г.) БАХ применяется в качестве консерванта в рецептурах глазных капель (в разных концентрациях: от 0,004 до 0,02 %). Вместе с тем известна способность БАХ разрушать слезную пленку. Так, в 1975 году W.S. Wilson и соавт. [23] выяснили, что закапывание капель, содержащих БАХ (0,01 %), вызывало уменьшение времени появления сухих пятен на поверхности роговицы практически в два раза. Но, тем не менее, это самый распространенный консервант, применяемый в офтальмологических препаратах, на долю которого приходится практически 70 % рецептур глазных капель [13, 21]. Консервант оказывает токсическое воздействие на глазную поверхность посредством большого количества механизмов, включая апоптоз, нейротоксичность, воздействие на трабекулярную сеть, эпителий хрусталика и повреждение ДНК [24, 25].

Обеспокоенность по поводу токсичности БАХ привела к разработке других классов консервантов. К ним относятся поликватерниум-1 (Polyquad®), который является детергентом; окисляющие консерванты, такие как стабилизированный оксихлорокомплекс (SOC, торговое наименование Purite®) и перборат натрия (GenAqua®), и ионный буферный консервант SofZia®. Кроме того, ранее применялись практически не использующиеся в настоящий момент консерванты, такие как органортутные производные (тимеросал), которые осаждают бактериальные белки и активны против грамположительных бактерий и неспорообразующих организмов; амидины (такие, как хлоргексидин), которые повреждают цитоплазматическую мембрану

Таблица. Часто используемые консерванты в глазных каплях

Table. Commonly used preservatives in eye drops

Консервант / Preservative	Класс / Class	Антимикробное действие / Antimicrobial action	Торговое название / Trade name	Пример / Example
БАХ / BAC	Четвертичный аммоний / Quaternary ammonium	Растворяет клеточные стенки и мембраны / Dissolves cell walls and membranes	-	Люмиган, Ксалатан и др. / Lumigan, Xalatan, etc.
Поликватерниум 1 / Polyquaternium 1	Детергент / Detergent	Действует на клеточные мембраны / Acts on cell membranes	Поликвад / Polyquad	Траватан PQ / Travatan PQ
Стабилизированный оксихлорокомплекс / stabilized oxychloro complex	Окислители / Oxidants	Окисление внутриклеточных липидов и глутатиона / Oxidation of intracellular lipids and glutathione	Пурит / Purite	Альфаган Р / Alphagan P
Перборат натрия / Sodium perborate	Окислители / Oxidants	Окисление внутриклеточных липидов и глутатиона / Oxidation of intracellular lipids and glutathione	ГенАква / GenAqua	Джентал / Gental
Борат, сорбитол, пропиленгликоль и цинк / Borate, sorbitol, propylene glycol and zinc	Ионный буфер / Ionic buffer	Несколько / Several	СофЗиа / SofZia	Траватан Z / Travatan Z

Примечание: адаптировано из публикации Steven и соавт. от 2018 года [26].
Note: adopted from Steven et al. publication 2018 [26].

и особенно активны в отношении грамположительных бактерий и кокков; спирты (такие как хлорбутанол), которые могут разрушать бактериальный липидный слой; парабены (сложный эфир парагидроксибензойной кислоты), которые воздействуют на грибы, и, наконец, оксихлорированные комплексы, которые нарушают функцию клеток.

Однако бóльшая часть публикаций посвящена БАХ, так как он считается наиболее токсичным (из ныне применяемых консервантов) и при этом используется чаще всего. Было показано, что некоторые консерванты проявляют меньшую токсичность по сравнению с БАХ [27], при этом установлено, что антимикробная активность консерванта прямо пропорциональна его детергентному действию [28].

Токсичность БАХ была выявлена в ряде эпидемиологических исследований, проведенных у пациентов с глаукомой, получающих местную терапию [29, 30]. Первое исследование было проведено в 1999 году на 850 пациентах и выявило значительно меньшее количество жалоб на состояние глазной поверхности (дискомфорт, боль, раздражение глаз и клинические проявления воспаления конъюнктивы) у пациентов, применявших гипотензивные препараты без консервантов (35 % против 52 %; $p = 0{,}001$). Более того, у той части пациентов, которой была проведена замена препарата, содержащего консервант, на бесконсервантную терапию, частота всех симптомов и объективных проявлений ССГ снизилась в 3 раза ($p < 0{,}001$) [31].

В другом эпидемиологическом исследовании (9658 пациентов) были выявлены схожие данные о меньшем проявлении ССГ при применении бесконсервантной (БК) терапии глаукомы, при переходе терапии с содержащей консерванты на БК терапию, а также уменьшении количества «капель» во всех вариантах смены терапии [12]. Кроме того, в ряде исследований у пациентов, применяющих препараты, содержащие БАХ, были выявлены увеличение маркеров воспаления, уменьшение количества бокаловидных клеток и изменения в цитологических оттисках, свидетельствующие о повышенном апоптозе, а также об изменениях проницаемости роговицы [32, 33].

Многоцентровое международное исследование группы ученых «Научный авангард» продемонстрировало значительное снижение времени разрыва слезной пленки (проба Норна; 7,34 ± 0,15 и 9,86 ± 0,29; $p < 0{,}05$), суммарной слезопродукции (тест Ширмера 1; 12,40 ± 0,28 и 15,58 ± 0,45 мм; $p < 0{,}05$), увеличение окрашивания глазной поверхности (витальное окрашивание лиссаминовым зеленым; 1,37 ± 0,04 и 0,72 ± 0,06 балла, $p < 0{,}05$) и субъективных жалоб (опросник OSDI; 72,54 (69,08–76,00) и 49,33 (42,80–55,86), доля пациентов, предъявляющих жалобы, и 95 % ДИ; $p < 0{,}05$) у пациентов, получающих гипотензивную терапию, по сравнению с контрольной группой, в которой пациенты не использовали ни один из офтальмологических препаратов [3]. Однако в этом исследовании не сравнивали содержащие консервант и бесконсервантные формы.

В другом многоцентровом международном исследовании была определена одинаковая гипотензивная эффективность латанопроста с консервантом и без, но при этом выявлены статистически значимые преимущества в отношении переносимости бесконсервантной терапии [34]. В свою очередь, перевод на бесконсервантную терапию приводил к уменьшению жалоб на состояние глазной поверхности уже после 42 дней после смены терапии [34], что, вероятно, должно влиять на приверженность пациентов к лечению [35, 36] и экономическую целесообразность применения бесконсервантной терапии [37].

Значительное снижение количества бокаловидных клеток в группе, получавшей тимолол, содержащий консервант, (86,8 vs 48,3; $p < 0{,}001$) было выявлено в исследовании P. Frezzotti (60 пациентов, срок наблюдения 12 месяцев) [38], при этом количество бокаловидных клеток не отличалось в группах бесконсервантной терапии и контрольной группы (86,8 vs 88,9; $p > 0{,}05$). Схожую динамику проявили тест Ширмера I и время разрыва слезной пленки [38].

Если детергентное действие консервантов подтверждается лабораторными, эпидемиологическими и проспективными исследованиями, то в клинической практике должно быть выявлено улучшение состояния глазной поверхности при смене «консервантной» терапии на бесконсервантную, что и подтверждается многочисленными «исследованиями переключения». Так, первым подобным исследованием, которое нам удалось найти, стала работа F. Levrat и соавт. [38], включившая 919 пациентов, 125 офтальмологов. Стоит отметить, что у 164 пациентов в период выполнения исследования была проведена смена «консервантной терапии» на бесконсервантную, что позволило за период 3,3 месяца статистически значимо снизить проявления ССГ [31].

При этом большинство подобных исследований не было двойным слепым рандомизированным [34, 39], при этом не сравнивали консервантные и бесконсервантные препараты, содержащие разные действующие вещества [40, 41]. Нам удалось найти несколько рандомизированных слепых контролируемых клинических исследований [42, 43], в которых изучали эффективность и безопасность применения препаратов с одинаковыми действующими веществами, а группы отличались по наличию или отсутствию БАХ.

Несмотря на то что во всех трех исследованиях были разные действующие вещества, консервантные и бесконсервантные препараты проявили сопоставимый гипотензивный эффект и профиль безопасности, что указывает на то, что БАХ не требуется для адекватного проникновения действующего вещества к точке приложения. В свою очередь, схожий профиль безопасности консервантных и бесконсервантных форм препарата может свидетельствовать об относительной безопасности

применения консервантных препаратов у пациентов без сопутствующей патологии глазной поверхности. Но, как было показано выше, длительное применение препаратов, содержащих консерванты, может приводить к развитию ССГ.

Нам встретилось упоминание о нескольких неопубликованных исследованиях — травопрост (SofZia) vs латанопрост БК (NCT00798759 (2008 г.), NCT00690794 (2008 г.), NCT00527592 (2007 г.)), доступных на https://clinicaltrials.gov. Вероятно, результаты этих исследований не были опубликованы из-за отсутствия клинически значимых различий между группами сравнения.

В настоящее время существует большое количество исследований, в которых изучали практически все группы препаратов в отношении переключения с консервантных препаратов на бесконсервантные. Так, использование β-блокаторов без консервантов у пациентов с глаукомой улучшает качество жизни за счет снижения проявлений симптомов синдрома сухого глаза: уменьшение сухости, гиперемии, фолликулярной гиперплазии, ощущения инородного тела. При этом уровень офтальмотонуса оставался стабильным [44, 45].

В исследовании аналогов простагландинов выявлено, что травопрост 0,004 % без БАХ эквивалентен травопросту 0,004 % с БАХ как по безопасности, так и по эффективности. Переход с латанопроста, содержащего консервант БАХ 0,005 %, на травопрост, не содержащий БАХ 0,004 %, привел к значительному снижению выраженности симптомов ССГ по опроснику OSDI. Тафлупрост, не содержащий консервантов, поддерживает офтальмотонус на том же уровне, что и латанопрост, но лучше переносится пациентами с симптомами ССГ, что приводит к улучшению качества жизни, повышению удовлетворенности лечением и снижению дискомфорта [41, 46, 47], что также подтверждается метаанализом, проведенным Uusitalo и соавт. в 2016 году [40].

При изучении ингибиторов карбоангидразы доказано, что бесконсервантный дорзоламид обладает наименьшей цитотоксичностью для культуры человеческих эндотелиальных клеток роговицы в сравнении с консервантными препаратами тимолол, трусопт, траватан, ксалатан [48, 49].

И, наконец, в исследованиях комбинированных препаратов выявлено, что дорзоламид + тимолол без консервантов и с консервантом были эквивалентны по эффективности и имели аналогичную переносимость, а переход на бесконсервантный дорзоламид + тимолол значительно улучшил самооценку качества жизни пациентов с глаукомой [48, 50, 51].

Однако применение гипотензивных препаратов сопряжено с детергентным действием не только консервантов, но и самого активного вещества, а также вспомогательных веществ и буферов [52]. Но, тем не менее, большинство исследований переключения демонстрирует преимущества бесконсервантных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с глаукомой, получающие местную гипотензивную терапию, чаще страдают от проявлений ССГ по сравнению с аналогичной контрольной группой [3, 36], что приводит к снижению качества жизни и приверженности лечению [53, 54], а при дальнейшем прогрессировании процесса и необходимости оперативного лечения глаукомы уменьшает вероятность ее успеха [7, 13, 14]. Все эти обстоятельства, время и дозозависимый эффект от применения гипотензивных препаратов, содержащих консерванты, предъявляют определенные требования к гипотензивным препаратам, и, вероятно, бесконсервантные препараты позволяют добиться снижения некоторых ятрогенных осложнений со стороны глазной поверхности при длительном лечении пациентов с глаукомой.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Дорофеев Д.А. — концепция, написание текста;
Брежнев А.Ю. — концепция, редактирование текста;
Газизова И.Р. — редактирование текста;
Глазунова М.А. — сбор и обработка материала, написание текста, подготовка текста к публикации;
Кирилик Е.В. — сбор и обработка материала, написание текста, подготовка текста к публикации;
Куроедов А.В. — редактирование текста;
Селезнев А.В. — редактирование текста;
Шукуров А.Г. — сбор и обработка материала, написание текста, подготовка текста к публикации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ramli N., Supramaniam G., Samsudin A., Juana A., Zahari M., Choo M.M. Ocular surface disease in glaucoma: Effect of polypharmacy and preservatives. *Optom Vis Sci*. 2015;92(9):e222–e226. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000542
2. Pflugfelder S.C., de Paiva C.S. The Pathophysiology of Dry Eye Disease: What We Know and Future Directions for Research. *Ophthalmology.* 2017;124(11):S4–S13. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.07.010
3. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2017;17(2):74–82. [Abysheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2017;17(2):74–82 (In Russ.)]. DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-74-82
4. Gomes J.A.P., Azar D.T., Baudouin C. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):511–538. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.004
5. Askeroglu U., Alleyne B., Guyuron B. Pharmaceutical and herbal products that may contribute to dry eyes. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(1):159–167. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318272a00e
6. Koller T., Stürmer J., Gloor B. Risk factors for trabeculectomy failure *Klin Monbl Augenheilkd*. 1998;213(07):1–8. DOI: 10.1055/s-2008-1034936
7. Baudouin C. Ocular surface and external filtration surgery: Mutual relationships. *Dev Ophthalmol*. 2012;50:64–78. DOI: 10.1159/000334791
8. Quigley H., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262–267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224
9. Ali F.S., Akpek E.K. Glaucoma and Dry Eye. *Ophthalmology.* 2009;116(6):1232. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.12.034
10. Fechtner R.D., Godfrey D.G., Budenz D., Stewart J.A., Stewart W.C., Jasek M.C. Prevalence of ocular surface complaints in patients with laucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea.* 2010;29(6):618–621. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181c325b2
11. Prum B.E., Rosenberg L.F., Gedde S.J. Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology.* 2016;123(1):P41–P111. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.10.053
12. Jaenen N., Baudouin C., Pouliquen P., Manni G., Figueiredo A., Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(3):341–349. DOI: 10.1177/112067210701700311
13. Broadway D.C., Grierson I., O'brien C., Hitchings R.A. Adverse Effects of Topical Antiglaucoma Medication: II. The Outcome of Filtration Surgery. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(11):1446–1454. DOI: 10.1001/archopht.1994.01090230060021

14. Skalicky S.E., Goldberg I., McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(1):1–9.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.05.033
15. Movahedan A., Djalilian A.R. Cataract surgery in the face of ocular surface disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(1):68–72. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32834d90b7
16. Kuppens E.V.M.J., Van Best J.A., Sterk C.C., De Keizer R.J.W. Decreased basal tear turnover in patients with untreated primary open- angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(1):41–46. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)73757-2
17. Castel O.C., Keinan-Boker L., Geyer O., Milmana U., Karkabi K. Factors associated with adherence to glaucoma pharmacotherapy in the primary care setting. *Fam Pract*. 2014;31(4):453–461. DOI: 10.1093/fampra/cmu031
18. Kastelan S., Tomic M., Metez Soldo K., Salopek-Rabatic J. How ocular surface disease impacts the glaucoma treatment outcome. *Biomed Res Int*. 2013;2013:696328. DOI: 10.1155/2013/696328
19. Nordstrom B.L., Friedman D.S., Mozaffari E., Quigley H.A., Walker A.M. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):598.e1–598.e11. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.04.051
20. Anwar Z., Wellik S.R., Galora A. Glaucoma therapy and ocular surface disease: Current literature and recommendations. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(2):136–143. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32835c8aba
21. Freeman P.D., Kahook M.Y. Preservatives in topical ophthalmic medications: Historical and clinical perspectives. *Expert Rev Ophthalmol*. 2009;4(1):59–64. DOI: 10.1586/17469899.4.1.59
22. Alessandro G.A, Teresa R. Ocular Surface Alterations and Topical Antiglaucomatous Therapy: A Review. *Open Ophthalmol J*. 2014;8(1):67–72. DOI: 10.2174/1874364101408010067
23. Wilson W.S., Duncan A.J., Jay J.L. Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. *Br J Ophthalmol*. 1975;59(11):667–669. DOI: 10.1136/bjo.59.11.667
24. Aguayo Bonniard A., Yeung J.Y., Chan C.C., Birt C.M. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(11):1279–1289. DOI: 10.1080/17425255.2016.1209481
25. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: Implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(7):716–726. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01250.x
26. Steven D.W., Alaghband P., Lim K.S. Preservatives in glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(11):1497–1503. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311544
27. Ammar D.A., Noecker R.J., Kahook M.Y. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther*. 2010;27(11):837–845. DOI: 10.1007/s12325-010-0070-1
28. Tu E.Y. Balancing antimicrobial efficacy and toxicity of currently available topical ophthalmic preservatives. *Saudi J Ophthalmol*. 2014;28(3):182–187. DOI: 10.1016/j.sjopt.2014.06.006
29. Rouland J.F. Acceptability of preservative-free beta-blocker eye drops in the treatment of glaucoma. *Réflexions Ophtalmol*. 2011;150:43–46.
30. Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(4):418–423. DOI: 10.1136/bjo.86.4.418
31. Levrat F., Pisella P.J., Baudouin C. Clinical tolerance of antiglaucoma eyedrops with and without a preservative. Results of an unpublished survey in Europe. *J Fr Ophtalmol*. 1999;22(2):186–191.
32. Pisella P.J., Debbasch C., Hamard P. Conjunctival proinflammatory and proapoptic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: An ex vivo and in vivo study. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(5):1360–1368. DOI: 10.1167/iovs.03-1067
33. Campagna P., Macri A., Rolando M., Calabria G. Chronic topical eye preservative-free beta-blocker therapy effect on the ocular surface in glaucomatous patients. *Acta Ophthalmologica Scandinavica, Supplement*. 1997;75:53. DOI: 10.1111/j.1600-0420.1997.tb00480.x
34. Rouland J.F., Traverso C.E., Stalmans I. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(2):196–200. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302121
35. Newman-Casey P.A., Blachley T., Lee P.P., Heisler M., Farris K.B., Stein J.D. Patterns of glaucoma medication adherence over four years of follow-up. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2010–2021. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.06.039
36. Rossi G.C.M., Tinelli C., Pasinetti G.M., Milano G., Bianchi P.E. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(4):572–579. DOI: 10.1177/112067210901900409
37. Ловпаче Д.Н., Дорофеев Д.А. Фармакоэкономическая целесообразность применения бесконсервантной терапии при лечении первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с синдромом «сухого глаза» (промежуточные результаты). *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2017;17(4):195–200. [Lovpache D.N., Dorofeev D.A. Pharmacoeconomic expediency of the use of preservative-free therapy in the treatment of primary open-angle glaucoma in patients with the dry eye syndrome (intermediate results). Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2017;17(4):195–200 (In Russ.)]. DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-4-195-200
38. Frezzotti P., Fogagnolo P., Haka G. In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1 % gel formulation therapy for glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(2):e133–e140. DOI: 10.1111/aos.12261
39. DuBiner H.B., Hubatsch D.A. Late-day intraocular pressure-lowering efficacy and tolerability of travoprost 0.004 % versus bimatoprost 0.01 % in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: A randomized trial. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:151. DOI: 10.1186/1471-2415-14-151
40. 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/OPTH.S91402
41. Katz G., Springs C.L., Craven E.R., Montecchi-Palmer M. Ocular surface disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost. *Clin Ophthalmol*. 2010;4(1):1253–1261. DOI: 10.2147/OPTH.S14113
42. Shedden A., Adamsons I.A., Getson A.J. Comparison of the efficacy and tolerability of preservative-free and preservative-containing formulations of the dorzolamide/timolol fixed combination (COSOPTTM) in patients with elevated intraocular pressure in a randomized clinical trial. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(12):1757–1764. DOI: 10.1007/s00417-010-1397-7
43. Day D.G., Walters T.R., Schwartz G.F. Bimatoprost 0.03 % preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03 % ophthalmic solution (Lumigan) for glaucoma or ocular hypertension: A 12-week, randomised, double-masked trial. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(8):989–993. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-303040
44. Bron A., Chiambaretta F., Pouliquen P., Rigal D., Rouland J.F. Efficacy and safety of substituting a twice-daily regimen of timolol with a single daily instillation of non-preserved beta-blocker in patients with chronic glaucoma or ocular hypertension. *J Fr Ophtalmol*. 2003;26(7):668–674.
45. Iester M., Telani S., Frezzotti P. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30(6):476–481. DOI: 10.1089/jop.2013.0216
46. Uusitalo H., Chen E., Pfeiffer N. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(3):329–336. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.01907.x
47. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Оценка эффективности и безопасности глазных капель тафлупрост 0,0015 % без консерванта у пациентов с офтальмогипертензией и открытоугольной глаукомой. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2015;15(1):1–6. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Erichev B.P. Evaluation of efficacy and safety of preservative-free tafluprost 0.0015 % eye drops in patients with POAG and ophthalmohypertension. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2015;15(1):1–6 (In Russ.)].
48. Дорофеев Д.А., Тур Е.В., Визгалова Л.О., Тряпицин И.Д., Цыганов А.З. Влияние бесконсервантной терапии первичной открытоугольной глаукомы на состояние глазной поверхности при комбинированном лечении (промежуточные результаты). *Вестник офтальмологии*. 2019;135(6):52–59. [Dorofeev D.A., Tur E.V., Vizgalova L.O., Tryapitsin I.D., Ciganov A.Z. The effect of preservative-free treatment of primary open-angle glaucoma on the state of ocular surface in combination therapy (intermediate results). Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(6):52–59 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201913506152
49. Суббот А.М., Фисенко Н.В., Труфанов С.В. Цитотоксичность трусопта и дорзолана соло на первичной культуре эндотелиальных клеток роговицы человека. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(7):27–31. [Subbot A.M., Fisenko N.V., Trufanov S.V. Cytotoxicity of trusopt and dorzolan solo drugs to primary culture of human corneal endothelial cells. Experimental and Clinical Pharmacology = *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2020;83(7):27–31 (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-7-27-31
50. 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. [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 oftal'mologii*. 2020;136(2):73 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202013602173
51. Renieri G., Führer K., Scheithe K., Lorenz K., Pfeiffer N., Thieme H. Efficacy and Tolerability of Preservative-Free Eye Drops Containing a Fixed Combination of Dorzolamide and Timolol in Glaucoma Patients. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(6):597–603. DOI: 10.1089/jop.2010.0060
52. Онуфрийчук О.Н., Газизова И.Р., Куроедов А.В., Селезнев А.В. Влияние на состояние глаз пациентов с глаукомой основных действующих веществ гипотензивных капель. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:5–10. [Onufriichuk O.N., Gazizova I.R., Kuroedov A.V., Seleznev A.V. The effect of the main active substances of antihypertensive eye drops on condition of the eyes of glaucoma patients. Pacific Medical Journal = *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020;3:5–10 (In Russ.)]. DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-5-10
53. Bayer A., Weiler W., Oeverhaus U., Skrotzki F.E., Stewart W.C. Two-year follow-up of latanoprost 0.005 % monotherapy after changing from previous glaucoma therapies. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2004;20(6):470–478. DOI: 10.1089/jop.2004.20.470
54. Nordmann J.P., Auzanneau N., Ricard S., Berdeaux G. Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:75. DOI: 10.1186/1477-7525-1-75

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

МАУЗ «Городская клиническая больница № 2», поликлиника № 1
Дорофеев Дмитрий Александрович
врач-офтальмолог
ул. Российская, 200, Челябинск, 454090, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-3352-8170

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Брежнев Андрей Юрьевич
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
ул. К. Маркса, 3, Курск, 305041, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-5597-983X

ФГУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук
Газизова Ильмира Рифовна
доктор медицинских наук, ученый секретарь, заведующая отделением офтальмологии
ул. Академика Павлова, 9, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-4611-9931

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Глазунова Марина Александровна
студентка
ул. Воровского, 64, Челябинск, 454092, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-3215-0348

МАУЗ «Городская клиническая больница № 2», поликлиника № 1
Кирилик Елена Викторовна
врач-офтальмолог
ул. Российская, 200, Челябинск, 454090, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-0189-9586

ФГУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации
Куроедов Александр Владимирович
доктор медицинских наук, профессор кафедры, заведующий офтальмологическим отделением
ул. Большая Оленья, 8а, Москва, 107014, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-9606-0566

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

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Шукуров Ахмед Гярай оглы
студент
ул. Воровского, 64, Челябинск, 454092, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-0244-4169

ABOUT THE AUTHORS

Chelyabinsk Public Clinical Hospital No. 2, Polyclinic No. 1
Dorofeev Dmitry A.
ophthalmologist
Rossiiskaya str., 200, Chelyabinsk, 454090, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-3352-8170

Kursk State Medical University
Brezhnev Andrey Yu.
PhD, Associate Professor
K. Marks str., 3, Kursk, 305041, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-5597-983X

Institute of the Human Brain, RAS
Gazizova Ilmira R.
MD, scientific secretary, head of Ophtalmological Department
Academician Pavlov str., 9, St. Petersburg, 197376, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-4611-9931

South Ural State Medical University
Glasunova Marina A.
student
Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-3215-0348

Chelyabinsk Public Clinical Hospital No. 2, Polyclinic No. 1
Kirilik Elena V.
ophthalmologist
Rossiyskaya str., 200, Chelyabinsk, 454090, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-0189-9586

Mandryka Central Clinical Hospital
Kuroedov Alexandr V.
MD, Professor of the Ophtalmology department, head of the ophthalmology Division
Bol'shaya Olen'ya str., 8A, Moscow, 107014, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-9606-0566

Ivanovo State Medical Academy
Seleznev Alexey V.
PhD, Associate Professor
Sheremetevskiy ave., 8, Ivanovo, 153012, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-4583-6050

South Ural State Medical University
Shukurov Akhmed G.
student
Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-0244-4169

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-539-545

поступила 31.05.21
was received 31.05.21

Есть ли место для нестероидных противовоспалительных средств в кераторефракционной хирургии?





Н.В. Майчук И.А. Мушкова М.Р. Образцова

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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):539–545**

Актуальность. Кераторефракционная хирургия — современный, динамически развивающийся сегмент офтальмологии, обеспечивающий высокопредсказуемый, безопасный и стабильный рефракционный результат у пациентов с широчайшим спектром аметропий. Кераторефракционная хирургия, как правило, выбирается пациентами, ведущими активный образ жизни и нуждающимися в быстрой медико-социальной реабилитации, людьми с высокими требованиями к качеству жизни и демонстрирующими повышенные ожидания к результату коррекции. Возможно, с этим связано то, что, согласно опросу в отделе рефракционной лазерной хирургии ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, проведенному после консультации хирурга с описанием хода операции и послеоперационного течения, около 1 % пациентов отказываются от операции, опасаясь болезненных ощущений в послеоперационном периоде, а у 23,4 % ожидаемый послеоперационный дискомфорт вызывает сильные опасения. **Цель.** Изучить клиническую эффективность и безопасность препарата броксинак (0,09 % раствор бромфенака) в раннем послеоперационном периоде кераторефракционной хирургии. **Пациенты и методы.** В исследование вошли 168 пациентов (168 глаз) с миопией средней и высокой степени после операции ФРК (24 глаза), ФемтоЛАЗИК (78 глаз) и ReLEx SMILE (66 глаз), разделенных на равные подгруппы: в основной через 30 минут после операции был однократно инстиллирован броксинак, а в контрольной — плацебо. В подгруппе ФРК основной группы ежедневные инстилляции броксинака продолжили до полной реэпителизации. Оценивали степень выраженности показателей «боль в глазу», «светобоязнь», «слезотечение», «ощущение инородного тела» по пятибалльной шкале, состояние эпителия роговицы при окрашивании флюоресцеином и общую удовлетворенность операцией. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что анальгезирующий эффект наступал в среднем через 4,4 ± 0,6 минуты. Броксинак оказывал быстрый, выраженный анальгезирующий эффект у пациентов в раннем послеоперационном периоде после кераторефракционной хирургии, не замедляя реэпителизацию роговицы, и может быть рекомендован для применения в клинической практике для обезболивания и купирования асептической воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде после операций ФемтоЛАЗИК и ФРК, операция ReLEx SMILE не требует обезболивания. **Заключение.** Обезболивание в раннем послеоперационном периоде повышает удовлетворенность пациентов результатом операции, популяризует ее и способствует привлечению пациентов, ранее отказывавшихся от хирургической коррекции аметропии из-за боязни болезненных ощущений.

Ключевые слова: кераторефракционная хирургия, обезболивание, нестероидные противовоспалительные препараты, реэпителизация роговицы, удовлетворенность результатом хирургии

Для цитирования: Майчук Н.В., Мушкова И.А., Образцова М.Р. Есть ли место для нестероидных противовоспалительных средств в кераторефракционной хирургии? *Офтальмология.* 2021;18(3):539–545. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-539-545

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Do We Have a Place for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Corneal Refractive Surgery?

N.V. Maychuk, I.A. Mushkova, M.R. Obraztsova
S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Beskudnikovsky blvd., 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):539–545**

Relevance. Corneal refractive surgery is a modern, dynamically developing segment of ophthalmology that provides highly predictable, safe and stable refractive results in patients with a wide range of ametropias. Corneal refractive surgery, usually is chosen by patients who lead an active lifestyle and need rapid medical and social rehabilitation, people with high requirements for the quality of life and showing increased expectations for the result of correction. Perhaps this is due to the fact that, according to a survey at the exit of the Department of refractive laser Surgery of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Russian Ministry of Health, Moscow, conducted after consulting a surgeon with a description of the course of the operation and the postoperative course, about 1 % of patients refuse surgery, fearing painful sensations in the postoperative period, and 23.4 % of the expected postoperative discomfort causes strong concerns. **Purpose.** To study the clinical efficacy and safety of Broxinac (0.09 % bromfenac solution) in the early postoperative period of corneal refractive surgery. **Materials and methods.** The study included 168 patients (168 eyes) with moderate and high myopia after PRK (24 eyes), FemtoLASIK (78 eyes) and ReLEx SMILE (66 eyes), divided into equal subgroups: in the main group, Broxinac was instilled once 30 minutes after the operation, and in the control group — placebo. In the PRK subgroup of the main group, daily instillations of Broxinac were continued until complete reepithelization. The severity of the indicators "eye pain", "photophobia", "lacrimation", "foreign body sensation" was evaluated on a five-point scale, the state of the corneal epithelium when stained with fluorescein, and overall satisfaction with the operation. **Results and discussion.** It is established that the analgesic effect occurred on average after 4.4 ± 0.6 minutes. Broxinac had a rapid, pronounced analgesic effect in patients in the early postoperative period after keratorefractive surgery, without slowing of corneal reepithelization, and can be recommended for use in clinical practice for analgesia and relief of aseptic inflammatory reaction in the early postoperative period after FemtoLASIK and PRK. The ReLEx SMILE does not require pain relief. **Conclusion.** Analgesia of the early postoperative period increases patient satisfaction with the result of the operation, popularizes it and helps to attract patients who previously refused surgical correction of ametropia due to fear of painful sensations.

Keywords: Corneal Refractive Surgery, pain relief, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corneal reepithelization, satisfaction of the surgery outcomes

For citation: Maychuk N.V., Mushkova I.A., Obraztsova M.R. Do We Have a Place for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Corneal Refractive Surgery? *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):539–545. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-539-545

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кераторефракционная хирургия (КРХ) — современный, динамически развивающийся сегмент офтальмологии, обеспечивающий высокопредсказуемый, безопасный и стабильный рефракционный результат у пациентов с широчайшим спектром аметропий [1]. КРХ, как правило, выбирается пациентами, ведущими активный образ жизни и нуждающимися в быстрой медико-социальной реабилитации, людьми с высокими требованиями к качеству жизни и демонстрирующими повышенные ожидания к результату коррекции [2, 3]. Возможно, с этим связано то, что, согласно опросу в отделе рефракционной лазерной хирургии ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, проведенному после консультации хирурга с описанием хода операции и послеоперационного течения, около 1 % пациентов отказываются от операции, опасаясь болезненных ощущений в послеоперационном периоде, а у 23,4 % ожидаемый послеоперационный дискомфорт вызывает сильные опасения.

Все вышеизложенное актуализирует использование обезболивающих препаратов для купирования болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде КРХ, среди которых предпочтительны местные препараты, обладающие обезболивающим эффектом (капли и мази), поскольку парентеральный или пероральный путь введения ограничен недостаточной эффективностью и вероятностью системных побочных реакций [4]. Препараты, обладающие анальгезирующим и/или анестетическим действием и традиционно использующиеся в офтальмологии для этой цели (местные анестетики, производные диклофенака и т.д.), могут вызывать замедление реэпителизации и токсико-аллергические реакции [4–7]. Это крайне нежелательно в раннем послеоперационном периоде КРХ, поскольку может привести к удлинению репаративного процесса. В течение нескольких лет в клинической практике отечественных офтальмологов с целью обезболивания в раннем послеоперационном периоде КРХ с успехом применялся 0,4 % раствор кеторолака трометамина («Акьюлар ЛС», Allergan Sales LLC, USA), который показал высокую эффективность и отсутствие негативных последствий в отношении течения репаративного процесса [7], однако его уход с российского фармакологического рынка привел к необходимости поиска альтернатив.

Общеизвестно, что для профилактики воспалительных осложнений в схему послеоперационного ведения КРХ включают кортикостероиды, ограничением к применению которых является эрозированная поверхность роговицы. В связи с этим в раннем послеоперационном периоде после технологий поверхностной кератоабляции (фоторефрактивная кератэктомия и др.) кортикостероиды назначают только после достижения полноценной реэпителизации, которая в определенных клинических ситуациях (например, у пациентов с постинфекционным помутнением или дистрофией и дегенерацией роговицы) может достигать 8–10 суток и сопровождаться выраженной асептической воспалительной реакцией [8], которая увеличивает сроки репаративной регенерации и может привести к снижению зрительных функций за счет формирования субэпителиальной фиброплазии и иррегулярной поверхности роговицы. Известно, что запуск неспецифического воспалительного ответа стимулируется хирургической травмой, активирующей через каскад метаболических реакций фермент фосфолипазу А2, катализирующую синтез простагландинов из арахидоновой кислоты, высвобождаемой из клеточных мембран. Метаболизм арахидоновой кислоты может протекать по липооксигеназному и циклооксигеназному пути. В первом случае арахидоновая кислота под воздействием липоксигеназы может превращаться в лейкотриены, а во втором случае, под действием циклооксигеназы, — в простагландины [9]. Простагландины повышают чувствительность болевых рецепторов, проницаемость сосудов, увеличивают концентрацию белка в передней камере, повышают внутриглазное давление, нарушают гематоофтальмический барьер, вызывают миоз, вазодилатацию и ряд других изменений [10]. В связи с этим актуальным аспектом является выбор препаратов для послеоперационного лечения.

Как известно, существуют два класса противовоспалительных веществ: кортикостероидные и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Принципиальное отличие групп кроется в «точке приложения»: НПВС оказывают ингибирующее действие не на фосфолипазу, как глюкокортикоиды, а на циклооксигеназу и липооксигеназу.

Положительными свойствами НПВС по сравнению с кортикостероидами являются стабильность внутриглазного давления, анальгезирующий эффект и снижение риска вторичной инфекции, отсутствие риска развития глаукомы и заднекапсулярной катаракты [10]. НПВС уменьшают проницаемость капилляров, ограничивают фазу экссудации, стабилизируют лизосомы, блокируя выход лизосомных гидролаз, тормозят выработку АТФ, которая обеспечивает «энергией» воспалительный процесс, ингибируют медиаторы воспалительного процесса — простагландины, оказывают цитостатическое действие, тормозят пролиферацию, уменьшают выраженность болевого синдрома [11]. Вместе с тем эффективность НПВС в профилактике диффузного ламеллярного кератита и субэпителиальной фиброплазии роговицы недостаточна, что не позволяет данной группе препаратов занять лидирующее место в послеоперационном фармакологическом сопровождении КРХ.

Одним из широко используемых в офтальмологической практике препаратов группы НПВС является 0,09 % раствор бромфенака. По своей химической структуре бромфенак относится к производным фенилуксусной кислоты с добавлением атома брома к бензольному кольцу. Эта особенность химической структуры способствует более легкому всасыванию препарата по всей поверхности роговицы [12]. В работах ряда авторов было установлено, что бромфенак эффективнее, чем кеторолак, в купировании боли после рефракционных хирургических вмешательств. Для обоих НПВС было показано отсутствие замедления заживления эпителия роговицы после ФРК, ЛАСИК, ЛАСЕК или эпи-ЛАСИК. Установлено также, что применение бромфенака в послеоперационном периоде КРХ позволяет осуществлять эффективный контроль фотофобии [13].

Согласно литературным данным бромфенак обладает более селективным действием по отношению к циклооксигеназе-2, а кеторолак — к циклооксигеназе-1. Известно, что циклооксигеназа-1 экспрессируется в большинстве тканей и органов, тогда как экспрессия циклооксигеназы-2 локализуется преимущественно в воспалительных клетках, что, в свою очередь, оправдывает избирательное действие бромфенака [14]. Было также доказано, что местная форма бромфенака обладает высоким проникновением и распределением в роговице, радужной оболочке, цилиарном теле, сетчатке и сосудистой оболочке, а также обеспечивает более длительную продолжительность действия (до 24 часов) и субъективно превосходит кеторолак в купировании послеоперационной боли после эпи-ЛАСИК [13].

Было выявлено, что пациенты, получавшие кеторолак, испытывали в 87,5 % случаев раздражение и чувство жжения после инстилляции, в отличие от пациентов, закапывавших бромфенак [13].

Было установлено, что бромфенак обладает более быстрым началом противовоспалительной активности, чем диклофенак, который, в свою очередь, продемонстрировал более высокую частоту эпителиопатии [14]. В литературных источниках были приведены данные о серьезном побочном эффекте при местном применении диклофенака, а именно, плавление и изъязвление роговицы [15, 16].

Важным аспектом в достижении лечебного результата и в создании комфортных условий закапывания для пациента являются оптимальный режим дозирования и время фармакологического действия лекарственного препарата. Бромфенак в этом аспекте обладает потенциальным преимуществом, поскольку действует в течение 24 часов и требует однократного закапывания в течение дня, в отличие от других местных НПВС, которые при увеличении частоты закапывания способны

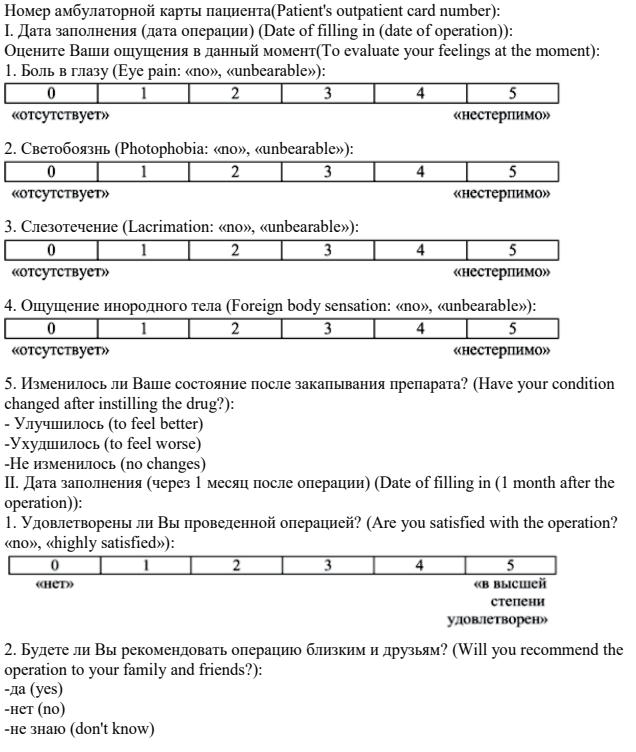
Таблица 1. Характеристика групп обследованных пациентов

Table1. Characteristics of the examined patients groups

	Пол / Sex	Средний возраст, лет / Mean Age, years ($M \pm \sigma$)	Средний сфероэквивалент рефракции, дптр / Mean SE, D ($M \pm \sigma$)
Группа ФРК, 24 пациента (24 глаза) Подгруппа 1: основная — 12 глаз; Подгруппа 2: контроль — 12 глаз PRK Group, (24 patients, 24 eyes) Subgroup 1: main group — 12 eyes; Subgroup 2: control group — 12 eyes	Мужчин — 11 Женщин — 23 Men — 11 Women — 23	37,2 ± 2,6	–7,57 ± 2,76
Группа ФемтоЛАЗИК, 78 пациентов (78 глаз) Подгруппа 1: основная — 39 глаз; Подгруппа 2: контроль — 39 глаз FemtoLASIK Group (78 patients, 78 eyes) Subgroup 1: main group — 39 eyes; Subgroup 2: control group — 39 eyes	Мужчин — 35 Женщин — 43 Men — 35 Women — 43	29,4 ± 2,6	–5,92 ± 1,23
Группа ReLEx SMILE, 66 пациентов (66 глаз) Подгруппа 1: основная — 33 глаза; Подгруппа 2: контроль — 33 глаза ReLEx SMILE Group (66 patients, 66 eyes) Subgroup 1: main group — 33 eyes; Subgroup 2: control group — 33 eyes	Мужчин — 40 Женщин — 26 Men — 40 Women — 26	31,8 ± 4,2	–6,19 ± 2,20

вызывать реакцию гиперчувствительности замедленного типа за счет содержащихся в глазных каплях консервантов [10].

Таким образом, бромфенак представляет собой потенциально безопасное и весьма эффективное средство против воспаления в переднем отрезке глаза и для профилактики послеоперационных осложнений и может быть рассмотрен в качестве компонента послеоперационной фармакологической поддержки КРХ.


Номер амбулаторной карты пациента(Patient's outpatient card number):
I. Дата заполнения (дата операции) (Date of filling in (date of operation)):
Оцените Ваши ощущения в данный момент(To evaluate your feelings at the moment):
1. Боль в глазу (Eye pain: «no», «unbearable»):

0	1	2	3	4	5
«отсутствует»					«нестерпимо»

2. Светобоязнь (Photophobia: «no», «unbearable»):

0	1	2	3	4	5
«отсутствует»					«нестерпимо»

3. Слезотечение (Lacrimation: «no», «unbearable»):

0	1	2	3	4	5
«отсутствует»					«нестерпимо»

4. Ощущение инородного тела (Foreign body sensation: «no», «unbearable»):

0	1	2	3	4	5
«отсутствует»					«нестерпимо»

5. Изменилось ли Ваше состояние после закапывания препарата? (Have your condition changed after instilling the drug?):
- Улучшилось (to feel better)
-Ухудшилось (to feel worse)
-Не изменилось (no changes)
II. Дата заполнения (через 1 месяц после операции) (Date of filling in (1 month after the operation)):
1. Удовлетворены ли Вы проведенной операцией? (Are you satisfied with the operation? «no», «highly satisfied»):

0	1	2	3	4	5
«нет»					«в высшей степени удовлетворен»

2. Будете ли Вы рекомендовать операцию близким и друзьям? (Will you recommend the operation to your family and friends?):
-да (yes)
-нет (no)
-не знаю (don't know)

Рис. 1. Пример опросного листа для оценки степени выраженности субъективных ощущений после операции

Fig. 1. Example of a questionnaire for assessing the severity of subjective feelings after surgery

Цель. Изучить клиническую эффективность и безопасность препарата броксинак (0,09 % раствор бромфенака) в раннем послеоперационном периоде кераторефракционной хирургии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 168 пациентов (168 глаз) с миопией средней и высокой степени, которым с целью коррекции рефракционных нарушений были выполнены операции ФРК (24 глаза), ФемтоЛАЗИК (78 глаз) и ReLEx SMILE (66 глаз). Пациенты в каждой группе методом примитивной рандомизации были разделены на 2 равные подгруппы, представленные в таблице 1, сопоставимые по возрасту и полу, а также степени аметропии.

Медикаментозная подготовка и послеоперационная схема ведения были стандартными для каждого вида оперативного вмешательства. Дополнительно пациенты были проинформированы, что им после операции будет инстиллирован обезболивающий препарат. Пациентам основной группы через 30 минут после операции был однократно инстиллирован препарат броксинак, а пациентам контрольной группы — 1 капля слезозаместителя на основе гиалуроната натрия. В подгруппе ФРК основной группы ежедневные инстилляции препарата бронсинак продолжали до достижения периода полной реэпителизации. Через 30 минут после инстилляции пациентам после ReLEx SMILE и ФемтоЛАЗИК и через 3 суток после ФРК предлагалось оценить степень выраженности таких ощущений, как «боль в глазу», «светобоязнь», «слезотечение», «ощущение инородного тела», по пятибалльной шкале от 0 (отсутствует) до 5 (нестерпимо). Опросный лист был представлен в виде оригинально разработанной методики анализа визуально-аналоговых шкал («линеек»), где были отмечены деления от 0 до 5. Каждому анализируемому пункту соответствовала своя «линейка», представленная на рисунке 1.

Для оценки влияния инстилляций препарата броксинак на скорость реэпителизации роговицы после КРХ пациентам провели оценку состояния эпителия роговицы по разработанной нами ранее методике, основанной на способности раствора флюоресцеина, инстиллированного в конъюнктивальную полость, выявлять эпителиальные дефекты (рис. 2).

Состояние роговичного эпителия оценивали при биомикроскопии после инстилляции в конъюнктивальную полость 0,2 % раствора флюоресцеина с использованием кобальтового фильтра. Для цифрового анализа степени повреждения эпителия роговицу условно делили на 5 зон. Окраску в каждой зоне оценивали от 0 до 4 баллов: 0 — нет окрашивания; 1 — единичные точечные окрашивания эпителия; 2 — локальное окрашивание до 1/3 площади зоны; 3 — окрашивание от 1/3 до 1/2 площади зоны; 4 — более 1/2 площади. Баллы в каждой зоне суммировали. Максимальная оценка — 20 баллов.

Для анализа у каждого пациента случайным образом выбирали по одному глазу. Оценку состояния эпителия проводили через 1 час после операции, через 1 и 3 суток после операции (у пациентов после ФРК — через 3 суток). Общую удовлетворенность пациентов результатом операции оценивали по 5-балльной шкале (от 0 — не удовлетворен, до 5 — в высшей степени удовлетворен) через 1 месяц после операции. Кроме того, всем пациентам задавали вопрос: «Будете ли Вы рекомендовать данную операцию своим родственникам и друзьям?»

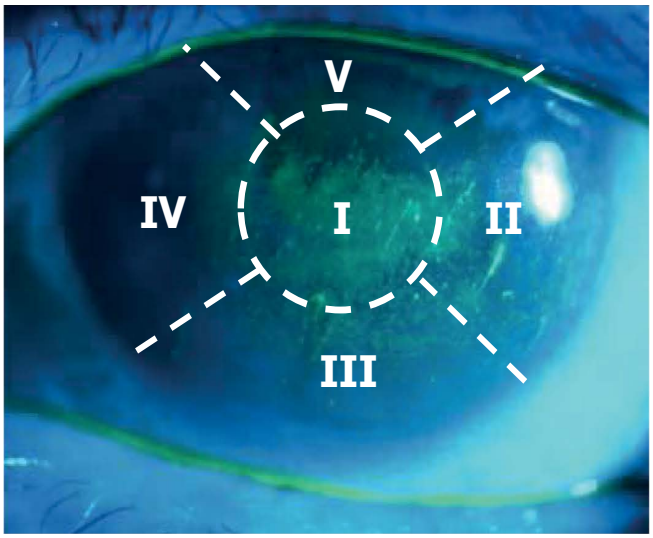


Рис. 2. Пример расчета оценки состояния эпителия роговицы: пациент Р., 14 суток после операции ФемтоЛАЗИК, нейротрофическая эпителиопатия: зона I — окрашивание более 1/2 площади роговицы (4 балла); в зонах II, III — окрашивание около 1/3 площади зоны (3 балла); в зонах IV, V единичное точечное окрашивание эпителия (1 балл). Суммарно: 12 баллов

Fig. 2. Example of calculating the assessment of the corneal epithelium state: patient R., 14 days after FemtoLASIK, neurotrophic epitheliopathy: zone I staining of more than 1/2 the of the cornea area (4 points); in zones II, III — staining of about 1/3 of the zone area (3 points); in zones IV, V, single point staining of the epithelium (1 point). Total: 12 points

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ни в одном случае у пациентов основной группы инстилляция препарата броксинак не вызвала усугубления неприятных ощущений или появления дополнительных, однако у двух пациентов субъективные ощущения не изменились. Анальгезирующий эффект наступал в среднем через 4,4 ± 0,6 минуты.

1 пациент контрольной группы (подгруппа ФемтоЛАЗИК) отказался от участия в оценке степени выраженности субъективных ощущений по причине чрезвычайно выраженного болевого синдрома, ему было произведено внутримышечное введение обезболивающего препарата, и он был исключены из дальнейшего исследования. Результаты статистической обработки данных опроса остальных пациентов представлены в таблице 2.

Из анализа таблицы следует, что пациенты основной группы по всем анализируемым параметрам отмечали

Таблица 2. Результаты оценки субъективных ощущений после операций ФемтоЛАЗИК, ReLEx SMILE и ФРК

Table 2. Results of assessment of subjective sensations after FemtoLASIK, ReLEx SMILE and PRK

	Контрольная подгруппа / Control Subgroup ($M \pm \sigma$)	Основная подгруппа / Main Subgroup ($M \pm \sigma$)
Группа ФемтоЛАЗИК / FemtoLASIK group		
Боль в глазу / Eye pain	3,7 ± 0,4	2,2 ± 0,5*
Светобоязнь / Photophobia	3,3 ± 0,2	2,6 ± 0,2*
Слезотечение / Tearing	3,4 ± 0,5	2,3 ± 0,3*
Ощущение инородного тела / Foreign body Sensation	3,1 ± 0,7	2,9 ± 0,4
Группа ReLEx SMILE / ReLEx SMILE group		
Боль в глазу / Eye pain	2,1 ± 0,1	1,9 ± 0,2
Светобоязнь / Photophobia	2,6 ± 0,4	2,2 ± 0,3
Слезотечение / Tearing	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,1
Ощущение инородного тела / Foreign body Sensation	2,5 ± 0,1	2,1 ± 0,3*
Группа ФРК / PRK group		
Боль в глазу / Eye pain	4,6 ± 0,3	3,2 ± 0,5*
Светобоязнь / Photophobia	4,9 ± 0,1	3,9 ± 0,7
Слезотечение / Tearing	4,4 ± 0,5	2,9 ± 0,3 *
Ощущение инородного тела / Foreign body Sensation	4,3 ± 0,3	4,1 ± 0,7

Примечание: * $p < 0,05$ к контролю.
Note: * $p < 0.05$ to control.

Таблица 3. Оценка состояния эпителия роговицы у пациентов после операций ФемтоЛАЗИК, ReLEx SMILE и ФРК

Table 3. Assessment of the corneal epithelium in patients after FemtoLASIK, ReLEx SMILE, and PRK

	1 час после операции / 1 hour after surgery	1 сутки после операции / 1 day after surgery	3 суток после операции / 3 days after surgery
Группа ФемтоЛАЗИК / FemtoLASIK group Контрольная подгруппа / Control subgroup Основная подгруппа / Main subgroup	 8,7 ± 2,1 8,4 ± 2,7	 3,4 ± 1,7 3,5 ± 0,6	 2,5 ± 0,7 2,3 ± 1,2
Группа ReLEx SMILE / ReLEx SMILE group Контрольная подгруппа / Control subgroup Основная подгруппа / Main subgroup	 3,9 ± 0,7 4,1 ± 1,3	 1,6 ± 0,5 1,5 ± 0,2	 0,9 ± 0,4 1,1 ± 0,2
Группа ФРК / PRK group Контрольная подгруппа / Control subgroup Основная подгруппа / Main subgroup	 - -	 - -	 4,9 ± 0,5 3,6 ± 1,4

Таблица 4. Сравнительный анализ удовлетворенности пациентов основной и контрольной групп через 1 месяц после КРХ

Table 4. Comparative analysis of patient satisfaction in the main and control groups 1 month after corneal refractive surgery

	Контрольная группа / Control Group (*n* = 83)	Основная группа / Main Group (*n* = 84)
Общая удовлетворенность результатом операции по пятибалльной шкале / Overall satisfaction with the result of the surgery on a five-point scale	4,7 ± 0,2	4,8 ± 0,1
Будете ли Вы рекомендовать данную операцию своим родственникам и друзьям? / Will you recommend this surgery to your relatives and friends?	Да (Yes) — 91,6 % Нет (No) — 2,4 % Не знаю (Not sure) — 6,0 %	Да (Yes) — 96,4 % Нет (No) — 0 Не знаю (Not Sure) — 3,6 %

меньшую выраженность неприятных ощущений. Было показано, что при проведении операции ReLEx SMILE достоверной разницы между основной и контрольной группами выявлено не было, в отличие от подгрупп ФРК и ФемтоЛАЗИК, в которых большинство проанализированных параметров у пациентов после инстилляции препарата броксинак демонстрировали достоверно меньшие значения. Следует также отметить, что часть пациентов контрольной группы свидетельствовала о некотором стихании неприятных ощущений после инстилляции препарата. Анализ данного параметра не входил в спектр изучаемых явлений, но можно предположить существенную роль психологического фактора в формировании болевого синдрома после кераторефракционной операции. Большой разброс результатов анализа, касающегося степени выраженности ощущений у пациентов контрольной группы, также подтверждает роль психологического настроя, роли «болевого порога» и ряда других факторов, которые требуют дальнейшего углубленного изучения.

При анализе состояния эпителия роговицы, представленном в таблице 3, у пациентов основной и контрольной группы достоверного отличия ни на одном сроке наблюдения выявлено не было, что свидетельствует о том, что инстилляция препарата броксинак не оказывает эпителиотоксического или замедляющего реэпителизацию действия.

Анализ удовлетворенности результатом хирургической коррекции аметропии показал, несколько более высок результат в основной группе после всех видов КРХ, что отражено в таблице 4, несмотря на то что рефракционные показатели в обеих группах были сопоставимыми и очень высокими. Примечательно, что хотя в обеих группах субъективная удовлетворенность операцией была достаточно высокой, но своим родственникам и близким людям более охотно операцию стали бы рекомендовать пациенты основной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что препарат броксинак оказывает быстрый, выраженный анальгезирующий эффект у пациентов в раннем послеоперационном периоде после КРХ, не замедляя при этом реэпителизацию роговицы, и может быть рекомендован для применения в клинической практике для обезболивания и купирования асептической воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде после операций ФемтоЛАЗИК и ФРК. Поскольку достоверной разницы в субъективной оценке послеоперационного периода после ReLEx SMILE у пациентов без и с обезболиванием выявлено не было, а сама операция сопровождается менее выраженным болевым синдромом, что еще раз подтвердило наше исследование, то инстилляции препарата броксинак у данной группы пациентов можно не проводить.

Обезболивание в раннем послеоперационном периоде повышает удовлетворенность пациентов результатом операции, популяризирует ее и способствует привлечению пациентов, ранее отказывавшихся от хирургической коррекции аметропии из-за боязни болезненных ощущений.

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;
Образцова М.Р. — сбор данных, написание текста, подбор иллюстративного материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kymionis G.D., Kankariya V.P., Plaka A.D., Reinstein D.Z. Femtosecond laser technology in corneal refractive surgery: a review. *Journal of Refractive Surgery.* 2012;28(12):912–920. DOI: 10.3928/1081597X-20121116-01
2. Meidani A., Tzavara C., Dimitrakaki C., Pesudovs K., Tountas Y. Femtosecond laser-assisted LASIK improves quality of life. *J Refract Surg.* 2012;28(5):319–326. DOI: 10.3928/1081597X-20120403-01
3. Pesudovs K., Garamendi E., Elliott D.B. The Quality of Life Impact of Refractive Correction (QIRC) Questionnaire: development and validation. *Optometry and Vision Science.* 2004;81(10):769–777. DOI: 10.1097/00006324-200410000-00009
4. Kim S.J., Flach A.J., Jampol L.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Survey of Ophthalmology.* 2010;55(2):108–133. DOI: 10.1016/j.survophthal.2009.07.005
5. Gaynes B.I., Fiscella R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review. *Drug Safety.* 2002;25(4):233–250. DOI: 10.2165/00002018-200225040-00002
6. Schalnus R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology. *Ophthalmologica.* 2003;217(2):89–98. DOI: 10.1159/000068563
7. Мушкова И.А., Майчук Н.В. Применение местной формы кеторолака после фоторефракционной кератэктомии. *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2015;15(1):54–59. [Mushkova I.A., Maychuk N.V. Application of the ketorolac local form after photorefractive keratectomy. Cataract and refractive surgery = *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2015;15(1):54–59 (In Russ.)].
8. Майчук Н.В., Мушкова И.А., Макаров Р.А. Замедленная реэпителизация после выполнения топо-ФРК по поводу постинфекционного помутнения роговицы (клинический случай). *Новое в офтальмологии.* 2019;1:62–66. [Maychuk N.V., Mushkova I.A., Makarov R.A. Delayed reepithelization after performing topo-PRK for post-infectious corneal opacity (clinical case). New in ophthalmology = *Novoe v oftal'mologii.* 2019;1:62–66 (In Russ.)].
9. Cable M. Comparison of bromfenac 0.09 % QD to nepafenac 0.1 % TID after cataract surgery: pilot evaluation of visual acuity, macular volume, and retinal thickness at a single site. *Clinical Ophthalmology.* 2012;6:997–1004. DOI: 10.2147/OPTH.S32179
10. Спиридонов Е.А. Бромфенак (Броксинак) — новое слово в нестероидной противовоспалительной терапии (обзор литературы). *Офтальмология.* 2015;12(4):18–26. [Spiridonov E.A. Bromfenac (Broxinac) — a new word in nonsteroidal anti-inflammatory therapy (literature review). Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2015;12(4):18–26 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816 5095 2015 4-18-26
11. Waterbury L.D., Galindo D., Villanueva L., Nguyen M., Attar M., Rhett M., Hollander D.A. Ocular Penetration and Anti-inflammatory Activity of Ketorolac 0.45 % and Bromfenac 0.09 % Against Lipopolysaccharide-Induced Inflammation. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011;27(2):173–178. DOI: 10.1089/jop.2010.0135
12. Fahmy A.M., Hardten D.R. Treating ocular surface disease: new agents in development. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:465–472. DOI: 10.2147/OPTH.S12291
13. Wang X.J., Wong S.H., Givergis R., Chynn E.W. Evaluation of analgesic efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution 0.09 % versus ketorolac tromethamine ophthalmic solution 0.5 % following LASEK or Epi-LASIK. *Clinical Ophthalmology.* 2011;5:1451–1457. DOI: https://doi.org/10.2147/OPTH.S24656
14. Cho H., Wolf K.J., Wolf E.J. Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:199–210. DOI: 10.2147/opth.s4806
15. Lin J.C., Rapuano C.J., Laibson P.R. Corneal melting associated with use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs after ocular surgery. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:1129–1132.
16. Congdon N.G., Schein O.D., von Kulajta P. Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27: 622–631. DOI: 10.1016/s0886-3350(01)00801-x

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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 бульвар, 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 бульвар, 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
Образцова Мария Романовна
ординатор
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-9933-9754

ABOUT THE AUTHORS

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Maychuk Natalia V.
PhD, senior researcher of the Department of laser refractive surgery
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-8740-3766

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Mushkova Irina A.
MD, head of the Department of laser refractive surgery
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation,
https://orcid.org/0000-0002-5601-8280

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Obraztsova Maria R.
resident
Beskudnikovsky blvd, 59a, Moscow, 127486, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-9933-9754

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-546-551

поступила 19.01.20
was received 19.01.20

Персонализированный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы







А.Л. Онищенко Н.В. Мальцева А.Ш. Смирнова О.М. Казанцева С.И. Макогон

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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):546–551**

Цель — изучение полиморфизмов генов, влияющих на гипотензивную эффективность инстилляций тимолола при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ). **Пациенты и методы.** В исследование включены 39 пациентов русской национальности (29 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 53 до 89 лет с диагнозом ПОУГ. Внутриглазное давление (ВГД) измеряли исходно (без лечения) и через 2 недели после применения инстилляций 0,5 % раствора тимолола. Рассчитывали коэффициент снижения ВГД от исходного уровня (ΔД). Генотипирование пациентов осуществляли по полиморфным локусам *MMP1*$^{-16OinsG}$, *MMP12*$^{A\text{-}82G}$, *TIMP1*^{C536T}, *ADRB1*^{Arg389Gly}, *ADRB1*^{Ser49Gly}, *NAT2*^{Lys268Arg}, *GSTP1*^{Ile105Val} с помощью метода аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). **Результаты.** Носительство гомозиготного генотипа *GSTP1*^{Ile105Ile} обусловило лучший офтальмогипотензивный эффект тимолола (ΔД ⩾ 20 %), вероятность которого была в 5,6 раз выше в сравнении с недостаточным гипотензивным эффектом (ΔД < 20 %). Не установлено влияние полиморфизмов *MMP12*$^{A\text{-}82G}$, *TIMP1*^{C536T}, *ADRB1*^{Arg389Gly}, *NAT2*^{Lys268Arg} на эффективность снижения ВГД тимололом в «лучших» глазах. В «худших» глазах выявлена связь носительства сочетания диких генотипов *GSTP1*^{Ile105Ile}×*NAT2*^{Lys268Lys} с лучшим ответом пациентов на инстилляции тимолола. Средний офтальмогипотензивный эффект (10 ⩽ ΔД < 20 %) у таких носителей более чем в 11 раз вероятней, чем недостаточный клинический эффект (ΔД < 10 %). **Заключение.** Носительство дикого генотипа *GSTP1*^{Ile105Ile} детерминирует максимальный офтальмогипотензивный эффект тимолола и может быть прогностическим маркером эффективного лечения пациентов с ПОУГ. Сочетание диких генотипов *GSTP1*^{Ile105Ile}×*NAT2*^{Lys268Lys} может способствовать лучшему терапевтическому эффекту тимолола, а мутантных — препятствовать ему.

Ключевые слова: терапия *глаукомы, тимолол, ген, полиморфизм, N*-ацетилтрансфераза 2, глутатион-S-трансфераза P1, офтальмогипотензивный эффект

Для цитирования: Онищенко А.Л., Мальцева Н.В., Смирнова А.Ш., Казанцева О.М., Макогон С.И. Персонализированный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология.* 2021;18(3):546–551. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-546-551

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

Конфликт интересов отсутствует

A Personalized Approach to the Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma

A.L. Onishchenko, N.V. Maltseva, A.Sh. Smirnova, O.M. Kazantseva, S.I. Makogon

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine
Stroiteley ave., 5, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russian Federation

CC BY 4.0

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):546–551

Aim — to study of gene polymorphisms affecting the effectiveness of timolol treatment of primary open-angle glaucoma. **Patients and Methods.** The study included 39 Russian patients (29 women and 10 men) aged 53 to 89 years old with a diagnosis of primary open-angle glaucoma (POAG). Intraocular pressure (IOP) was measured before the start of therapy and after 2 weeks during treatment. Coefficient of decrease in IOP was calculated in percentage of its initial level (ΔD). Patients were genotyped according to the polymorphic loci *MMP1*$^{-16OinsG}$, *MMP12*$^{A\text{-}82G}$, *TIMP1*^{C536T}, *ADRB1*^{Arg389Gly}, *ADRB1*^{Ser49Gly}, *NAT2*^{Lys268Arg}, *GSTP1*^{Ile105Val} using the corresponding SNP-express reagent kits (NPF Lytech, Moscow). **Results.** No effect of *MMP12*$^{A\text{-}82G}$, *TIMP1*^{C536T}, *ADRB1*^{Arg389Gly}, *NAT2*^{Lys268Arg} polymorphisms on efficiency of reduction of IOP under action of thymolol in "best" eyes was revealed. The carriage of a homozygous genotype *GSTP1*^{Ile105Ile} resulted in the best ophthalmic hypotensive effect of a timolol (ΔD ⩾ 20 %), which probability was 5.63 times higher in comparison with ΔD < 20 %. In the "worst" eyes, the association of carriage of a combination of wild genotypes *GSTP1*^{Ile105Ile}×*NAT2*^{Lys268Lys} with the best response of patients to timolol was revealed. The ophthalmic hypotensive effect of 10 ⩽ ΔД < 20 % in such carriers was more than 11 times more likely than ΔД < 10 %. **Conclusion.** The carriage of the wild genotype *GSTP1*^{Ile105Ile} determines the best ophthalmic hypotensive effect of timolol and can be a prognostic marker for the effective treatment of patients with POAG. The combination of wild genotypes *GSTP1*^{Ile105Ile}×*NAT2*^{Lys268Lys} can contribute to the better therapeutic effect of timolol, and mutant ones can prevent it.

Keywords: glaucoma, timolol, gene, polymorphism, N-acetyltransferase 2, glutathione-S-transferase P1, ophthalmic hypotensive effect.

For citation: Onishchenko A.L., Maltseva N.V., Smirnova A.Sh., Kazantseva O.M., Makogon S.I. A Personalized Approach to the Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3):546–551. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-546-551

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

There is no conflict of interests

Высокая инвалидность по зрению вследствие глаукомы является серьезной социально-экономической проблемой во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации. Недостаточная эффективность лечения первичной глаукомы обусловлена рядом проблем — от низкого комплаенса больных, резистентности к терапии, клинической инертности до поиска эффективных нейроретинопротекторов и неустановленных прессорных факторов [1–4]. При лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) препаратами первого выбора, наряду с аналогами простагландинов, являются β-блокаторы, оказывающие гипотензивное действие путем снижения продукции внутриглазной жидкости. Однако офтальмогипотензивный ответ у пациентов широко варьирует, и половина пациентов к концу второго года монотерапии нуждается в коррекции лечения и назначении комбинированного лечения [1, 5]. По современным представлениям клиническая эффективность лекарственных препаратов, в том числе офтальмогипотензивных капель, генетически детерминирована [6].

Цель — изучение полиморфизмов генов, влияющих на гипотензивную эффективность инстилляций тимолола при первичной открытоугольной глаукоме.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 39 пациентов русской национальности (29 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 53 до 89 лет, проживающих на территории Кемеровской области и находившихся на обследовании и лечении в офтальмологических клиниках г. Новокузнецка с диагнозом «первичная открытоугольная глаукома» (ПОУГ), установленным в соответствии с Национальным руководством по глаукоме [1]. Критерии включения: пациенты с начальной, развитой или далеко зашедшей стадией ПОУГ; возраст от 45 до 89 лет (средний, пожилой, старческий); клиническая рефракция ±6,0 диоптрии и астигматизм ±3,0 диоптрии; факия или артифакия, информированное согласие пациентов на проведение обследования. Критерии исключения: пациенты с любой другой формой ПОУГ (ПЭС, пигментная глаукома и др.); клиническая рефракция >6,0 диоптрии; астигматизм >3,0 диоптрии; пациенты с травмами и заболеваниями органа зрения; пациенты, проведение тонометрии у которых могло исказить результаты; онкологические заболевания; генетические заболевания; использование нестероидных противовоспалительных и стероидных препаратов в течение последнего месяца до начала исследования; декомпенсация соматических заболеваний, а также какие-либо офтальмологические операции в анамнезе (кроме ФЭК). В процессе обследования выполняли визометрию, рефракцию субъективным и объективным методом, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, оценку цветового зрения. Внутриглазное давление (ВГД) измеряли тонометром Маклакова 10 г по стандартной методике.

Применяли инстилляции 0,5 % раствора тимолола 2 раза в день. ВГД измеряли до старта терапии (Д1) и на фоне лечения через 2 недели после начала лечения (Д2). Вычисляли коэффициент снижения ВГД в процентах от исходного уровня (ΔД) на обоих глазах.

«Лучшим» считали глаз пациента, на котором выявляли I или II стадию заболевания с относительно невысоким уровнем ВГД. «Худшим» считали парный глаз пациента, на котором выявляли III или IV стадию процесса с более высоким уровнем ВГД. Полагаем, что «ответ» на применение офтальмогипотензивных капель в виде снижения ВГД более информативен и генетически предопределен на ранних стадиях глаукомы («лучшие» глаза), чем в более развитых стадиях болезни («худшие» глаза), при которых наряду с генетическими факторами

нарастают местные дисметаболические прессорные механизмы на уровне корнеосклеральной трабекулы, шлеммова канала, склеральных выпускников и др.

Для оценки влияния генотипа на эффективность лечения тимололом ПОУГ пациентов разделили на группы: 1-я группа (неэффективное лечение) — ΔД < 10 %, 2-я группа (среднее по эффективности лечение) — 10 % ≤ ΔД < 20 %, 3-я группа (эффективное лечение) — ΔД ≥ 20 %.

Геномную ДНК обследуемых пациентов выделяли с помощью коммерческого комплекта реагентов для экспресс-выделения ДНК из буккальных соскобов (НПФ «Литех», Москва). Генотипирование осуществляли по полиморфным локусам генов матриксной металлопротеиназы 1 *MMP1*$^{-160insG}$ rs1799750, матриксной металлопротеиназы 12 *MMP12* $^{A-82G}$ *rs2276109*, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 *TIMP1*^{C536T} *rs4898*, адренорецептора бета 1 *ADRB1*^{Arg389Gly} *rs18001253* и *ADRB1*^{Ser49Gly} *rs1801352*, N-ацетилтрансферазы 2 *NAT2*^{Lys268Arg} *rs1208*, глутатион-S-трансферазы Пи 1 *GSTP1*^{Ile105Val} *rs1695* с использованием соответствующих комплектов реагентов «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», Москва) с помощью метода аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Математическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакетов статистических программ InStatII, Microsoft Excel, SPSS22. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (p). Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди — Вайнберга (X-B) определяли стандартно при помощи программы http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.html. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами обследованных лиц оценивали двусторонним точным критерием Фишера. Определяли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (r), относительный риск (вероятность) заболевания по искомому аллелю/генотипу вычисляли как соотношение шансов (OR — odds ratio).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение частот генотипов MMP1$^{-160insG}$ и *ADRB1*^{Ser49Gly} у пациентов с обследованными «лучшими» глазами и MMP1$^{-160insG}$, *TIMP1*^{C536T}, *ADRB1*^{Arg389Gly}, *ADRB1*^{Ser49Gly} у пациентов с обследованными «худшими» глазами не подчинялось равновесию Харди — Вайнберга и было исключено из расчетов.

Не установлено влияние MMP12^{A-82G}, *TIMP1*^{C536T}, *ADRB1*^{Arg389Gly}, *NAT2*^{Lys268Arg} на эффективность снижения ВГД под действием тимолола в «лучших» глазах. Получены достоверные результаты о связи полиморфизма *GSTP1*^{Ile105Ile} с офтальмогипотензивным эффектом препарата. Так, в обследованной выборке носителями гомозиготного варианта *GSTP1*^{Ile105Ile} оказались 17 человек из 39 пациентов (44 %), гетерозиготного варианта *GSTP1*^{Ile105Val} — 21 человек (54 %), и у 1 человека был гомозиготный вариант по мутантному аллелю *GSTP1*^{Val105Val} (2 %), т.е. распределение частот генотипов полиморфизма *GSTP1*^{Ile105Val} подчинялось равновесию Харди — Вайнберга (χ^2 = 3,39; p > 0,05). Высокоэффективное лечение тимололом, т.е. фармакозависимое снижение ВГД на 20–26 % (в среднем 21,7 ± 0,8 %) от исходного уровня наблюдалось почти у половины носителей (47 %) нормального гомозиготного варианта *GSTP1*^{Ile105Ile}. Вероятность получения высокоэффективного офтальмогипотензивного эффекта (ΔД ≥ 20 %, группа 3) в сравнении с получением неэффективного ответа ΔД < 10 % (группа 1) оказалась высокой у нормальных гомозигот (OR = 18,67; $p_{3/1}$ = 0,0198). Напротив, вероятность недостаточного ответа на инстилляции тимолола таких пациентов (ΔД < 10 %) оказалась мала (OR = 0,05; $p_{1/3}$ = 0,0198). Среднеэффективный офтальмогипотензивный ответ на лечение тимололом (10 % ≤ ΔД < 20 %, группа 2) выявлен у 8 пациентов — носителей данного генотипа. Только у 1 человека с носительством варианта *GSTP1*^{Ile105Ile} ВГД снизилось всего на 4,3 %, т.е. было < 10 % (группа 1). Расчет показал, что при носительстве гомозиготного варианта *GSTP1*^{Ile105Ile} вероятность достижения офтальмогипотензивного ответа ΔД ≥ 20 % (группа 3) при лечении тимололом в 5,6 раз выше в сравнении с ΔД < 20 % (группа 1 + группа 2) — $P_{3/1+2}$ = 0,0329.

У гетерозигот *GSTP1*^{Ile105Val} высокоэффективное лечение тимололом (ΔД ≥ 20 %) наблюдалось только у 2 человек, т.е. у десятой части гетерозиготных носителей (2 из 21 человека), среднеэффективное (10 % ≤ ΔД < 20 %) — у 12 человек (половина гетерозигот) и малоэффективное (ΔД < 10 %) — у 7 человек (треть гетерозигот). Статистический анализ позволил выявить, что при гетерозиготном носительстве тестируемого локуса вероятность получения слабого офтальмогипотензивного ответа пациентов (ΔД < 10 %, группа 1) более чем 30-кратна в сравнении с ΔД ≥ 20 % (группа 3) — OR = 31,50; $p_{1/3}$ = 0,0055. Вероятность получения среднеэффективного офтальмогипотензивного ответа (10 % ≤ ΔД < 20 %, группа 2) оказалась более чем 6-кратна в сравнении с высокоэффективным ответом ΔД ≥ 20 % (группа 3) — OR = 6,75; $p_{2/3}$ = 0,0570, а вероятность получить эффект ΔД ≥ 10 % у гетерозигот (группа 2 + группа 3) в сравнении с ΔД < 10 % (группа 1) очень мала — OR = 0,12; $p_{2+3/1}$ = 0,0489. Возможность получения максимального офтальмогипотензивного эффекта тимолола (ΔД ≥ 20 %, группа 3) также мала в сравнении с ΔД < 20 % (группа 1 + группа 2) у гетерозигот (OR = 0,11; $p_{3/1+2}$ = 0,0107) и, наоборот, вероятность получения ΔД < 20 % очень высока (OR = 9,50; $p_{1+2/3}$ = 0,0107). Таким образом, гетерозиготный генотип *GSTP1*^{Ile105Val} предрасполагает к получению худшего результата лечения тимололом ПОУГ в сравнении с гомозиготным генотипом *GSTP*^{1Ile105Ile}.

В исследованной выборке носителем мутантного гомозиготного варианта *GSTP1*^{Val105Val} явился всего один пациент, включенный в группу 3 (ΔД = 26 %), связь такого носительства с эффективностью лечения не была обнаружена (p > 0,05).

Подтверждением ассоциации тестируемого полиморфизма *GSTP1*^{Ile105Val} с эффективностью лечения

тимололом ПОУГ являются также выявленные корреляционные связи. Во всей исследованной выборке носительство гомозиготного генотипа *GSTP1*^{Ile105Ile} положительно коррелировало с ΔД (r = 0,415; p = 0,009; n = 39), а гетерозиготного генотипа *GSTP1*^{Ile105Val} — отрицательно (r = –0,493, p = 0,001, n = 39). Носительство нормального аллеля *GSTP1*^{Ile105} положительно коррелировало с ΔД (r = 0,353; p = 0,027; n = 39), а носительство мутантного аллеля *GSTP1*^{105Val} — отрицательно (r = –0,353, p = 0,027, n = 39). Таким образом, гомозиготное носительство аллеля *GSTP1*^{Ile105} (генотип *GSTP1*^{Ile105Ile}) детерминирует получение лучшего терапевтического эффекта тимолола. Следовательно, гомозиготный вариант *GSTP1*^{Ile105Ile} может быть прогностическим маркером высокоэффективного офтальмогипотензивного лечения тимололом пациентов с ПОУГ.

В «худших» глазах не выявлено связи генотипов MMP12^{A-82G}, *GSTP1*^{Ile105Ile}, *NAT2*^{Lys268Arg} с эффективностью офтальмогипотензивного действия тимолола (табл. 1), но аллель *NAT2*^{268Arg} встречался чаще в два раза у пациентов группы 3 (ΔД ≥ 20 %). Поэтому был проведен анализ распределения частот сочетаний генотипов *GSTP1*^{Ile105Val} ×*NAT2*^{Lys268Arg} у обследованных больных ПОУГ с разными интервалами снижения ВГД в обоих глазах (ΔД < 10 %, 10 % ≤ ΔД < 20 %, ΔД ≥ 20 %) при лечении тимололом. Сочетание носительства гетерозиготного генотипа *GSTP1*^{Ile105Val} и гомозиготного мутантного генотипа *NAT2*^{Arg268Arg} встречалось более чем у трети пациентов, слабо ответивших на тимолол (ΔД < 10 % в «лучших» глазах), причем вероятность слабого ответа была более чем в 15 раз выше, чем достижение у таких носителей ΔД ≥ 20 %. В «худших» глазах выявлена связь носительства сочетания диких генотипов *GSTP1*^{Ile105Ile}× *NAT2*^{Lys268Lys} с лучшим ответом пациентов на тимолол. Достижение 10 ≤ ΔД < 20 % у таких носителей было более чем в 11 раз вероятней, чем достижение ΔД < 10 %. Таким образом, сочетание диких вариантов генотипов *GSTP1*^{Ile105Ile} × *NAT2*^{Lys268Lys} может способствовать лучшему терапевтическому эффекту тимолола, а мутантных аллелей в обоих полиморфизмах — препятствовать таковому.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышенный уровень внутриглазного давления считается доказанным патогенетическим фактором ПОУГ [7]. Медикаментозное и хирургическое лечение глаукомы направлено на снижение уровня ВГД, что достоверно уменьшает риск развития и прогрессирования этого заболевания [8]. В исследовании «The ocular hypertension treatment study» (OHTS) снижение уровня ВГД на 20 % приводило к уменьшению риска развития глаукомы у пациентов с офтальмогипертензией с 9,4 до 4,4 % случаев в течение 5 лет [9].

β-блокаторы остаются препаратами первой линии при лечении ПОУГ [5]. Два из трех известных типов поверхностно клеточных β-адренорецепторов — β1 и β2 — связаны с внутриглазной гидродинамикой. Кодирующие их гены содержат однонуклеотидные полиморфизмы, некоторые из которых меняют активность соответствующего рецептора. В 2005 году было впервые показано, что генотип, гомозиготный по аллелю *ADRB1*^{Arg389}, ассоциируется с более высоким базовым уровнем ВГД и лучшим ответом на терапию бетаксололом [10]. В исследовании 19 пациентов с глаукомой и 18 здоровых добровольцев, получавших тимолол, у гомозигот по аллелю *ADRB1*^{Ser49} отмечались пониженная частота сердечных сокращений и более высокое артериальное давление, чем у носителей варианта *ADRB1*^{49Gly} [11]. Таким образом, возможна связь между полиморфизмами в генах бета-адренергических рецепторов и клиническим ответом на терапию бета-блокаторами [12]. В нашем исследовании искомые ассоциации полиморфизмов *ADRB1*^{Arg389Gly} и *ADRB1*^{Ser49Gly} с эффективностью лечения тимололом ПОУГ не были выявлены.

В литературе обсуждаются механизмы развития ПОУГ, которые основаны на участии матриксных металлопротеиназ (ММР) и их тканевых ингибиторов, измененная экспрессия которых при носительстве мутаций в кодирующих генах влияет на уровень ВГД в глазах с глаукомой. Генетически обусловленная активация экспрессии ММР, деградирующих межклеточный матрикс цилиарной мышцы, может усилить отток жидкости и снизить ВГД. Выявлено существенное превышение матриксных металлопротеиназ над их тканевыми ингибиторами в образцах, взятых от пациентов с ПОУГ [13]. Предположили, что определение полиморфизмов в кодирующих ММР генах может помочь определить лиц, которых возможно лечить регуляторами активности металлопротеиназ [14]. Вскоре была показана сильная связь между полиморфизмами генов ММР — *MMP1*-1607 1G/2G, -1562 C/T *MMP9*, -82 A/G *MMP12*, -511 C/T *IL-1 β*, и 372 T/C *TIMP1* и повышенным риском развития ПОУГ [15]. В настоящей работе попытки обнаружить связь полиморфизмов MMP1$^{-160insG}$ и MMP12^{A-82G} с эффективностью лечения ПОУГ оказались безуспешны.

Суперсемейство глутатион-S-трансфераз Alpha-, Mu- и Pi-классов входит в состав ферментных систем, защищающих ткани глазного яблока от окислительного повреждения. Глутатион-S-трансферазы дифференциально экспрессируются в различных структурах и тканях глаза: Mu и Pi — в хрусталике, Alpha и Pi — в роговой оболочке, Mu и Pi — в сетчатке и макуле [16–18] и, являясь ферментами 2-й фазы системы биотрансформации ксенобиотиков, играют важную роль в антиоксидации, детоксикации и ликвидации метаболитов лекарств [19]. Полиморфизмы гена глутатион-S-трансферазы P1 *GSTP1* снижают активность и аффинитет кодируемого фермента по отношению к субстратам [20, 21] и могут определять чувствительность индивида к множеству заболеваний. Ранее нами было показано, что минорные аллели *GSTP1*^{105Val} (*rs1695) и GSTP1*^{114Val} (*rs1138272)* гена *GSTP1* значительно связаны с развитием воспалительной (хронический блефарит, хронический конъюнктивит,

хронический блефароконъюнктивит) и дистрофической (пингвекула, птеригиум) офтальмопатологии у металлургов [22]. По данным других авторов, полиморфизм *GSTP1*^{Ile105Val} в рецессивной модели наследования (Val/Val против Ile/Ile+Ile/Val) положительно коррелирует с повышенным риском развития первичной открытоугольной глаукомы [23]. Возможное влияние данного полиморфизма на эффективность лечения глаукомы ранее не изучалось.

В настоящей работе выявлена ассоциация полиморфизма *GSTP1*^{Ile105Val} с эффективностью лечения тимололом ПОУГ. Оказалось, что гомозиготное носительство дикого аллеля *GSTP1*^{Ile105} (генотип *GSTP1*^{Ile105Ile}) определяет получение лучшего терапевтического эффекта тимолола и может являться прогностическим показателем эффективности офтальмогипотензивного действия данного лекарственного средства.

N-ацетилтрансфераза 2, NAT2, также один из ферментов второй фазы системы биотрансформации ксенобиотиков, обеспечивает ацетилирование множества соединений, к которым относятся и лекарственные препараты. Известно более 65 вариантов (гаплотипов) гена NAT2, отличающихся одним или более однонуклеотидным полиморфизмом (single nucleotide polymorphism, SNP) в 870-bp кодирующей области NAT2. Гаплотипы *NAT2* связаны со слабой («медленной») или сильной («быстрой») ацетилирующей способностью (фенотипом), которая модифицирует чувствительность фермента N-ацетилтрансферазы к субстратам. Полиморфизм *NAT2*^{Lys268Arg} (*rs1208*), приводящий к несинонимичной замене аминокислот Lysine (AAA)→Arginine (AGA) в кодоне 268, присутствует во множестве гаплотипов, формирующих различные фенотипы («быстрые» и «медленные» метаболизаторы) в зависимости от ассоциации с другими полиморфизмами в гене *NAT2*. *Rs1208* может приводить к формированию фенотипа «медленного» ацетилятора при его сочетании с другими «медленными» функциональными вариантами. NAT2*12 гаплотипы, в составе которых всегда находится *rs1208*, ассоциируются со статусом быстрого ацетилятора.

По нашим результатам сочетанное носительство двух диких генотипов полиморфизмов *rs1695* и *rs1208*, *GSTP1*^{Ile105Ile}×*NAT2*^{Lys268Lys} может повышать вероятность снижения ВГД при лечении тимололом в интервале 10 ≤ ΔД < 20 % в сравнении с ΔД < 10 % почти в 12 раз. То есть ферменты, кодируемые генами *GSTP1* и *NAT2*, могут принимать участие в метаболизме тимолола, а полиморфизмы этих генов — формировать фенотипы быстрого или медленного метаболизатора лекарства, имеющие клиническое значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гомозиготное носительство аллеля *GSTP1*^{Ile105} (генотип *GSTP1*^{Ile105Ile}) детерминирует получение максимального офтальмогипотензивного эффекта и может быть прогностическим маркером эффективного лечения тимололом пациентов с ПОУГ. Сочетание диких генотипов *GSTP1*^{Ile105Ile}×*NAT2*^{Lys268Lys} может способствовать лучшему терапевтическому эффекту тимолола, а мутантных — препятствовать таковому.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Онищенко А.Л. — написание текста, научное редактирование;
Мальцева Н.В. — написание текста;
Смирнова А.Ш. — набор материала;
Казанцева О.М. — статистическая обработка, оформление библиографии;
Макогон С.И. — набор материала, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. Под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова, проф. В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [National Glaucoma Guide: for practitioners. Eds. prof. E.A. Egorov, prof. Yu.S. Astakhov, prof. V.P. Yerichev. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (In Russ.)].
2. Егоров Е.А., Еричев В.П., Онищенко А.Л., Петров С.Ю., Куроедов А.В., Антонов А.А., Витков А.А. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. Российский медицинский журнал. *Клиническая офтальмология.* 2018;3:140–145. [Egorov E.A., Erichev V.P., Onishchenko A.L., Petrov S.Yu., Kuroedov A.V., Antonov A.A., Vitkov A.A. Systemic risk factors for developing of primary open-angle glaucoma. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2018;3:140–145 (In Russ.)]. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145
3. Онищенко А.Л., Лихачева И.Г., Ткачев В.А., Пластинина С.Л. Изучение факторов недостаточной приверженности к лечению больных первичной глаукомой. *Глаукома.* 2009;3:32–35. [Onishchenko A.L., Likhacheva I.G., Tkachev V.A., Plastinina S.L. Study of factors of insufficient adherence to the treatment of patients with primary glaucoma. National Journal glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaucoma.* 2009;3:32–35 (In Russ.)].
4. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Исаков И.Н., Ширина М.А. Изучение причин врачебной инертности при лечении больных глаукомой. *Вестник офтальмологии.* 2013;6:58–61. [Onishchenko A.L., Kolbasko A.V., Isakov I.N., Shirina M.A. The study of the causes of medical inertness in the treatment of patients with glaucoma. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2013;6:58–61 (In Russ.)].
5. Weinreb R.N., Liebermann J. *Медикаментозное лечение глаукомы. 7-й Консенсус Всемирной глаукомной ассоциации.* СПб.: Издательство Н-Л, 2014. [Weinreb R.N., Liebermann J. *Drug treatment of glaucoma. 7th Consensus of the World Glaucoma Association.* Saint-Peterborg: Publishing house N-L, 2014 (In Russ.)].
6. Сычев Д.А., Рожков А.В., Алексеев И.Б. Фармакогенетика при лечении глаукомы: настоящее и будущее. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2016;1:13–17. [Sychev D.A., Rozhkov A.V., Alekseev I.B. Pharmacogenetics in the treatment of glaucoma: present and future. Pharmacogenetics and pharmacogenomics = *Farmakogenetika i farmakogenomika.* 2016;1:13–17 (In Russ.)].
7. Еричев В.П., Онищенко А.Л., Куроедов А.В., Петров С.Ю., Брежнев А.Ю., Антонов А.А., Витков А.А., Мураховская Ю.К. Офтальмологические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. Российский медицинский журнал. *Клиническая офтальмология.* 2019;2:81–86. [Yerichev V.P., Onishchenko A.L., Kuroedov A.V., Petrov S.Yu., Brezhnev A.Yu., Antonov A.A., Vitkov A.A., Murakhovskaya Yu.K. Ophthalmic risk factors for the development of primary open-angle glaucoma. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2019;2:81–86 (In Russ.)]. DOI: 10.32364 / 2311-7729-2019-19-2-81-86
8. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Егоров Е.А., Кондракова И.В., Баранова Н.А., Городничий В.В., Овчинников Ю.В., Захарова М.А., Гапонько О.В., Фомин Н.Е., Огородникова В.Ю. Производные характеристики офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой до и после оперативного лечения при круглосуточном мониторировании с применением современных технологий (пилотное исследование). Российский медицинский журнал. *Клиническая офтальмология.* 2016;17(2):65–74. [Kuroedov A.V., Brezhnev A.Yu., Egorov E.A., Kondrakova I.V., Baranova N.A., Gorodnichy V.V., Ovchinnikov Yu.V., Zakharova M.A., Gaponko O.V., Fomin N.E., Ogorodnikova V.Yu. Derivative characteristics of ophthalmotonus in patients with primary open-angle glaucoma before and after surgical treatment during round-the-clock monitoring using modern technologies (pilot study). Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2016;17(2):65–74 (In Russ.)]. DOI: 10.21689 / 2311-7729-2016-16-2-65-74
9. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., Johnson C.A., Keltner J. L., Miller J.P., Parrish R., Wilson M. R., Gordon M.O. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):701–713; discussion 829–830. DOI: 10.1001/archopht.120.6.701

10. Schwartz S.G., Puckett B.J., Allen R.C., Castillo I.G., Leffler C.T. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and clinical efficacy of betaxolol hydrochloride in normal volunteers. *Ophthalmology.* 2005 Dec; 112(12):2131–136. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.08.014
11. Nieminen T., Uusitalo H., Mäenpää J., Turjanmaa V., Rane A., Lundgren S., Ropo A., Rontu R., Lehtimäki T., Kähönen M.. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1 and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study. *Eur. J Clin Pharmacol.* 2005 Dec;61(11):811–819. Epub 2005 Nov 17. DOI: 10.1007/s00228-005-0052-4
12. Schwartz S.G., Higashide T., Brantley M.A. Pharmacogenomics in Ophthalmology. Chapter from book *Omics for Personalized Medicine.* 2013:761–772. DOI: 10.1007/978-81-322-1184-6 32
13. Rönkkö S., Rekonen P., Kaarniranta K., Puustjärvi T., Teräsvirta M., Uusitalo H. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology***.** 2007;245(5):697–704. DOI: 10.1007/s00417-006-0440-1
14. Kowalski M, Walczak A, Majsterek I. Matrix metalloproteinases (MMPs): modern molecular markers of open-angle glaucoma diagnosis and therapy. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2008;Oct 31;62:582–592.
15. Markiewicz L., Majsterek I., Przybylowska K., Dziki L, Waszczyk M, Gacek M, Kaminska A, Szaflik J, Szaflik JP. Gene polymorphisms of the MMP1, MMP9, MMP12, IL-1β and TIMP1 and the risk of primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmologica.* 2013;91(7):516–523. DOI: 10.1111/aos.12149
16. Ahmad H., Singh S.V., Medh R.D., Ansari G. A., Kurosky A., Awasthi Y. C. Differential expression of alpha, mu and pi classes of isozymes of glutathione S-transferase in bovine lens, cornea, and retina. *Arch Biochem Biophys.* 1988;266(2):416–426. DOI: 10.1016/0003-9861(88)90273-1
17. Huang Q.L., Lou M.F., Straatsma BR, Horwitz J. Distribution and activity of glutathione-S-transferase in normal human lenses and in cataractous human epithelia. *Curr. Eye Res.* 1993;5:433–437. DOI: 10.3109/02713689309024625
18. Bhosale P., Larson A.J., Frederick J.M., Southwick K., Thulin C.D., Bernstein P.S. Identification and Characterization of a Pi Isoform of Glutathione S-Transferase (GSTP1) as a Zeaxanthin-binding Protein in the Macula of the Human Eye. *J. Biol. Chem.* 2004;279(47):49447–49454. DOI: 10.1074/jbc.M405334200
19. Eaton D.L., Bammler T.K. Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology. *Toxicol Sci.* 1999;49:156–164. DOI: 10.1093/toxsci/49.2.156)
20. Zimniak P., Nanduri B., Pikuła S., Bandorowicz-Pikuła J, Singhal S.S., Srivastava S.K., Awasthi S., Awasthi Y.C. Naturally occurring human glutathione S-transferase GSTP1-1 isoforms with isoleucine and valine in position 104 differ in enzymic properties. *Eur. J. Biochem.* 1994;224(3):893–899. DOI: 10.0.1111/j.1432-1033.1994.00893.x
21. Watson M.A., Stewart R.K., Smith G.B., Massey T. E.; Bell D. A. Human glutathione-S-transferase polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis.* 1998;19(2):275–280. DOI: 10.1093/carcin/19.2.275
22. Мельниченко М.А., Мальцева Н.В, Лыкова О.Ф., Конышева Т.В., Забелин В.И., Онищенко А.Л. Ассоциация генетических полиморфизмов глутатион-S-трансферазы-π1 с офтальмопатологией у работников металлургического производства. *Молекулярная медицина*. 2011;1:22–27. [Melnichenko M.A., Maltseva N.V., Lykova O.F., Konysheva T.V., Zabelin V.I., Onishchenko A.L. Association of glutathione-S-transferase-π1 genetic polymorphisms with ophthalmopathology in metallurgical workers. Molecular medicine = *Molekuljarnaja medicina*. 2011;1:22–27 (In Russ.)].
23. Yu Y., Weng Y., Guo J., Chen G., Yao K. Association of glutathione S transferases polymorphisms with glaucoma: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(1):e54037. DOI: 10.1371/journal.pone.0054037

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Онищенко Александр Леонидович
доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой офтальмологии
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Кемеровская область, 654005, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-2318-5509

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мальцева Нина Васильевна
доктор биологических наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Кемеровская область, 654005, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-6857-7453

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Смирнова Анна Шамильевна
младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Кемеровская область, 654005, Российская Федерация

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Казанцева Ольга Михайловна
младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Кемеровская область, 654005, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7677-5334

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Макогон Светлана Ивановна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Кемеровская область, 654005, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-3943-1188

ABOUT THE AUTHORS

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine
Onishchenko Alexander L.
MD, Professor, head of the Ophthalmology department
Stroiteley ave., 5, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-2318-5509

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine
Maltseva Nina V.
Dr. of Biology, head of the Research laboratory of molecular biology
Stroiteley ave., 5, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-6857-7453

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine
Smirnova Anna S.
junior researcher of Research laboratory of molecular biology
Stroiteley ave., 5, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russian Federation

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine
Kazantseva Olga M.
junior researcher of Research laboratory of molecular biology
Stroiteley ave., 5, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-7677-5334

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine
Makogon Svetlana I.
PhD, Associate Professor of the Department
Stroiteley ave., 5, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-3943-1188

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-552-559

поступила 04.02.20
was received 04.02.20

Влияние обогащенной тромбоцитами плазмы на регенерацию эпителия роговицы при ее хронической эрозии (экспериментальное исследование)







В.А. Тарабрина И.О. Гаврилюк С.В. Чурашов О.А. Муравьёва В.С. Чирский

Р.Л. Трояновский, А.Н. Куликов

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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):552–559**

Актуальность. В ряде патологических состояний, сопровождающихся дефектами базальной мембраны, такими как химический или термический ожог, механическая травма, синдром Шегрена, герпетические кератиты, процессы эпителизации роговицы замедляются, а иногда эпителизация не наступает вовсе. Медленная эпителизация или полное ее отсутствие создают условия для инфицирования, истончения, иногда и перфорации роговицы. Именно поэтому проблема хронических эрозий роговицы весьма актуальна. Наиболее перспективным методом лечения является применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (ОбТП). Наличие в ОбТП тромбоцитарных факторов роста, адгезивных молекул и цитокинов позволяет использовать ее для ускорения регенерации дефектов роговицы, а присутствие живых тромбоцитов дает возможность отнести эту процедуру к трансплантации аутологичных клеток. **Цель:** оценить клинико-морфологические особенности регенерации роговичного эпителия в ответ на применение ОбТП в условиях экспериментальной хронической эрозии роговицы (ЭХЭР). **Материалы и методы**. Исследования проведены на 12 кроликах породы Шиншилла (24 глаза). На первом этапе всем животным воспроизводили модель ЭХЭР: локальное ультрафиолетовое (УФ) облучение с экспозицией 45 мин. предварительно деэпителизированной поверхности роговицы. На втором этапе все исследуемые животные были распределены на три группы (по 4 кролика в каждой). В I основной группе (ОГ) проводили инстилляцию ОбТП по 1 капле через 1 мин. в течение 10 мин. (10 капель) однократно, во II ОГ — лечение по вышеуказанной методике ежедневно в течение 5 суток. В группе контроля (КГ) лечение ОбТП не применяли. **Результаты.** 45-минутное УФ-облучение вызывает стойкую ЭХЭР до 30-х суток эксперимента и самостоятельно купируется только после врастания поверхностных сосудов до пораженного участка. Однократное применение ОбТП оказывает недостаточный терапевтический эффект. Выполнение инстилляций в течение 5 дней ускоряет репаративную регенерацию роговицы в условиях ЭХЭР. На 9-е сутки зарегистрировано отсутствие эпителиального дефекта, новообразованных сосудов и помутнения роговицы. Гистологически на 30-е сутки обнаружен нормальный многослойный неороговевающий эпителий, строма при этом имела упорядоченное строение без признаков воспаления. **Выводы.** Лечебный эффект ОбТП в условиях ЭХЭР основан на реформировании нормального «комплекса адгезии» между эпителием и боуменовой мембраной и на многофакторном стимулировании репаративной регенерации за счет находящихся в ней факторов роста, адгезивных молекул и цитокинов, в результате этого восстанавливается типичный для роговицы эпителий.

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами плазма, хроническая эрозия роговицы, ультрафиолетовое облучение, деэпителизация

Для цитирования: Тарабрина В.А., Гаврилюк И.О., Чурашов С.В., Муравьёва О.А., Чирский В.С., Трояновский Р.Л., Куликов А.Н. Влияние обогащенной тромбоцитами плазмы на репаративную регенерацию роговицы в условиях экспериментальной хронической ее эрозии. *Офтальмология.* 2021;18(3):552–559. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-552-559

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Effect of Platelet-Riched Plasma on Corneal Epithelium Regeneration during Its Chronic Erosion (Experimental Study)

V.A. Tarabrina, I.O. Gavrilyuk, S.V. Churashov, O.A. Muravyeva, V.S. Chirskii, R.L. Troianovskii, A.N. Kulikov
Kirov Military Medical Academy
Academician Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):552–559

Relevance. In a number of pathological conditions accompanied by defects of the basal membrane, such as chemical or thermal burn, mechanical trauma, Schegren's syndrome, herpetic keratitis processes of corneal epithelization are slowed down, and sometimes epithelization does not occur at all. Slow epithelization or its complete absence creates conditions for infection, thinning, and sometimes perforation of the cornea. That is why the problem of chronic corneal erosions is very relevant. The most perspective method of treatment is the use of autologous platelet-riched plasma (PRP). Presence of platelet growth factors, adhesive molecules and cytokines in PRP allows to use it for acceleration of regeneration of corneal defects, and the presence of live platelets allows to refer this procedure to autologous cell transplantations. **Objective:** To evaluate the clinical and morphological features of corneal epithelium regeneration in response to the application of PRP in conditions of experimental chronic corneal erosion (ECCE). **Materials and methods.** Researches were carried out on 12 rabbits of Chinchilla breed (24 eyes). At first stage the model of ECCE was reproduced for all animals: local ultraviolet (UV) irradiation with the exposure time of 45 min. on the preliminary de-epithelized corneal surface. At the second stage all animals under study were divided into three groups (4 rabbits in each group). I-st main group (MG) was instillated with PRP at a rate of 1 drop / 1 min within 10 minutes (total of 10 drops) once, in the II MG treatment was carried out according to the above method, every day for 5 days. In the control group (CG) PRP treatment was not applied. **Results.** 45-min. UV irradiation causes persistent ECCE up to 30 days of the experiment and reverts only after surface vessels are ingrowed in the affected area. Single use of PRP has insufficient therapeutic effect. Instillation within 5 days accelerates the cornea reparative regeneration in ECCE conditions. The absence of epithelial defect, newly formed vessels and corneal clouding was registered on the 9th day. Histologically, on the 30th day a normal multilayer non-squamous epithelium was found, while the stroma had an organized structure with no signs of inflammation. **Conclusions.** Therapeutic effect of PRP in ECCE conditions is based on reforming of the normal «adhesion complex» between epithelium, olfactory membrane and multifactor stimulation of reparative regeneration due to growth factors located in it, adhesive molecules and cytokines, as a result of which the typical corneal epithelium is restored.

Keywords: platelet-rich plasma, chronic corneal erosion, ultraviolet radiation, de-epithelialization

For citation: Tarabrina V.A. , Gavrilyuk I.O., Churashov S.V., Muravyeva O.A., Chirskii V.S., Troianovskiy R.L., Kulikov A.N. Effect of Platelet-Riched Plasma on Corneal Epithelium Regeneration during Its Chronic Erosion (Experimental Study). *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3):552–559. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-552-559

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Помутнение роговицы вследствие травмы или воспалительных заболеваний различной этиологии в 33–40 % случаев приводит к инвалидизации по зрению. При этом монокулярная слепота после травм, эрозий и язв роговицы ежегодно в мире является исходом у 1,5–2 млн человек [1, 2]. В связи с этим по-прежнему остается актуальной проблема зрительной реабилитации пациентов с травматическими, воспалительными и дегенеративными заболеваниями роговицы.

Среди воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза особого внимания заслуживают хронические эрозии роговицы, которые подразделяют на 2 группы: персистирующую эрозию роговицы (ПЭР), при которой хронический воспалительный процесс характеризуется длительным и спонтанным нарушением эпителизации, и рецидивирующую эрозию роговицы (РЭР), при которой эрозия может эпителизироваться, но из-за отсутствия комплекса адгезии между клетками и боуменовой мембраной неоднократно рецидивирует [3]. Несмотря на успехи современной офтальмологии, хронические эрозии роговицы трудно поддаются лечению и почти всегда приводят к значительному снижению остроты зрения. Главной особенностью этих эрозий является полиморфизм этиологических факторов и клинического течения, что затрудняет своевременную диагностику и препятствует проведению эффективных лечебных мероприятий, направленных на купирование воспалительного процесса и усиление процессов регенерации роговицы [2, 4].

Вместе с тем современные представления о патогенезе ПЭР и РЭР свидетельствуют о том, что, независимо от этиологии, главной причиной развития заболевания является неполноценность базальной мембраны и несостоятельность «комплекса адгезии» эпителия к боуменовой мембране, поэтому основной целью лечения ПЭР должна быть стимуляция репарации и регенерации, а также восстановление полноценного «комплекса адгезии» базальной мембраны [1–6].

Применение фетальных клеток эпителия и кератобластов [7], амниотической мембраны [8], а также обогащенной тромбоцитами плазмы (ОбТП) [9] в настоящее время представляется наиболее перспективным подходом к лечению пациентов с хроническими эрозиями роговицы.

ОбТП представляет собой концентрат, содержащий до 1000×10^9 кл/л, т.е. в 3–4 раза больше, чем в неразбавленной крови. Тромбоциты человека, в свою очередь, обладают выраженным регенераторным эффектом за счет альфа-гранул, которые являются естественным депо факторов роста: тромбоцитарного фактора роста (PDGF), трансформирующего фактора роста (TGF-β), инсулиноподобного фактора роста (IGF-I, IGF-II), фактора роста фибробластов (FGFb), эпидермального фактора роста (EGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [9], влияющих на восстановление поврежденного эпителия за счет усиления процессов пролиферации, миграции и дифференцировки эпителиальных клеток [9]. Вместе с тем ОбТП содержит не только факторы роста, но и адгезивные молекулы (фибрин, фибронектин и витронектин) и цитокины, стимулирующие репарационные и анаболические процессы в поврежденных тканях, а также оказывающие противовоспалительное действие [10].

Поскольку ОбТП является производным собственной крови пациента, ее использование не сопряжено с риском парентеральной передачи инфекций, таких как ВИЧ или гепатит. Применение ОбТП не стимулирует гиперпластические процессы, канцерогенез или рост опухолей, так как факторы роста влияют на рецепторы, расположенные в клеточной мембране, а не в ядре клетки. Вторичные посредники факторов роста инициируют нормальную, а не патологическую экспрессию генов, которая лежит в основе развития опухолей. Факторы роста не являются мутагенами и не блокируют механизмы обратной связи процессов репарации и регенерации тканей [9, 10].

Таким образом, лечебный эффект от инстилляций ОбТП за счет находящихся в ней факторов роста, адгезивных молекул и растворенного фибрина может быть основан на более быстром формировании нормального «комплекса адгезии» между эпителием и боуменовой мембраной. Однако для проверки этой гипотезы требуются дополнительные экспериментальные исследования.

Цель работы: оценить клинико-морфологические особенности регенерации роговицы в ответ на применение обогащенной тромбоцитами плазмы в условиях экспериментальной хронической эрозии роговицы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 12 кроликах породы Шиншилла (24 глаза) в возрасте 1–2 года, весом 2–3 кг, соматически здоровых, без глазной патологии, содержавшихся в одинаковых условиях вивария.

Исследования проводили в два этапа. На первом этапе всем животным воспроизводили модель экспериментальной хронической эрозии роговицы при помощи энергии ультрафиолетового (УФ) излучения [3, 4]. Для этого под биомикроскопическим контролем при помощи операционного микроскопа после предварительной местной (инстилляционной и ретробульбарной) анестезии сначала выполняли тотальную деэпителизацию роговицы, качество которой оценивали с помощью 2 % раствора флюоресцеина натрия, а затем при помощи контактной диафрагмы необходимого диаметра и длинноволновой ультрафиолетовой установки (длина волны 365 нм, мощность 90 Вт) выполняли локальное облучение роговицы в необходимой области в течение 45 минут на расстоянии 20 см. Предложенный нами способ позволяет воспроизвести патологическое состояние в эксперименте и препятствовать эпителизации роговицы в зоне УФ-облучения вплоть до 30-х суток эксперимента.

На втором этапе всех животных разделили на три группы (по 4 кролика в каждой). К животным первой группы (контрольной) терапевтическое воздействие не применяли. Животным основной группы (ОГ) проводили терапию ОбТП: в I ОГ — инстилляцию по 1 капле через 1 мин. в течение 10 мин. (10 капель) однократно; во II ОГ — по описанной выше методике 1 раз в сутки в течение 5 дней.

ОбТП получали путем забора 20 мл крови из краевой вены уха кролика в стерильные пробирки с 3,8 % раствором цитрата натрия. После этого кровь перемещали в стерильную пробирку для получения ОбТП, центрифугировали в течение 4 мин. при 3500 об/мин. Далее производили забор фракции плазмы и инстилляцию. Хранение ОбТП осуществляли в условиях гипотермии (при *t* +4, +6 °С) не более 5 суток.

Оценку результатов проводили на 1, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 20, 30, 40, 86-е сутки под операционным микроскопом МХ-ОФ 3 ЛОМО с выборочной фоторегистрацией.

С помощью биомикроскопии оценивали наличие и степень помутнения, площадь деэпителизации и степень васкуляризации роговицы.

Для количественной оценки площади деэпителизации роговицы в ходе ее регенерации использовали методику, предложенную М.В. Сухининым [11]. Данный способ измерения площади дефектов эпителия роговицы прост, удобен, точен, так как учитывает ее кривизну, применим для оценки эпителизации роговицы. Для этого на цифровой фотоснимок фронтальной проекции роговицы помещали проекционную сетку, в которой площадь каждой ячейки составляет ≈0,3 %. О площади деэпителизации роговицы судили и по сумме площади ячеек, прокрашиваемых флюоресцеином.

Интенсивность помутнения роговицы оценивали по 10-балльной шкале: 1–2 — прозрачная, 3 — почти прозрачная, 4–5 — полупрозрачная, 6–10 — мутная [12].

Степень неоваскуляризации роговицы оценивали по 4-балльной шкале в зависимости от длины новообразованных сосудов в баллах: 0 — отсутствие сосудов, 1 — до 2 мм, 2 — до 4 мм, 3 — до 6 мм [13].

Для оценки морфологических особенностей регенерации роговицы на 30-е сутки проводили гистологическое исследование с окрашиванием гематоксилин-эозином.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным биомикроскопической картины глазной поверхности во всех группах после 45-минутного УФ-воздействия отмечали равномерное глубокое помутнение стромы роговицы по типу «облачка» за счет отека. Эпителизация периферических участков роговицы в КГ отмечена с третьих суток в виде концентрического нарастания эпителия, площадь деэпителизации охватывала 81,5 % (рис. 1). На 7-е сутки фиксировали обильную васкуляризацию стромы роговицы со стороны прилежащего лимба, площадь деэпителизации составила 51,5 %. Зафиксирован рост новообразованных сосудов до параоптической зоны, который по шкале неоваскуляризации T. Inatomi составил 2 балла, а также отмечено сохранение равномерного помутнения стромы по типу «облачка» в зоне облучения, которое по шкале Войно-Ясенецкого оценили в 4 балла. На 14-е сутки в центре роговицы сформировалась стойкая эрозия, площадь деэпителизации составила 28,8 %, отмечено незначительное уменьшение помутнения роговицы (3 балла), при этом неоваскуляризация роговицы определялась до места дефекта эпителия (3 балла). На 20-е сутки область деэпителизации сохранялась в виде эрозии в центре (7,5 %), неоваскуляризация — на всей поверхности роговицы (3 балла). Дальнейшее наблюдение показало замедление эпителизации: с 30-х суток отмечено активное врастание в прозрачную строму роговицы сосудов со стороны не поврежденного при УФ-воздействии лимба. Однако после эпителизации роговицы до 86 суток сохраняется помутнение в области облучения, а также воспалительный инфильтрат (рис. 1).

В I ОГ после инстилляции ОбТП в течение первых суток наблюдалось значительное ускорение процессов репарации. На 3-и сутки площадь деэпителизации составила 99,8 % и достоверных отличий с КГ не имела. К 9-м суткам, аналогично КГ, отмечено значительное сокращение площади деэпителизации (до 5,9 %), однако на 11-е сутки определен рецидив в виде увеличения площади эрозии до 22,5 %, неоваскуляризация достигала места эрозии (3 балла), присутствовало незначительное уменьшение помутнения роговицы (3 балла). Отсутствие эпителиального дефекта отмечали с 20-х суток эксперимента наряду с сохранением неоваскуляризации по всей поверхности роговицы (3 балла) и помутнением в области облучения до 30 суток (рис. 2). Гистологическое исследование в I ОГ выявило нарушение гистоархитектоники роговицы, в поверхностных и глубоких слоях стромы наблюдались новообразованные сосуды, тканевой отек, воспалительная инфильтрация, а также области с не фиксированным к боуменовой мембране эпителием или наличием между ними соединительнотканных депозитов (рис. 3).

Во II ОГ наблюдался полный регресс дефектов эпителия. Так, на третьи сутки эксперимента определялось равномерное глубокое помутнение стромы роговицы по типу «облачка» (5 баллов) за счет ее отека,

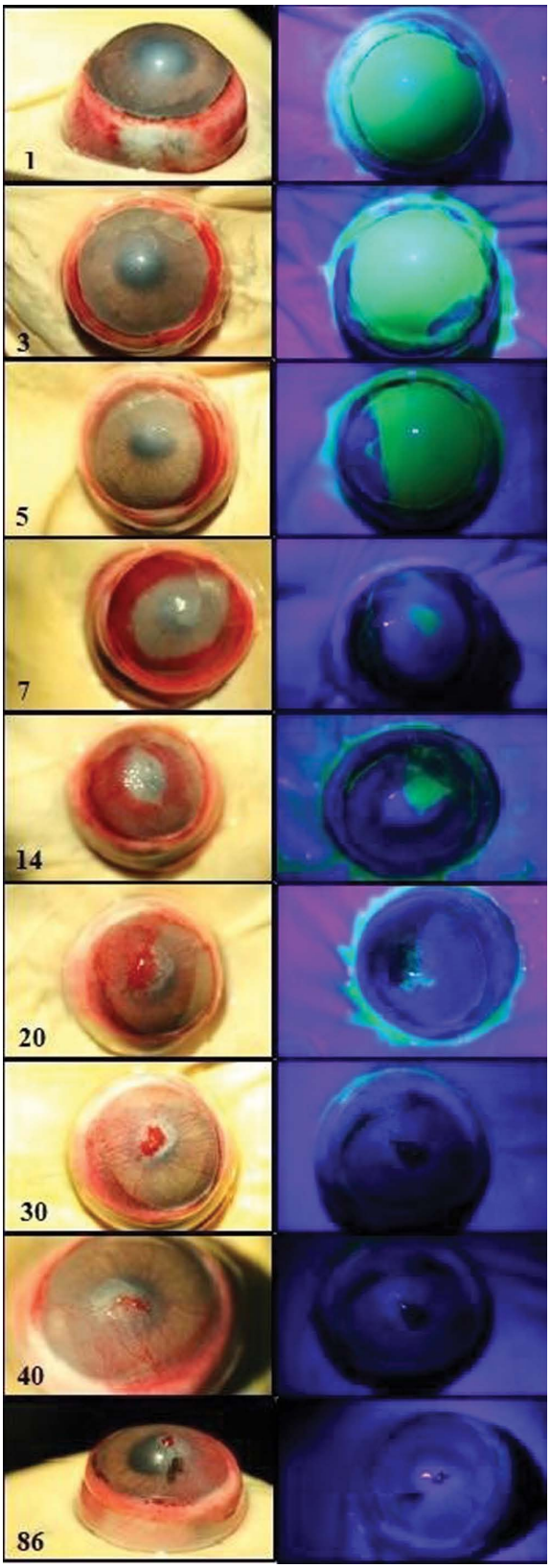


Рис. 1. Динамика заживления роговицы после УФ-моделирования (с экспозицией 45 минут) экспериментальной хронической эрозии у животных контрольной группы

Fig. 1. Dynamics of corneal healing after UV modeling (with an exposure of 45 minutes) of experimental chronic erosion in control group animals

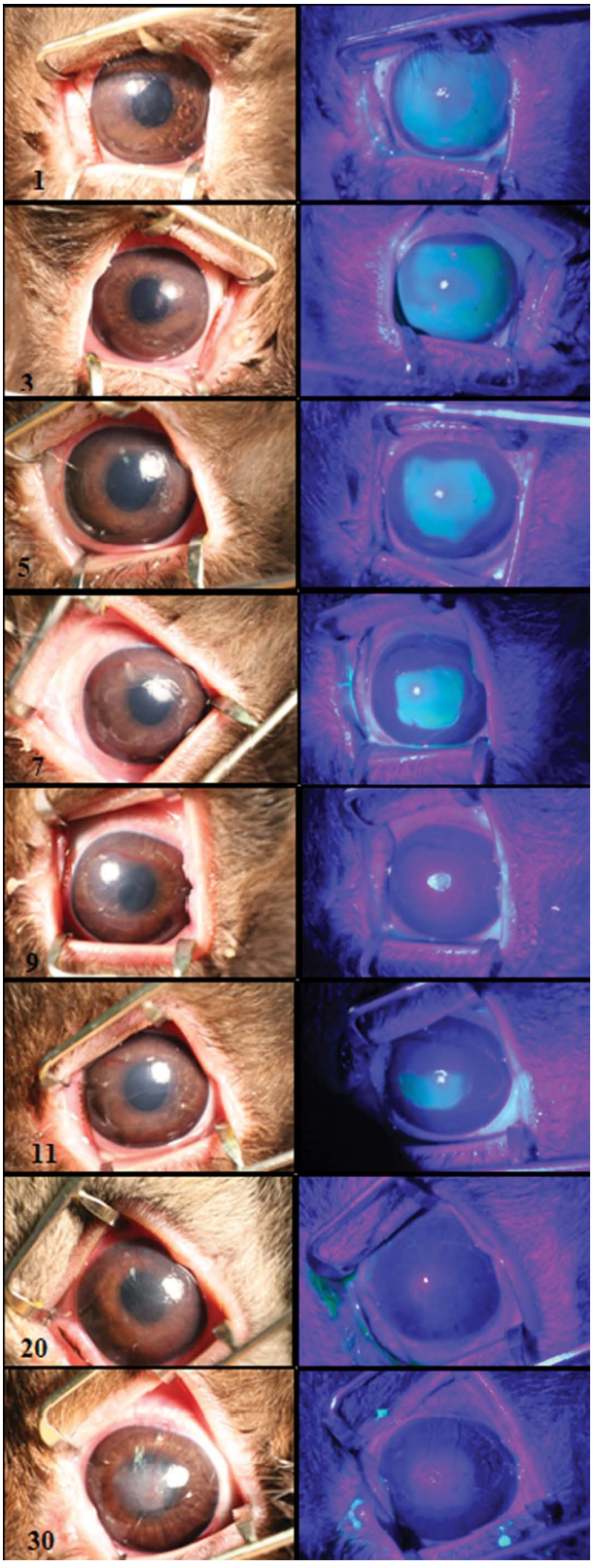


Рис. 2. Динамика заживления роговицы после УФ-моделирования (с экспозицией 45 минут) экспериментальной хронической эрозии и однократной инстилляции обогащенной тромбоцитами плазмы

Fig. 2. Dynamics of corneal healing after UV modeling (with an exposure of 45 minutes) of experimental chronic erosion and a single instillation of platelet-rich plasma

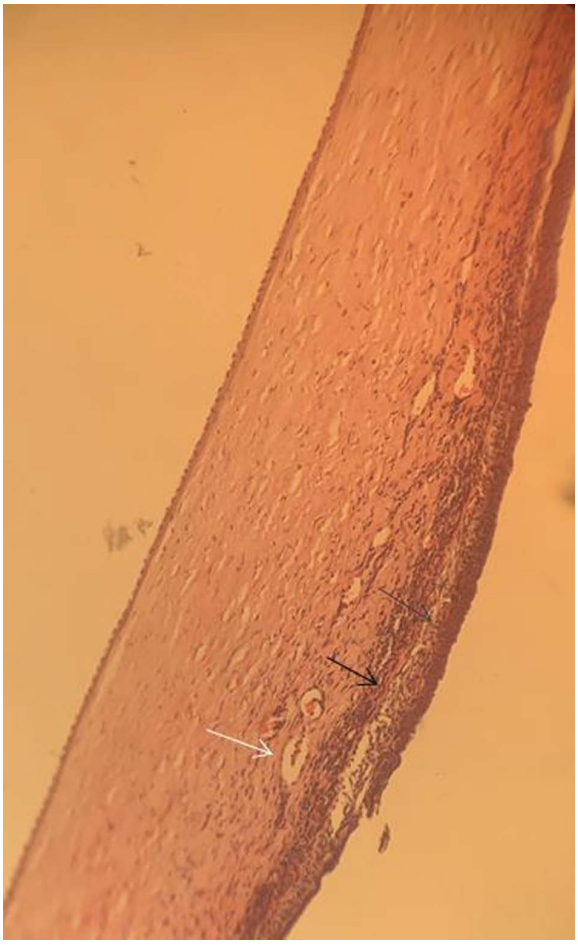


Рис. 3. Гистологический микропрепарат роговицы на 30-й день после УФ-моделирования (с экспозицией 45 минут) экспериментальной хронической эрозии и однократной инстилляции обогащенной тромбоцитами плазмы. Белой стрелкой обозначен сосуд капиллярного типа, черной стрелкой — воспалительная инфильтрация стромы роговицы, серой стрелкой — субэпителиальные соединительнотканные депозиты. Увеличение ×400. Окраска: гематоксилин и эозин

Fig. 3. Histological micropreparation of the cornea on day 30 after UV modeling (with an exposure of 45 minutes) of experimental chronic erosion and a single instillation of platelet-rich plasma. A white arrow indicates a capillary-type vessel, a black arrow indicates inflammatory infiltration of the corneal stroma, and a gray arrow indicates subepithelial connective tissue deposits. ×400 magnification. Hematoxylin and eosin stain

деэпителизация с прокрашиванием раствором флюоресцеина натрия охватывала 83,5 %. На 5-е сутки площадь деэпителизации значительно сократилась и составила 63,9 % (рис. 4).

На 7-е сутки отмечали незначительную васкуляризацию роговицы (1 балл), отсутствие помутнения стромы, площадь деэпителизации составила 18,4 %. На 9-е сутки регистрировали отсутствие эпителиального дефекта, новообразованных сосудов, а также помутнения роговицы (рис. 4). Гистологически на 30-е сутки определялся нормальный, плотно адгезированный к боуменовой мембране многослойный неороговевающий эпителий,

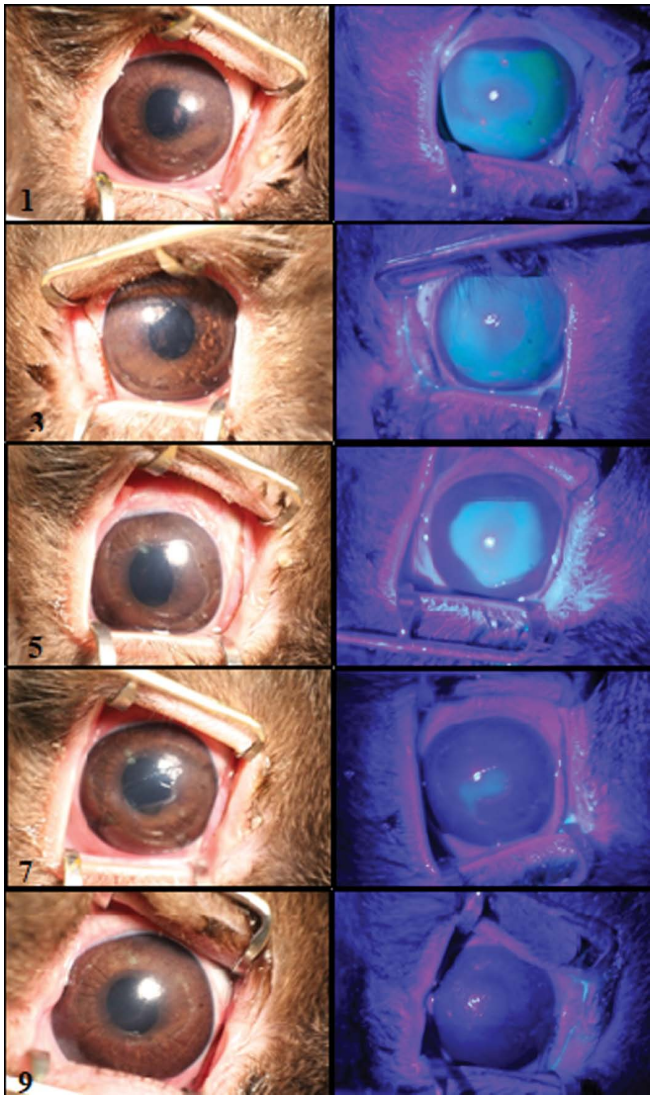


Рис. 4. Динамика заживления роговицы после УФ-моделирования (с экспозицией 45 минут) экспериментальной хронической эрозии и инстилляции обогащенной тромбоцитами плазмой в течение 5 суток

Fig. 4. Dynamics of corneal healing after UV modeling (with an exposure of 45 minutes) of experimental chronic erosion and instillation of platelet-rich plasma for 5 days



Рис. 5. Гистологический микропрепарат роговицы на 30-й день после УФ-моделирования (с экспозицией 45 минут) экспериментальной хронической эрозии и инстилляции обогащенной тромбоцитами плазмой в течение 5 суток. Белой стрелкой обозначен многослойный плоский неороговевающий эпителий, черной стрелкой — упорядоченное строение стромы роговицы без гистологических признаков воспаления, серой стрелкой — плотная адгезия эпителия к боуменовой мембране. Увеличение ×400. Окраска: гематоксилин и эозин

Fig. 5. Histological micropreparation of the cornea on day 30 after UV modeling (with an exposure of 45 minutes) of experimental chronic erosion and instillation of platelet-rich plasma for 5 days. The white arrow indicates the stratified squamous non-keratinizing epithelium, the black arrow indicates the ordered structure of the corneal stroma without histological signs of inflammation, and the gray arrow indicates the dense adhesion of the epithelium to the Bowman's membrane. ×400 magnification. Hematoxylin and eosin stain

строма имела упорядоченное строение без признаков воспаления (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные представления о патогенезе ПЭР и РЭР наводят на мысль о том, что независимо от этиологии и формы хронической эрозии роговицы главной причиной развития является неполноценность базальной мембраны и локальная несостоятельность «комплекса адгезии» эпителия к боуменовой мембране [2, 3, 5, 6]. Следует отметить, что заживление дефектов роговицы принципиально отличается от закрытия дефектов других тканей, при лечении которых часто используют ОбТП. Так, в случае дефектов кожи, мягких тканей или свищей восстановление целостности тканей происходит в основном за счет их контракции, а при эрозиях роговицы механизм регенерации основан на миграции и пролиферации ее эпителия, закрывающего дефект без элементов контракции.

В нашем эксперименте было показано, что развитие экспериментальной хронической эрозии роговицы, смоделированной при помощи УФ-воздействия в течение 45 минут, связано с невозможностью самостоятельной эпителизации роговицы, которая (по данным гистологии), в свою очередь, связана с отсутствием (в области УФ-воздействия) «комплекса адгезии» эпителия к боуменовой мембране. Таким образом, используемый нами метод УФ-моделирования экспериментальной

хронической эрозии основан на УФ-деструкции нормального «комплекса адгезии» состоящего из базальной мембраны и адгезивных молекул. Нами также показано, что полная эпителизация роговицы при этом возможна только после врастания новообразованных сосудов, что объясняется не только купированием хронического воспаления, возникающего в ответ на длительную деэпителизацию, но и привнесением к области эрозии питательных веществ, антиоксидантов и адгезивных молекул посредством новообразованных сосудов.

В связи с этим лечебный эффект после инстилляций ОбТП в течение 5 суток, по-видимому, основан на более быстром формировании нормального «комплекса адгезии» между эпителием и боуменовой мембраной. При этом ОбТП, применяемая в условиях экспериментальной хронической эрозии роговицы, оказывает многофакторное влияние на процессы заживления роговичных тканей за счет находящихся в ней факторов роста, адгезивных молекул, цитокинов и растворенного фибрина. В результате этого восстанавливается типичный для роговицы эпителий (по пути репаративной регенерации). Этот процесс носит гистотипический характер — восстанавливается исходный тип ткани.

Важно понимать, что регенерация кроличьей роговицы протекает отлично от человеческой и определяется разной скоростью метаболических процессов. Именно поэтому результаты любого эксперимента, выполненного на кроликах, можно экстраполировать на человека только с определенными поправками. В настоящем исследовании этими поправками являются особенности клинической картины хронической эрозии в отличие от полученной нами экспериментальной хронической эрозии роговицы. Так, у человека РЭР может развиться при нарушении «комплекса адгезии», при котором пролиферативный потенциал роговичного эпителия еще позволяет эпителизировать эрозию. Однако при срыве такого компенсаторного механизма, когда завершение репаративной регенерации становится невозможным, эрозия приобретает постоянный характер (персистирует) и развивается уже ПЭР.

ВЫВОДЫ

1. Применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы однократно ежедневно в течение 5 суток ускоряет эпителизацию по сравнению с ее однократным использованием.

2. Роговичная эпителизация при применении ОбТП в условиях ЭХЭР восстанавливается благодаря комплексу факторов роста, адгезивных молекул, цитокинов и растворенного фибрина.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Тарабрина В.А. — обзор литературы, выполнение хирургических манипуляций, написание текста, подготовка иллюстраций, статистическая обработка;
Гаврилюк И.О. — дизайн исследования, научное редактирование, обработка материала, выполнение хирургических манипуляций, подготовка иллюстраций;
Чурашов С.В. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Муравьёва О.А. — техническое редактирование, оформление библиографии;
Чирский В.С. — гистологическое исследование, научное редактирование;
Трояновский Р.Л. — научное редактирование, концепция исследования;
Куликов А.Н. — дизайн исследования, научное редактирование, концепция исследования, формулировка выводов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Куликов А.Н., Черныш В.Ф., Чурашов С.В., Гаврилюк И.О. О применении амниотической мембраны для оптимизации эпителизации роговицы в ранние сроки течения тяжелого ожога глаза (клиническое наблюдение). *Современные технологии в офтальмологии.* 2017;3:130–132. [Kulikov A.N., Chernysh V.F., Churashov S.V., Gavrilyuk I.O. On the use of amniotic membrane to optimize corneal epithelialization in the early stages of severe eye burn (clinical case) Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2017;3:130–132 (In Russ.)].
2. Куликов А.Н., Чурашов С.В., Гаврилюк И.О., Тарабрина В.А., Платонов Н.И., Муравьёва О.А., Трояновский Р.Л. Экспериментальная модель рецидивирующей эрозии роговицы. *Офтальмология.* 2019;16(2):230–235. [Kulikov A.N., Churashov S.V., Gavrilyuk I.O., Tarabrina V.A., Platonov N.I, Muravyeva O.A., Troianovskiy R.L. Experimental Model of Recurrent Corneal Erosion. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2019;16(2):230–235 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-2-230-235
3. Майчук Д.Ю. Рецидивирующие эрозии роговицы: особенности возникновения и лечения. *Новое в офтальмологии.* 2014;3:70–74. [Maychuk D.Yu. Recurrent corneal erosion: features of occurrence and treatment. New in ophthalmology = *Novoe v oftal'mologii.* 2014;3:70–74 (In Russ.)].
4. Тарабрина В.А. Экспериментальная модель рецидивирующей эрозии роговицы. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2019;2(1):205–208. [Tarabrina V.A. Development of a model of recurrent corneal erosion. Proceedings of the Russian Military medical Academy = *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-medicinskoy akademii.* 2019;2(1):205–208 (In Russ.)].
5. Каспарова Е.А., Каспаров А.А., Марченко Н.Р. Рецидивирующая эрозия роговицы: диагностика и лечение. *Вестник офтальмологии.* 2010;126(5):3–8. [Kasparova E.A., Kasparov A.A., Marchenko N.R. Recurrent corneal erosion: diagnosis and treatment. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2010;126(5):3–8 (In Russ.)].
6. Каспарова Е.А., Каспаров А.А., Амир М.П., Марченко Н.Р., Макарова М.А., Бородина Н.Р. Рецидивирующая эрозия роговицы. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2010;1:51–53 [Kasparova E.A., Kasparov A.A., Amir M.P. A. N., Marchenko N.R., Makarova M.A., Borodina N.R. Recurrent corneal erosion. Cataract and refractive surgery = *Kataraktal'naya i refrakcionnaya hirurgiya.* 2010;1:51–53 (In Russ.)].
7. Труфанов С.В., Маложен С.А., Полунина Е.Г., Пивин Е.А., Текеева Л.Ю. Синдром рецидивирующей эрозии роговицы (обзор). *Офтальмология.* 2015;12:4–12. [Trufanov S.V., Malozhen S.A., Polunina E.G., Pivin E.A., Tekeeva L.Yu. The syndrome of recurrent corneal erosion (review). Ophthalmology = *Oftal'mologiya.* 2015;12:4–12 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2015-2-4-12
8. Мальцев Д.С., Рудько А.С., Куликов А.Н. Влияние экстракта амниотической мембраны на эпителизацию и неоваскуляризацию в моделях повреждения роговицы. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2018;2:46–49. [Maltsev D.S., Rudko A.S., Kulikov A.N. Effect of amniotic membrane extract on epithelization and neovascularization in models of corneal damage. Pacific Medical Journal = *Tihookeanskiy medicinskiy zhurnal.* 2018;2:46–49 (In Russ.)]. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.46–49
9. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Алексеева И.Б., Романова И.Ю. Морфофункциональные особенности плазмы, богатой тромбоцитами, и ее применение в офтальмологии. *Офтальмология.* 2018;15(4):388–393. [Fedoseeva E.V., Chentsova E.V., Borovkova N.V., Alekseeva I.B., Romanova I.Yu. Morphofunctional Peculiarities of Platelet Rich Plasma and Its Application in Ophthalmology = *Oftal'mologiya.* 2018;15(4):388–393 (in Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-388-393
10. Fernández-Barbero J., Galindo-Moreno P., Avila-Ortiz G., Caba O., Sánchez-Fernández E., Wang H.-L. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel. *Clinical oral implants research.* 2007;17:687–93. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2006.01179.x
11. Гололобов В.Г., Гайворонский И.В., Деев Р.В., Рудько А.С., Эллиниди В.Н., Аникеева Н.В., Сухинин М.В. Репаративная регенерация многослойного эпителия роговицы: биотехнологический потенциал. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2008;3(4):55–59. [Gololobov V.G., Gaivoronsky I.V., Deev R.V., Rudko A.S., Ellinidi V.N., Anikeeva N.V., Sukhinin M.V. Reparative regeneration of multilayered corneal epithelium: biotechnological potential. Cell transplantation and tissue engineering = *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya.* 2008;3(4):55–59 (In Russ.)].
12. Войно-Ясенецкий В.В. Разрастание и изменчивость тканей глаза при его заболеваниях и травмах. Киев: Вища школа; 1979;224. [Voyno-Yasenetsky V.V. Expansion and variability of eye tissue during in its diseases and injuries. Kiev: Vyssha Shcola; 1979; 224 (In Russ.)].
13. Inatomi T., Nakamura T., Koizumi N. Midterm results on ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation. *American Journal of Ophthalmology.* 2006;141(2):267–275. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.09.003

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Тарабрина Виолетта Александровна
курсант 5-го курса 2-го факультета
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Гаврилюк Илья Олегович
врач-офтальмолог
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Чурашов Сергей Викторович
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Муравьёва Оксана Александровна
врач-офтальмолог
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Чирский Вадим Семенович
доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры патологической анатомии
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Трояновский Роман Леонидович
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Куликов Алексей Николаевич
доктор медицинских наук, доцент, начальник кафедры офтальмологии
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

S.M. Kirov Military Medical Academy
Tarabrina Violetta A.
cadet, 5 course, 2 faculty
Academcian Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

S.M. Kirov Military Medical Academy
Gavrilyuk Ilya O.
ophthalmologist
Academcian Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

S.M. Kirov Military Medical Academy
Churashov Sergei V.
MD, Professor, Professor of Ophthalmology Department
Academcian Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

S.M. Kirov Military Medical Academy
Muravyeva Oksana Aleksandrovna
ophthalmologist
Academcian Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

S.M. Kirov Military Medical Academy
Chirskii Vadim Semenovich
MD, Professor, head of Anatomical patology Department
Academcian Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

S.M. Kirov Military Medical Academy
Troianovskii Roman L.
MD, Professor, Professor of Ophthalmology Department
Academcian Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

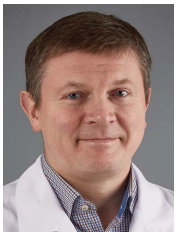
S.M. Kirov Military Medical Academy
Kulikov Alexey N.
MD, docent, head of Ophthalmology Department
Academcian Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-560-565

поступила 02.03.20
was received 02.03.20

Показатели заболеваемости первичной глаукомой в когорте работников предприятия атомной промышленности



Е.В. Брагин[1] Т.В. Азизова[1] М.В. Банникова[1] А.Г. Гринев[2]

[1] ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства
Озерское шоссе, 19, Озерск, Челябинская область, 456780, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Репина, 3, Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):560–565**

Цель: оценить показатели заболеваемости первичной глаукомой в когорте работников, подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению. **Материалы и методы.** Изучаемой явилась когорта работников ПО «Маяк». На основе медико-дозиметрической базы данных «Клиника» были идентифицированы все случаи глаукомы, зарегистрированные в изучаемой когорте работников, вне зависимости от ее типа. Статистический анализ включал расчет нестандартизованных («грубых») и стандартизованных показателей заболеваемости первичной глаукомой. Стандартизацию проводили косвенным методом с использованием в качестве внутреннего стандарта распределения всей изучаемой когорты работников ПО «Маяк» по возрасту. Показатели заболеваемости рассчитывали на 1000 человеко-лет в соответствии с методами медицинской статистики. **Результаты.** К концу периода наблюдения в изучаемой когорте работников было зарегистрировано 476 случаев первичной глаукомы в течение 482 217 человеко-лет наблюдения. Стандартизованный показатель заболеваемости первичной глаукомой в изучаемой когорте работников у мужчин составил 1,00 ± 0,05, у женщин — 0,70 ± 0,07. «Грубые» показатели заболеваемости первичной глаукомой как у мужчин, так и у женщин росли с увеличением достигнутого возраста. «Грубые» показатели заболеваемости у мужчин были статистически значимо выше по сравнению с женщинами в возрастной группе 50–69 лет. Стандартизованный показатель заболеваемости первичной глаукомой у мужчин изучаемой когорты был статистически значимо выше по сравнению с женщинами. Стандартизованные показатели заболеваемости первичной глаукомой постепенно повышались, начиная с 1960-х гг. к концу периода наблюдения.

Ключевые слова: первичная глаукома, первичная открытоугольная глаукома, первичная закрытоугольная глаукома, показатели заболеваемости

Для цитирования: Брагин Е.В., Азизова Т.В., Банникова М.В., Гринев А.Г. Показатели заболеваемости первичной глаукомой в когорте работников предприятия атомной промышленности. *Офтальмология.* 2021;18(3):560–565. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-560-565

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Incidence of Primary Glaucoma in a Cohort of Nuclear Workers

E.V. Bragin[1], T.V. Azizova[1], M.V. Bannikova[1], A.G. Grinyov[2]

[1] Southern Urals Biophysics Institute at the Federal Medical Biological Agency
Ozyorskoe highway, 19, Ozyorsk, Chelyabinsk Region, 456780, Russian Federation

[2] Yral State Medical University
Repina str., 3, Ekaterinburg, 620028, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):560–565

Objective: The study was aimed to estimate primary glaucoma incidence in a cohort of nuclear workers occupationally exposed to ionizing radiation over prolonged periods. **Materials and methods.** The cohort considered in the study included workers of the Mayak Production Association. All glaucoma cases that were reported in the study worker cohort regardless of its type were identified using the medical and dosimetry database 'Clinic'. Statistical analyses were performed to estimate non-standardized (crude) and standardized incidence rates for primary glaucoma. Standardization was carried out indirectly using age distribution for the whole cohort as an internal reference. Incidence rates were estimated per 1000 person-years in accordance with conventional medical statistics. **Results.** At the end of the follow-up period, 476 primary glaucoma cases were reported in the study worker cohort over 482,217 person-years of the follow-up. The standardized primary glaucoma incidence was estimated to be 1.00 ± 0.05 in males and 0.70 ± 0.07 in females. Crude primary glaucoma estimates in both males and females increased with the increasing attained age of the workers. Crude incidence rates in males were significantly higher than in females for age 50–69. The standardized primary glaucoma incidence in males was also significantly increased compared to females. The standardized primary glaucoma incidence rates were increasing throughout the period from 1960s to the end of the follow-up.

Keywords: primary glaucoma, primary open-angular glaucoma, primary angle-closure glaucoma, incidence rates

For citation: Bragin E.V., Azizova T.V., Bannikova M.V., Grinyov A.G. Incidence of Primary Glaucoma in a Cohort of Nuclear Workers. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):560–565. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-560-565

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, глаукома является одной из наиболее значимых патологий органа зрения и важной медико-социальной проблемой для многих стран мира, в том числе и для России. Глаукома не только ухудшает качество жизни больного человека, но и является одной из самых распространенных причин слепоты в мире [1]. Под термином «глаукома» объединяют большую группу заболеваний глаза, имеющих общие клинические, патогенетические и патоморфологические особенности. При глаукоме внутриглазное давление (ВГД) периодически или постоянно превышает толерантный уровень, развивается характерное поражение головки зрительного нерва (ГЗН) и ганглионарных клеток сетчатки (глаукомная оптическая нейропатия), возникают характерные нарушения зрительных функций. В основе развития различных клинических форм глаукомного процесса лежит ряд патогенетических этапов: нарушение циркуляции водянистой влаги, что приводит к нарушению ее оттока; повышение ВГД; ишемия или гипоксия ГЗН; глаукомная оптическая нейропатия; дегенерация (апоптоз) ганглиозных клеток сетчатки [2]. Глаукома может развиваться в любом возрасте, начиная с рождения, но распространенность ее увеличивается с увеличением возраста [1].

В результате многочисленных исследований установлен ряд факторов, повышающих риск развития глаукомы. К ним относят пожилой возраст, наследственность (наличие глаукомы у родственников), сосудистые факторы (повышенное или пониженное артериальное давление, атеросклероз), эндокринную патологию (сахарный диабет, нарушение глюкокортикоидного обмена) и др. [3, 4].

Вопрос о влиянии ионизирующего излучения на развитие глаукомы остается открытым. В нескольких исследованиях было показано, что при радиотерапии на область глаза у пациентов как осложнение развивается неоваскулярная глаукома [5–8], так как дозы облучения более 10 Гр приводят к образованию бляшек в микроциркуляторном русле и дальнейшей неоваскуляризации. Напротив, исследования, проводившиеся среди лиц, подвергшихся профессиональному облучению в малых дозах, не выявили повышенного риска глаукомы [9–11]. Несколько исследований было посвящено анализу заболеваемости глаукомой среди лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии. Ямада и соавт. продемонстрировали статистически значимое снижение заболеваемости глаукомой при увеличении дозы облучения [12], а Киучи и соавт. обнаружили повышенный риск заболеваемости первичной открытоугольной нормотензивной глаукомой, хотя для других типов глаукомы статистически значимой связи с дозой облучения не выявлено [13].

Целью настоящего исследования явилась оценка показателей заболеваемости первичной глаукомой в когорте работников, подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучаемой являлась когорта работников ПО «Маяк» — первого предприятия атомной промышленности в России. В когорту включены все работники, впервые нанятые ПО «Маяк» в 1948–1982 гг. и наблюдавшиеся до конца 2008 г. (22 377 работников; 25,4 % — женщины). Средний возраст работников на момент найма составлял 24,9 года (стандартное отклонение, СО = 7,5), средняя продолжительность работы на предприятии — 17,9 года (СО = 14,1).

Из исследования были исключены 43 работника, подвергшихся острому гамма-нейтронному облучению высокой мощности, приведшему к развитию острой лучевой болезни; 614 работников, у которых отсутствовала медицинская информация в связи с потерей медицинских карт, и 77 работников с диагнозом «глаукома», установленным до даты найма на основной завод (численность исследуемой когорты составила 21 642).

Жизненный статус к концу периода наблюдения был известен для 95 % членов когорты, из которых 53,5 % умерли, а 46,5 % — живы.

Все случаи глаукомы закодированы в соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ-9) [14].

На основе медико-дозиметрической базы данных «Клиника» [15] были идентифицированы все случаи глаукомы, зарегистрированные в изучаемой когорте работников (коды по МКБ-9: 365.0–365.9), вне зависимости от ее типа — 634 случая. Диагноз «глаукома» установлен квалифицированным врачом-офтальмологом на основании общепринятых критериев (жалобы, ВГД, данные осмотра глазного дна, полей зрения, гониоскопия).

Следует отметить, что большинство случаев (78 %) приходилось на долю первичной глаукомы; из них 461 случай (73 %) первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и 32 случая (7 %) первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ). В настоящее исследование включены только случаи первичной глаукомы (ПОУГ и ПЗУГ) — 476 случаев (следует отметить, что у некоторых работников встречалось сочетание открыто- и закрытоугольной глаукомы).

Наибольшее количество случаев первичной глаукомы было зарегистрировано у мужчин в возрасте 60–69 лет (47 %) и у женщин в возрасте 70–79 лет (42 %), что объясняется преимущественно возрастной природой исследуемой патологии.

Распределение случаев ПОУГ соответствовало распределению случаев первичной глаукомы в целом (47 % у мужчин в возрасте 60–69 лет, 42 % у женщин в возрасте 70–79 лет).

Наибольшее количество случаев ПЗУГ зарегистрировано у мужчин в возрасте 60–69 лет (42 %) и у женщин в возрасте 70–79 лет (31 %).

Статистический анализ включал расчет нестандартизованных («грубых») и стандартизованных показателей заболеваемости первичной глаукомой. Стандартизацию проводили косвенным методом с использованием в качестве внутреннего стандарта распределения всей изучаемой когорты работников ПО «Маяк» по возрасту. Показатели заболеваемости рассчитывали на 1000 человеко-лет в соответствии с методами медицинской статистики [16]. В таблицах представлены «грубые» и стандартизованные показатели заболеваемости ± стандартная ошибка (СО). Для оценки статистической значимости разницы средних величин использовали *t*-критерий Стьюдента, групповые различия для качественных признаков оценивались с помощью критерия χ^2. Уровень значимости оценивали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

К концу периода наблюдения в изучаемой когорте работников было зарегистрировано 476 случаев первичной глаукомы в течение 482 217 человеко-лет наблюдения.

В таблице 1 представлены показатели заболеваемости первичной глаукомой в зависимости от пола и достигнутого возраста работников изучаемой когорты.

Таблица 1. Показатели заболеваемости первичной глаукомой в зависимости от пола и возраста работников (на 1000 человеко-лет)

Table 1. Primary glaucoma incidence rates in relation to workers sex and age (per 1000 person-years))

Возраст, лет / Age, years	Мужчины / Males		Женщины / Females	
	число случаев / number of cases	показатель заболеваемости, ± СО / incidence rate, ± SE	число случаев / number of cases	показатель заболеваемости, ± СО / incidence rate, ± SE
<50	17	0,06 ± 0,02	7	0,08 ± 0,03
50–59	68	1,05 ± 0,13[ba]	11	0,34 ± 0,10[b]
60–69	148	4,03 ± 0,33[ba]	63	2,59 ± 0,33[b]
70–79	73	6,30 ± 0,74[b]	68	5,43 ± 0,66[b]
>80	9	5,87 ± 1,96	12	6,53 ± 1,88
Всего случаев / Total	315	0,82 ± 0,05	161	1,00 ± 0,08
Стандартизованный показатель / Standardized rate		1,00 ± 0,05[a]		0,70 ± 0,07

Примечание: знаком [a] отмечены статистически значимые различия при сравнении по полу; знаком [b] отмечены статистически значимые различия при сравнении с предшествующей возрастной группой; СО — стандартная ошибка.
Note: [a] denotes statistical differences between sexes; [b] denotes statistical differences between subsequent age groups; SE denotes standard error.

Следует отметить, что «грубые» показатели заболеваемости первичной глаукомой как у мужчин, так и у женщин росли с увеличением достигнутого возраста. «Грубые» показатели заболеваемости у мужчин были статистически значимо выше по сравнению с женщинами в возрастной группе 50–69 лет. Стандартизованный показатель заболеваемости первичной глаукомой у мужчин изучаемой когорты был статистически значимо выше при сравнении с женщинами.

Динамика показателей заболеваемости первичной глаукомой за весь период наблюдения представлена на рисунке 1.

«Грубые» показатели заболеваемости глаукомой ожидаемо повышались к концу периода наблюдения, что связано с увеличением возраста работников изучаемой когорты. Стандартизованные показатели заболеваемости постепенно росли с 1960-х годов к концу периода наблюдения, что можно связать с улучшением качества ранней диагностики офтальмологической патологии.

Показатели заболеваемости ПОУГ и их динамика представлены в таблице 2 и на рисунке 2.

Как следует из таблицы 2 и рисунка 2, уровень показателей заболеваемости ПОУГ в зависимости от пола и возраста и их динамика за весь период наблюдения практически полностью соответствуют таковым для всей первичной глаукомы в целом, что объясняется тем, что ПОУГ в структуре заболеваемости глаукомой в изучаемой когорте работников составляет 73 %.

Не выявлено статистически значимых различий показателей заболеваемости ПЗУГ в зависимости от возраста работников, что, вероятно, является следствием небольшого числа случаев в группах. Однако показано, что стандартизованные и «грубые» показатели заболеваемости ПЗУГ у женщин были статистически значимо выше, чем у мужчин (стандартизованные показатели: 0,09 ± 0,02 и 0,04 ± 0,01 соответственно; «грубые» показатели: 0,12 ± 0,03 и 0,03 ± 0,01 соответственно), в отличие от ПОУГ и первичной глаукомы в целом.

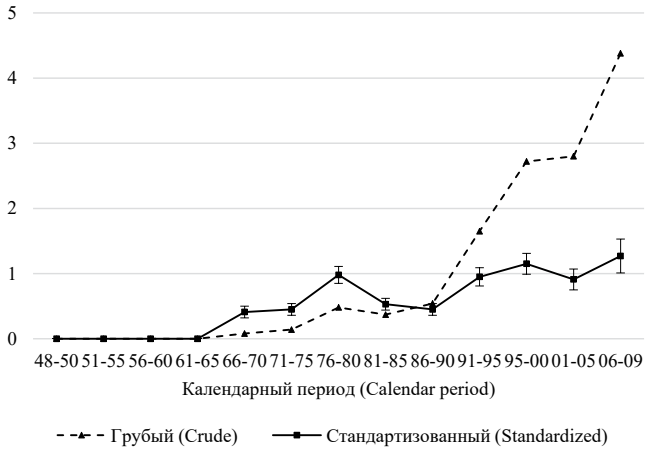


Рис. 1. «Грубые» и стандартизованные показатели заболеваемости первичной глаукомой (на 1000 человеко-лет)

Fig. 1. Crude and standardized primary glaucoma incidence rates (per 1000 person-years)

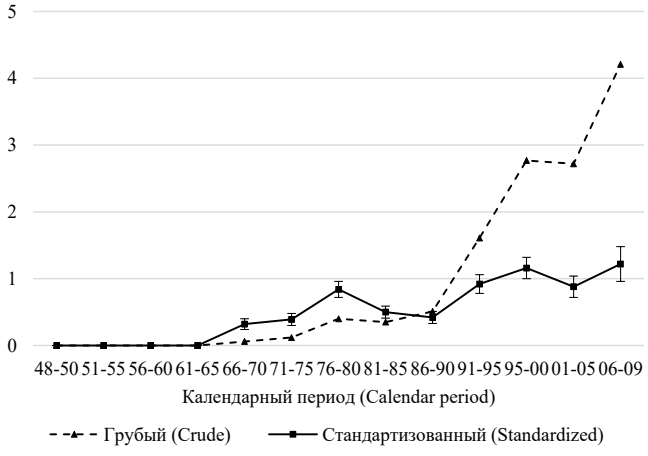


Рис. 2. «Грубые» и стандартизованные показатели заболеваемости ПОУГ (на 1000 человеко-лет)

Fig. 2. Crude and standardized POAG incidence rates (per 1000 person-years)

Таблица 2. Показатели заболеваемости ПОУГ в зависимости от пола и возраста работников (на 1000 человеко-лет)

Table 2. Incidence rates for POAG in relation to workers sex and age o (per 1000 person-years)

Возраст, лет / Age, years	Мужчины / Males		Женщины / Females	
	кол-во случаев / number of cases	показатель заболеваемости, ± СО / incidence rate, ± SE	кол-во случаев / number of cases	показатель заболеваемости, ± СО / incidence rate, ± SE
<50	16	0,06 ± 0,01	5	0,06 ± 0,02
50–59	67	1,04 ± 0,13[ba]	9	0,28 ± 0,09[b]
60–69	145	3,94 ± 0,33[ba]	63	2,59 ± 0,33[b]
70–79	71	6,11 ± 0,73[b]	64	5,10 ± 0,64[b]
>80	8	5,20 ± 1,84	13	7,07 ± 1,96
Всего случаев / Total	307	0,80 ± 0,05	154	0,96 ± 0,08
Стандартизованный показатель / Standardized rate		0,98 ± 0,05[a]		0,67 ± 0,06

Примечание: знаком [a] отмечены статистически значимые различия при сравнении по полу; знаком [b] отмечены статистически значимые различия при сравнении с предшествующей возрастной группой; СО — стандартная ошибка.
Note: [a] denotes statistical differences between sexes; [b] denotes statistical differences between subsequent age groups; SE denotes standard error.

«Грубые» показатели заболеваемости ПЗУГ увеличивались к концу периода наблюдения, что связано с увеличением возраста работников изучаемой когорты. В то же время стандартизованные показатели менялись на протяжении всего периода наблюдения, достигая максимума в период 1976–1980 гг.

Таким образом, стандартизованный показатель заболеваемости первичной глаукомой в изучаемой когорте работников у мужчин составил 1,00 ± 0,05, у женщин — 0,70 ± 0,07. Полученные данные хорошо согласуются с результатами исследования показателей заболеваемости первичной глаукомой в г. Новокузнецке [17]; стандартизованный показатель заболеваемости мужского населения первичной глаукомой в среднем за 2004–2011 гг. составил 1,82 ± 0,16 ‰, а женского — 1,31 ± 0,13 ‰, различия заболеваемости глаукомой между мужчинами и женщинами были статистически значимыми. В статье М.М. Бикбова и соавт. продемонстрирован рост показателей заболеваемости ПОУГ в Республике Башкортостан за период 2010–2016 гг. с 12,9 до 17,5 (на 10 тыс. населения старше 40 лет) [18], что соответствует тенденции в динамике заболеваемости ПОУГ, представленной в настоящем исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ показателей заболеваемости первичной глаукомой и отдельными ее типами в когорте работников, подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению, продемонстрировал, что показатели заболеваемости глаукомой зависят от пола, возраста работников и календарного периода наблюдения, что будет учтено в дальнейших исследованиях при оценке радиогенного риска заболеваемости глаукомой в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Брагин Е.В. — написание текста;
Азизова Т.В. — написание текста, научное редактирование;
Банникова М.В. — статистический анализ;
Гринев А.Г. — научное редактирование;

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thylefors B., Negrel A.D. The global impact of glaucoma. *Bull World Health Organ*. 1994;72(3):323–326
2. Quigley H.A., Broman A.T. Number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ohthalmol*. 2006;90(3):262–267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224
3. Le A., Mukesh B.N., McCarty C.A., Taylor H.R. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(9):3783–3789. DOI: 10.1167/iovs.03-0077
4. Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A., Honkanen R., Nemesure B. BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008;115(1):85–93. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.017
5. Shields C.L., Shields J.A., Cater J., Othmane I., Singh A.D., Micaily B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology*. 2001;108(11):2116–2121. DOI: 10.1016/s0161-6420(01)00797-7
6. Shields C.L., Cater J., Shields J.A., Chao A., Krema H., Materin M., Brady L.W. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(7):933–940. DOI: 10.1001/archopht.120.7.933
7. Dieckmann K., Georg D., Zehetmayer M., Bogner J., Georgopoulos M., Potter R. LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma: 4 years clinical experience. *Radiother Oncol*. 2003;67(2):199–206. DOI: 10.1016/s0167-8140(02)00345-6
8. Takeda A., Shigematsu N., Suzuki S., Fujii M., Kawata T., Kawaguchi O., Uno T., Takano H., Kubo A., Ito H. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: relationship between irradiated-dose area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(3):599–605. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00057-7
9. Lodi V., Fregonara C., Prat F., D'elia V., Montesi M., Badiel R. Ocular hypertonia and crystalline lens opacities in healthcare workers exposed to ionizing radiation. *Arh hig rada toksikol*. 1999;50(2):183–187.
10. Scurti D., L'Abbate N., Capozzi D., Lofrumento R., Crivellini S., Ambrosi L. Ocular hypertension in radiologists and radiology technicians. *Med Lav*. 1992;83(4):330–337.
11. Little M.P., Kitahara C.M., Cahoon E.K., Bernier M.O., Velazquez-Kronen R., Doody M.M., Borrego D., Miller J.S., Alexander B.H., Simon S.L., Preston D.L., Meyer C., Linet M.S., Hamada N. Occupational radiation exposure and glaucoma and macular degeneration in the US radiologic technologists. *Sci Rep*. 2018;8(1):10481. DOI: 10.1038/s41598-018-28620-6
12. Yamada M., Wong F.L., Fujiwara S., Akahoshi M., Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958–1998. *Radiat Res*. 2004;161(6):622–632. DOI: 10.1667/rr3183
13. Kiuchi Y., Yokoyama T., Takamatsu M., Tsuiki E., Uematsu M., Kinoshita H., Kumagami T., Kitaoka T., Minamoto A., Neriishi K., Nakashima E., Khattree R., Hida A., Fujiwara S., Akahoshi M. Glaucoma in Atomic Bomb Survivors. *Radiat. Res*. 2013;180(4):422–430. DOI: 10.1667/RR3273.2
14. *ICD-9 guidelines for coding diseases, injuries and causes of death/revision 1975*. Geneva, Switzerland: WHO; 1980.
15. Azizova T.V., Day R.D., Wald N., Muirhead C.R., O'Hagan J.R., Sumina M.V., Belyaeva Z.D., Druzhinina M.B., Teplyakov I.I., Semenikhina N.G., Stetsenko L.A., Grigoryeva E.S., Krupenina L.N., Vlasenko E.V. The "Clinic" medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. *Health Phys*. 2008;94(5):449–458. DOI: 10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2
16. Мерков А.М., Поляков Л.Е. *Санитарная статистика (пособие для врачей)*. М.: Атомиздат; 1975. 245 с. [Merkov A.M., Polyakov L.E. *Sanitary statistics (a manual for doctors)*. Moscow: Atomizdat; 1975. 245 p. (In Russ.)].
17. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Жилина Н.М., Захарова А.В., Власенко А.Е. Заболеваемость первичной глаукомой, ее гендерные особенности среди жителей крупного промышленного города Сибири. *Офтальмология*. 2014;11(4):59–67. [Onischenko A.L., Kolbasko A.V., Zhilina N.M., Zacharova A.V., Vlasenko A.E. Morbidity from primary glaucoma and its gender-specific aspects amongst the population of Siberian industrial town. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2014;11(4):59–67 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2014-4-59-67
18. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Хуснутдинов И.И., Мурова Л.Х., Матюхина Е.Н. Динамика эпидемиологических показателей глаукомы в Республике Башкортостан за период 2010–2016 гг. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2018;4:163–167. [Bikbov M.M., Babushkin A.E., Khusnitdinov I.I., Murova L.Kh., Matyukhina E.N. Dynamics of epidemiological indicators of glaucoma in the Republic of Bashkortostan for the period of 2010–2016. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2018;4:163–167 (In Russ.)]. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-4-163-167

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства
Брагин Евгений Викторович
научный сотрудник
Озерское шоссе, 19, Озерск, Челябинская обл., 456780, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-0410-5048

ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства
Азизова Тамара Васильевна
кандидат медицинских наук, заместитель директора по науке, заведующая клиническим отделом
Озерское шоссе, 19, Озерск, Челябинская обл., 456780, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-6954-2674

ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства
Банникова Мария Владимировна
младший научный сотрудник
Озерское шоссе, 19, Озерск, Челябинская обл., 456780, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-2755-6282

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Гринев Андрей Григорьева
доктор медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии УГМУ, заместитель декана лечебно-профилактического факультета, врач-офтальмолог высшей категории
ул. Репина, 3, Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Southern Urals Biophysics Institute at the Federal Medical Biological Agency
Bragin Evgeniy V.
researcher
Ozyorskoe highway, 19, Ozyorsk, Chelyabinsk Region, 456780, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-0410-5048

Southern Urals Biophysics Institute at the Federal Medical Biological Agency
Azizova Tamara V.
MD, deputy director, head of the Clinical Department
Ozyorskoe highway, 19, Ozyorsk, Chelyabinsk Region, 456780, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-6954-2674

Southern Urals Biophysics Institute at the Federal Medical Biological Agency
Bannikova Maria V.
junior researcher
Ozyorskoe highway, 19, Ozyorsk, Chelyabinsk Region, 456780, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-2755-6282

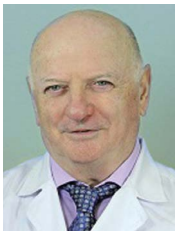
Yral State Medical University'
Grinev Andrey G.
MD, Assistant Professor, Deputy Dean of the Faculty of Medicine, Ophthalmologist
Repina str., 3, Ekaterinburg, 620028, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-566-577

поступила 24.06.21
was received 24.06.21

Анализ ассортативности врачей-офтальмологов при выборе терапии в рамках рутинной медицинской помощи у пациентов с воспалительными заболеваниями глаз





И.В. Воробьева[1,2] М.А. Фролов[2] Ю.Б. Слонимский[1]

[1] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 123242, Российская Федерация

[2] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):566–577**

Проблема диагностики и лечения воспалительных заболеваний глаз занимает лидирующее место и в России, и в мире, но важнейшим является правильный выбор метода лечения. **Цель** работы: анализ данных о предпочтениях врачей при назначении терапии у пациентов с воспалительной патологией глаз в рутинной клинической практике. Всего проанализировано 5960 клинических случаев из 47 городов РФ. В данный статье собраны данные в период с октября по ноябрь 2020 г. Всего приняли участие в наборе 151 врач-исследователь. При обращении пациентов врачами поставлены разные диагнозы, но достоверно чаще выявлялся диагноз «H10.3 острый конъюнктивит неуточненный» — 17,99 % (у 1072 пациентов). Врачи-офтальмологи отдавали предпочтение назначению следующей комбинации препаратов: 1 — антибактериальные местные, 2 — антисептики местные, 3 — нестероидные противовоспалительные местные, комбинация (антибиотик и глюкокортикостероид), противоаллергические в виде капель местного действия. Выбор препаратов при воспалительном заболевании глаз основан на их высокой эффективности применения при данном заболевании: антибиотик «Сигницеф», нестероидный противовоспалительный препарат «Броксинак», фиксированная комбинация «Комбинил», «Визаллергол» в виде глазных капель местного применения.

Ключевые слова: конъюнктивит, кератит, лечение, антибактериальные местные (АБ), антисептики местные (АС), нестероидные противовоспалительные местные (НПВС), комбинация (антибиотик и глюкокортикостероид (ГКС))

Для цитирования: Воробьева И.В., Фролов М.А., Слонимский Ю.Б. Анализ ассортативности врачей-офтальмологов при выборе терапии в рамках рутинной медицинской помощи у пациентов с воспалительными заболеваниями глаз. *Офтальмология.* 2021;18(3):566–577. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-566-577

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Analysis of the Assortability of Ophthalmologists Using a Therapy as Part of Routine Medical Care for Patients with Inflammatory Eye Diseases

I.V. Vorobyeva[1], M.A. Frolov[2], Yu.B. Slonimskiy[1]

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya str., 2/1, bld.1, Moscow, 123242, Russian Federation

[2] Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):566–577**

The problem of diagnosis and treatment of inflammatory eye diseases takes a leading place in Russia and in the world, but the most important thing is the correct choice of treatment methods. Purpose of the work: collection and analysis of data on doctors' preferences under prescribing therapy in patients with inflammatory eye pathology in routine clinical practice. As a result, 5960 clinical cases from 47 Russian cities were analyzed. This article compiles data from October to November 2020. 151 medical researchers were taken part in the participation of the recruitment. Doctors made different diagnoses for referring patients, but significantly more often diagnosis H10.3 was detected — 17.99 % (in 1072 patients). Ophthalmologists preferred to prescribe the following combination of drugs: 1 — antibacterial local, 2 — local antiseptics, 3 — non-steroidal anti-inflammatory local, a combination (antibiotic and glucocorticosteroid), antiallergic in the form of drops of local action. The choice of drugs for inflammatory eye disease is determined by their high efficiency of use for a given disease: antibiotic Signicef® (levofloxacin 0,5 %), nonsteroidal anti-inflammatory drug Broxinac® (bromphenac 0,09 %), fixed combination Kombinil® (ciprofloxacin 0,3 % + dexamethasone 0,1 %), Visallergol® (olopatadine 0,2 %) in the form of topical eye drops.

Keywords: conjunctivitis, keratitis, treatment, local antibacterial (AB), local antiseptics (AS), non-steroidal anti-inflammatory local (NSAIDs), combination (antibiotic and glucocorticosteroid (GCS))

For citation: Vorobyeva I.V., Frolov M.A., Slonimskiy Yu.B. Analysis of the Assortability of Ophthalmologists Using a Therapy as Part of Routine Medical Care for Patients with Inflammatory Eye Diseases. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):566–577. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-566-577

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Проведена Российская многоцентровая научная программа «Анализ ассортативности врачей-офтальмологов при выборе терапии в рамках рутинной медицинской помощи у пациентов с воспалительными заболеваниями глаз». Фаза: постмаркетинговая наблюдательная программа при опросе врачей и сборе данных в разработанные анкеты.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Борьба с воспалительной патологией глаз является одной из приоритетных задач практической офтальмологии. Это обусловлено высокой распространенностью воспалительных заболеваний глаз, нередко рецидивирующим их течением, частым поражением лиц молодого трудоспособного возраста и опасностью инвалидизирующих последствий. Пациенты с воспалительными заболеваниями органа зрения занимают одно из первых мест по числу амбулаторных обращений. Среди общего числа воспалительных поражений глаз (конъюнктивиты, кератиты, блефариты, иридоциклиты и их сочетанные состояния, а также посттравматические и послехирургические состояния), по данным различных источников, преобладают конъюнктивиты (до 60–66 %) [1, 2].

КОНЪЮНКТИВИТ

Конъюнктивит представляет собой воспалительную реакцию конъюнктивы в ответ на различные причины и характеризуется гиперемией и отеком век, слизистой глаза, отделяемым с образованием фолликулов и/или сосочков. По этиологии конъюнктивиты подразделяются на бактериальные, вирусные, грибковые, аллергические, механические, химические, лекарственные, хламидийные, постковидные, при синдроме сухого глаза, конъюнктивит новорожденных и др. Бактериальная инфекция остается одной из главных причин развития конъюнктивита и кератита [1, 2]. По течению конъюнктивиты разделяют на острые и хронические. Острое воспаление, как правило, протекает с отеком и хемозом. Бактериальные конъюнктивиты (стафилококковый, пневмококковый, гонорейный и др.) активируют лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы. Вирусные конъюнктивиты изменяют эпителий с активацией лимфомоноцитарных и гистиоцитарных клеток. Аллергические конъюнктивиты активируют эозинофилы и базофилы. В норме в конъюнктивальной полости есть физиологическое отделяемое в виде слезной жидкости, эпителиальных клеток, муцина [1, 2].



Рис. 1. Клинический пример. Пациент П., 64 г. Диагноз: OD Острый приступ глаукомы (А — внешний вид, Б — осмотр век, В — осмотр конъюнктивы при проведении дифференциальной диагностики с острым конъюнктивитом, поставленным ранее)

Fig. 1. A clinical example. A patient. P., 64 years old. Diagnosis: OD Acute attack of glaucoma (A — appearance, Б — examination of the eyelids, B — examination of the conjunctiva in a patient according to the differential diagnosis with acute conjunctivitis, which was set earlier)



Рис. 2. Клинический пример. Пациент С., 32 г. Диагноз: OS Вирусный конъюнктивит (А — внешний вид, Б — осмотр век, веки гиперемированы, отечны; В — осмотр отечной конъюнктивы у пациента при проведении дифференциальной диагностики с аллергическим конъюнктивитом, поставленным ранее)

Fig. 2. A clinical example. A patient. S., 3 years old. Diagnosis: OS Viral conjunctivitis (A — appearance, Б — examination of the eyelids, the eyelids are hyperemic, edematous; B — examination of the edematous conjunctiva in the patient according to the differential diagnosis with allergic conjunctivitis, which was set earlier)

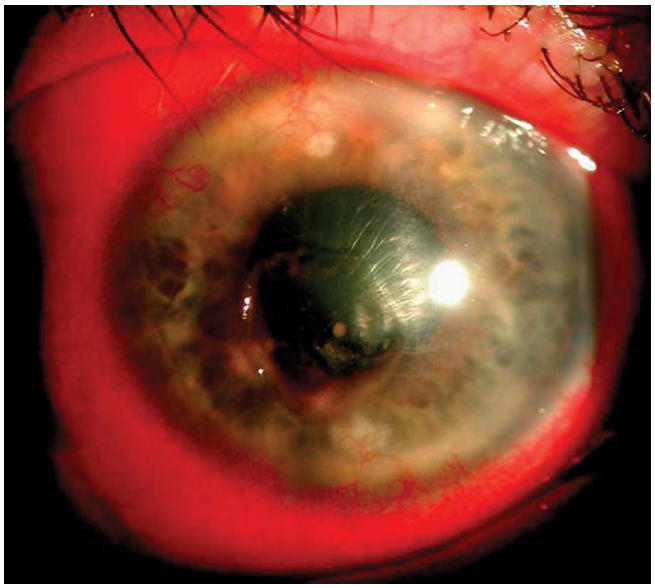


Рис. 3. Клинический пример. Пациент И., 45 лет. Диагноз: OD Кератит, иридоциклит с формированием язвы роговицы

Fig. 3. A clinical example. A patient. I., 45 years old. Diagnosis: OD Keratitis, iridocyclitis with corneal ulcer formation

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ КОНЪЮНКТИВИТОВ

Гиперемия конъюнктивы разной степени выраженности является признаком конъюнктивита. Конъюнктивиты необходимо дифференцировать с другими заболеваниями: с острым приступом глаукомы (рис. 1), с вирусными кератоконъюнктивитами (рис. 2, 3), иридоциклитом (рис. 4) и многими другими [3, 4].

На рисунке 3 представлен правый глаз пациентки: смешанная инъекция глазного яблока, обширный глубокий дефект эпителия роговицы в оптической зоне со складками десцеметовой оболочки у пациентки при проведении дифференциальной диагностики с конъюнктивитом, кератитом, поставленным ранее.

На рисунке 4 представлен левый глаз со смешанной инъекцией глазного яблока, гиперемией конъюнктивы, отеком конъюнктивы и переходных складок, наличием отделяемого в конъюнктивальной полости, образованием фолликулов, поражением эпителия роговицы при проведении дифференциальной диагностики с конъюнктивитом, поставленным ранее.

Бактериальный конъюнктивит, как правило, имеет острое начало, при котором возбудитель попадает

на слизистую оболочку конъюнктивы. Пациенты жалуются на зуд, дискомфорт, трудность открыть глаза из-за «склеивания» век. Характер отделяемого — слизисто-гнойный [5].

Вирусный конъюнктивит возникает при инфицировании конъюнктивы аденовирусами различных серотипов (3, 4, 7 и др.). Аденовирусы передаются воздушно-капельным путем, биомикроскопия выявляет отек и гиперемию век, отек бульбарной конъюнктивы, хемоз, возможно появление крупных фолликулов в нижнем глазном своде, субконъюнктивальные кровоизлияния.

Хламидийный конъюнктивит поражает слизистую оболочку глаз. Возбудитель *Chlamydia trachomatis* является внутриклеточной бактерией, проявляющей свойства вирусов и бактерий, а конъюнктивит возникает, как правило, на фоне урогенитального хламидийного заболевания.

Аллергический конъюнктивит отражает реакцию конъюнктивы на аллерген с гиперемией, отеком слизистой век, отеком и зудом кожи век, образованием фолликулов, с формированием сосочков конъюнктивы.

Поллинозный конъюнктивит — сезонный конъюнктивит, пыльцевая аллергия, поллиноз. Заболевание начинается остро с нестерпимого зуда век, жжения, светобоязни, слезотечения, с выраженным отеком и гиперемией конъюнктивы [1, 3, 5, 6].

В этиологии инфекционных кератитов необходимо выделить ряд экзогенных факторов, среди которых первое место занимает использование контактных линз. Среди других предрасполагающих факторов риска бактериальных кератитов можно отметить повреждение роговицы, включая эпителиопатию вследствие нарушения режима ношения линз, синдром сухого глаза, часто проявляющийся при контактной коррекции зрения, снижение корнеальной чувствительности, нерациональное применение местных лекарственных средств. Часто также встречаются и являются опасными в отношении снижения остроты зрения вирусные поражения роговицы.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КОНЪЮНКТИВИТА

Лабораторная диагностика конъюнктивита включает бактериоскопическое исследование; цитологическое исследование соскоба с конъюнктивы; микроскопическое исследование отделяемого конъюнктивы для выявления аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов; микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого конъюнктивы на наличие аэробных и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов [1, 5, 6].

ЛЕЧЕНИЕ КОНЪЮНКТИВИТА

Лечение конъюнктивита включает применение местных антибиотиков, НПВС, ГКС, комбинированных препаратов.



Рис. 4. Клинический пример. Пациент Н., 75 лет. Диагноз: OS Кератит, иридоциклит

Fig. 4. A clinical example. A patient. N., 75 years old. Diagnosis: OS Keratitis, iridocyclitis

Проблема и лечение конъюнктивита являются актуальными в настоящее время в России и продолжают активно изучаться не только в России, но и во всем мире.

Так, в 2021 году L.Y. Huang и соавт. анализировали острый бактериальный конъюнктивит у пациентов после интравитреальных инъекций и описали наличие при этом острого бактериального тенонита [7]. S. Mohamed и соавт. изучали антибактериальные эффекты антибиотиков и пробиотиков в отношении *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, ассоциированных с конъюнктивитом [8]. R.P. Kowalski и соавт. проанализировали 3004 случая распространенности бактерий, грибов, вирусов и акантамебы с возникновением не только конъюнктивита, но и кератита, а также эндофтальмита [9]. H.H. De Cory и соавт. описали три рандомизированных контролируемых исследования при бактериальном конъюнктивите и их микробные исходы при полибактериальных и монобактериальных инфекциях с применением для лечения офтальмологической суспензии бесифлоксацин 0,6 % [10]. A.A. Azari и соавт. привели детальный анализ конъюнктивита в систематическом обзоре [11].

L.W. Lim и соавт. и H. Kaya и соавт. описали острый двусторонний фолликулярный конъюнктивит у пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 [12, 13]. T.T.H. Nguyen и соавт. при изучении конъюнктивита провели молекулярное типирование аденовирусов, вызывающих конъюнктивит, за период с 2017 по 2019 год с анализом генома [14].

K. Efthymios и соавт. отметили помутнение роговицы, связанное с предполагаемым вирусным кератоконъюнктивитом, у пациента с фоторефракционной кератэктомией [15]. Y. Bencharki и соавт. проанализировали состояние при вирусном конъюнктивите, вызванном

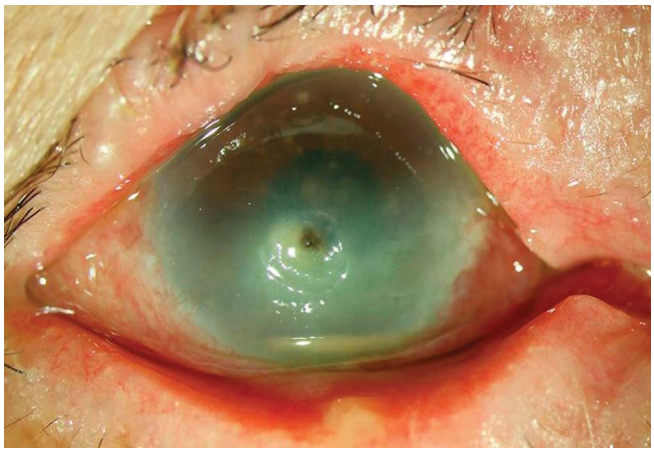


Рис. 5. Поражение центрального эпителиального слоя роговицы с дефектом роговицы, с инфильтрацией, с гипопионом (по данным M.C. Ho и соавт.) [18]

Fig. 5. The central epithelial layer of the cornea lesion with a defect in the cornea, with infiltration, hypopyon (according to M.C. Ho et al.) [18]

контагиозным моллюском [16]. S. Arshad и соавт. привели 20-летние исследования после герпетического поражения глаз [17]. M.C. Ho и соавт. изучали микробиологические данные и эффективность противомикробных средств при дефектах роговицы с инфильтратами и гипопионом (рис. 5) [18].

A. Rodriguez-Garcia и соавт. проводили анализ оптической когерентной томографии в спектральной области и изучали изменения микроструктуры роговицы *in vivo* при герпетическом стромальном кератите (рис. 6) [19].

E. Yeu и соавт. опубликовали обзор дифференциальной диагностики острого инфекционного конъюнктивита с кератоконъюнктивитом и многими другими состояниями и определили значимость лечения и тактики ведения таких тяжелых пациентов [20]. J.I. Arshad и соавт. изучали хронический конъюнктивит, который возникал из-за ношения контактных линз [21]. E. Marinos и соавт. провели большое ретроспективное исследование в австралийской больнице у пациентов с вирусным конъюнктивитом [22]. D.S. Kowalsky изучал наиболее актуальные антибиотики для клинического и микробиологического лечения бактериального конъюнктивита [23].

В связи с вышеизложенным проблема своевременного корректного медикаментозного лечения воспалительных процессов глаз является одной из наиболее актуальных в офтальмологии.

Противовоспалительное лечение направлено на предотвращение или уменьшение выброса медиаторов воспаления. А применение комбинаций

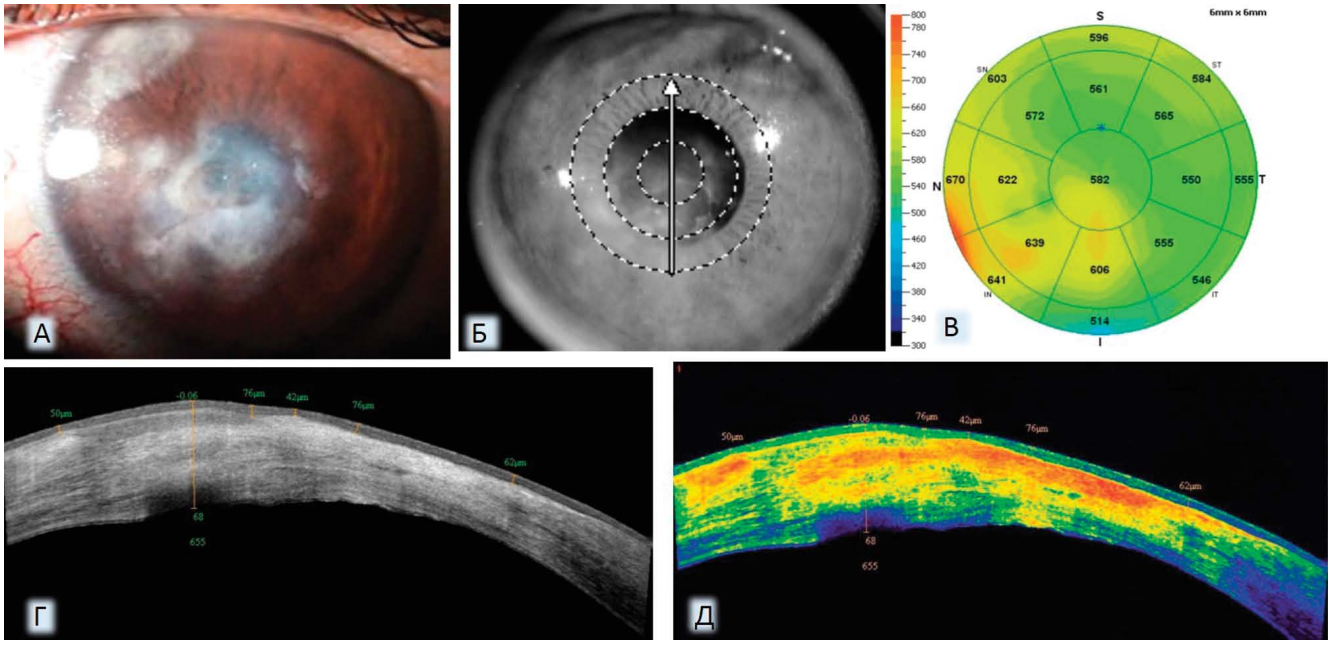


Рис. 6. Герпетическое поражение роговицы с воспалительными инфильтратами, утолщенной стромой из-за отека (А — фотография роговицы, сделанная с помощью щелевой лампы — воспалительная инфильтрация и отек стромы; Б, В — ОКТ-карта пахиметрии — утолщенная роговица соответствующей области с отеком стромы; Г — поперечный скан центрального поражения — области эпителиального утолщения над воспалительными инфильтратами, соответствующей области гиперрефлективности и отеку стромы; Д — цветовая гамма того же поражения с воспалительными инфильтратами и рубцами в теплых тонах (от оранжевого до желтого)) (согласно данным A. Rodriguez-Garcia и соавт.) [19]

Fig. 6. A herpetic lesion of the cornea with inflammatory infiltrates, with a thickened stroma due to edema (A — slit lamp photograph of the cornea showing inflammatory infiltration and stromal edema; Б, В — OCT pachymetry map showing a thickened cornea with stromal edema; Г — a transverse scan of the central lesion showing areas of epithelial thickening which is higher than the inflammatory infiltrates for areas of hyperreflectivity and stromal edema; Д — the color scale of the same lesion with inflammatory infiltrates and scars in warm colors (from orange to yellow)) (according to data by Rodriguez-Garcia A. et al.) [19]

противовоспалительных и антибактериальных/антисептических препаратов в терапии блефарита, конъюнктивита, кератита, иридоциклита для профилактики и лечения воспалительных заболеваний после глазных операций и травм позволяет активно подавлять инфекционную воспалительную реакцию в тканях глаза и тем самым предотвращать возможность развития тяжелых осложнений, которые могут привести к инвалидизации больных. Систематизация данных реальной клинической практики о распространенности данной патологии, подходах к ее терапии (наиболее часто используемых препаратов и их комбинаций) и клиническом ответе может быть очень полезна для улучшения качества специализированной медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями глаз [1, 5, 6].

В ходе данного исследования не предусмотрено какого-либо вмешательства в обычную клиническую практику, в том числе применение не зарегистрированных на территории РФ препаратов или специальных методов исследования. Врач вносил данные обо всех клинических случаях, удовлетворяющих критериям включения в данную научную программу. Были собраны одномоментно обезличенные данные из медицинских карт с момента начала участия врача-исследователя в опросе в течение двух последовательных месяцев.

Цель: сбор и анализ данных о предпочтениях врачей при назначении терапии у пациентов с воспалительной патологией глаз в рутинной клинической практике.

Задачи:

1) определение частоты и нозологии воспалительной патологии глаз;

2) определение частоты назначения различных групп местных антибактериальных, антисептических, противовоспалительных препаратов, а также их комбинаций, в том числе фиксированных;

3) оценка назначения препаратов для основной и дополнительной терапии;

4) определение доли препаратов для местного применения при назначении основной и дополнительной терапии;

5) оценка клинического эффекта проводимой терапии в различных терапевтических группах.

Переменная для оценки

Частота различной нозологии в структуре воспалительной патологии глаз. Частота назначений различных групп антибактериальных, антисептических, противовоспалительных препаратов в форме глазных капель, их комбинаций, в том числе фиксированных, в том числе препаратов производства компании «Сентисс». Структура и доля назначений препаратов основной и дополнительной терапии. Степень клинического эффекта проводимой терапии в различных терапевтических группах. По итогам научной программы были оценены дополнительные поисковые переменные согласно утвержденному плану статистического анализа.

Дизайн

Постмаркетинговая многоцентровая наблюдательная программа по сбору данных при работе с анкетами, заполненными врачами-офтальмологами. Одномоментный срез данных о клинических случаях с воспалительной патологией глаз (код диагноза по МКБ-10). Исследование проводилось офтальмологами в ЛПУ Российской Федерации. За весь период сбора информации включена в программу 151 врачебная анкета, содержащая в общей сложности информацию о 5960 клинических случаях из 47 городов РФ.

Постмаркетинговая многоцентровая наблюдательная программа по сбору данных при работе с анкетами, заполненными врачами-офтальмологами.

Одномоментный срез данных о клинических случаях с воспалительной патологией глаз (код диагноза по МКБ-10: ❶ — **H10.0** Слизисто-гнойный конъюнктивит; ❷ — **H10.3** Острый конъюнктивит неуточненный; ❸ — **H16.2** кератоконъюнктивит; ❹ — **H01.0** блефарит; ❺ — **H10.5** блефароконъюнктивит; ❻ — **S05** Травма глаза и глазницы; ❼ — **Z98.8** Другие уточненные послехирургические состояния; ❽ — **H20.0** Иридоциклит; ❾ — **H16.0** Кератит; ❿ — **H10.1** Острый атопический конъюнктивит).

Исследуемая популяция:

в исследование были включены обезличенные данные из медицинских карт пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 99 лет включительно с диагнозом воспалительной патологии глаз (код диагноза по МКБ-10), которые посетили врача в течение изучаемого периода.

Центры и объемы выборки

Исследование проводилось офтальмологами в ЛПУ Российской Федерации. Планировалось за весь период сбора информации включить в программу не менее 100 врачебных анкет, содержащих в общей сложности информацию о 2000 клинических случаях воспалительной патологии глаз.

Продолжительность

Период общей продолжительности сбора данных составил 2 месяца.

Критерии включения

Для включения в программу информация в медицинских картах должна отвечать следующим критериям:

1) пациенты мужского и женского пола от 18 до 99 лет включительно с установленным диагнозом воспалительной патологии глаз (код диагноза по МКБ-10);

2) пациенты, которым была назначена в соответствии с показаниями местная противовоспалительная и/или антибактериальная/антисептическая терапия на момент участия врача в программе.

Процедуры

Предусмотрен исключительно ограниченный сбор данных без идентифицирующей пациента информации, таким образом, все клинические случаи обезличены. Сбор данных осуществлялся на основании

амбулаторных карт и опроса мнения врачей. В ходе настоящего проекта не предусмотрено проведение каких-либо специальных дополнительных процедур. Вся обезличенная информация вносится врачом-исследователем в бумажную анкету.

Методы статистического анализа

В анализ включены все клинические случаи, соответствующие полноте и правильности внесенных данных согласно инструкции по заполнению. Проведен анализ базовых характеристик и вторичных конечных точек. Для описания характеристик клинических случаев, представляющих численные переменные, вычислены следующие характеристики: число непропущенных значений (*N*); арифметическое среднее (*M*); стандартное отклонение (*SD*); 95 % доверительный интервал (ДИ) для среднего; медиана (Med); минимальное значение (Min); максимальное значение (Max); межквартильный размах (IQR). Для качественных и категориальных переменных (терапия, варианты ее замены, НР и т.д.) указано количество случаев в формате *n*/*N*, а также доля. Обработка полученных данных проводилась одним исследователем с использованием программы Statistica (версии 8,0, StatSoft Inc., США) с последующей системной проверкой полученных результатов и обсуждением двумя другими исследователями в независимом режиме. Приводимые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего значения. Распределение количественных параметров приведено в соответствии с *W*-критерием Шапиро — Уилка. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате Me ($Q_{25\,\%}$; $Q_{75\,\%}$), где Me — медиана, а $Q_{25\,\%}$ и $Q_{75\,\%}$ — квартили. При нормальном распределении параметров для сравнения двух независимых групп или повторных внутригрупповых изменений использовался *t*-критерий Стьюдента. При отличном от нормального распределения параметров при сравнении нескольких независимых выборок использовался анализ для попарного сравнения двух независимых выборок — *Z*-аппроксимация *U*-критерия Манна — Уитни, для повторных внутригрупповых сравнений применялась *Z*-аппроксимация *T*-критерия Вилкоксона. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли *H*-критерий Краскела — Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался <0,05. Для проведения многомерной классификации данных и деления совокупности объектов на однородные группы был использован кластерный анализ с применением метода *k*-средних.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего проанализировано 5960 клинических случаев из 47 городов РФ. В статье приведены данные, собранные в период с октября по ноябрь 2020 г. Из проанализированных пациентов выявлены по рекрутингу: первое место — Москва (1560 — 26,17 %), затем Санкт-Петербург (500 — 8,39 %), Самара (360 — 6,04 %) и другие города (рис. 7).

Всего приняли участие в наборе 151 врач-исследователь. Период посещения офтальмологов пациентами: октябрь, ноябрь 2020 г. Врачи приняли за два месяца 5960 пациентов, из них в октябре — 2949, в ноябре — 3011, что составило 49,48 и 50,52 % соответственно (рис. 8).

При обращении пациентов врачами были поставлены разные диагнозы, но достоверно чаще выявлялся диагноз «H10.3 острый конъюнктивит неуточненный» — 17,99 % (1072), по сравнению с такими диагнозами, как «H16.2 кератоконъюнктивит», «H10.5 блефароконъюнктивит» и «H16.0 кератит». Часто также выявлялись «S05 травма глаза и глазницы» — 12,6 % (751) и «Z98.8 Другие уточненные послехирургические состояния» — 12,32 % (734) (табл. 1 и рис. 9).

Выбором метода лечения врачей из 47 городов РФ в качестве монотерапии достоверно чаще ($p < 0,05$) было применение местных антибактериальных и комбинированных антибактериальных (АБ + ГКС) препаратов. Наиболее частой комбинацией лекарственных средств было сочетание местных антибактериальных препаратов

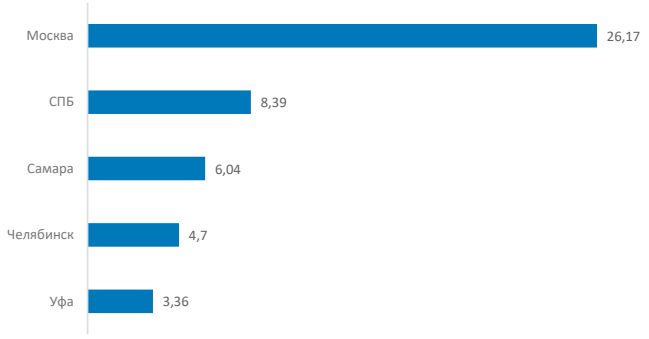


Рис. 7. Города-лидеры по рекрутингу

Fig. 7. Cities which are leaders in recruiting

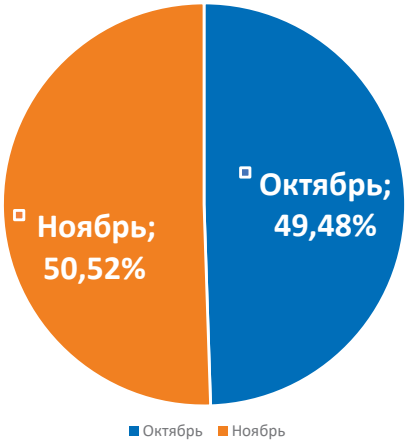


Рис. 8. Посещение врача-офтальмолога пациентами по месяцам

Fig. 8. Patients' visits to the ophthalmologist by months

Таблица 1. Анализ диагнозов врачей, поставленных пациентам

Table 1. Analysis of diagnoses which were made by doctors to patients

Диагнозы / Diagnoses	Кол-во / Quantity	%
H10.0 Слизисто-гнойный конъюнктивит / H10.0 Mucopurulent conjunctivitis	831	13,94
H10.3 Острый конъюнктивит неуточненный / H10.3 Acute conjunctivitis, unspecified	1072	17,99
H16.2 Кератоконъюнктивит / H16.2 Keratoconjunctivitis	416	6,98
H01.0 Блефарит / H01.0 Blepharitis	487	8,17
H10.5 Блефароконъюнктивит / H10.5 Blepharoconjunctivitis	435	7,30
S05 Травма глаза и глазницы / S05 Injury to eye and orbit	751	12,60
Z98.8 Другие уточненные послехирургические состояния / Z98.8 Other specified post-surgical conditions	734	12,32
H20.0 Иридоциклит / H20.0 Iridocyclitis	484	8,12
H16.0 Кератит / H16.0 Keratitis	417	7,00
H10.1 Острый атопический конъюнктивит / H10.1 Acute atopic conjunctivitis	333	5,59
Всего / Total	5960	100,00

и НПВП, немного реже — НПВП с комбинированными АБ + ГКС каплями (рис. 10).

Выделены основные виды терапии по группам препаратов: 1 — антибактериальные местные, 2 — антисептики местные, 3 — нестероидные противовоспалительные местные, 4 — комбинация (АБ + ГКС) в виде капель.

Достоверно чаще врачи назначали местные антибактериальные препараты — 35,55 % (у 3378 пациентов), $p < 0,05$.

Препаратами выбора основной терапии стали Броксинак®, Комбинил®, Сигницеф®, Ципромед® (таб. 2).

Из таблицы 2 следует, что врачи достоверно чаще ($p < 0,05$) назначали Сигницеф® — 32,59 % (2948 пациентов) и Броксинак® — 26,16 % (2366 пациентов), немного реже Комбинил® — 21,77 % (1969 пациентов). Другие препараты назначали в 14,67 % (1327 пациентов). Сигницеф® достоверно часто назначали при различных формах конъюнктивита и травмах глаз, Комбинил® — при разных формах блефарита, а также при атопическом конъюнктивите, Броксинак® — при кератите и после хирургического вмешательства на глазах.

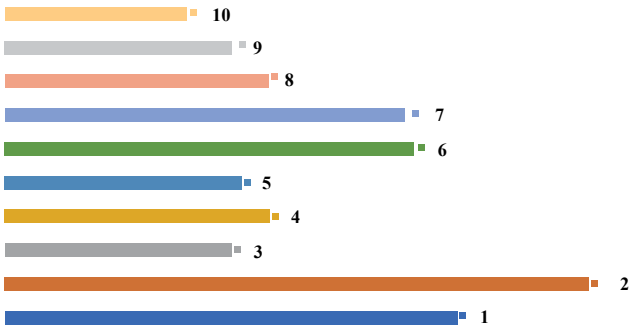


Рис. 9. Анализ диагнозов врачей, поставленных пациентам (1 — H10.0 Слизисто-гнойный конъюнктивит; 2 — H10.3 Острый конъюнктивит неуточненный; 3 — H16.2 кератоконъюнктивит; 4 — H01.0 Блефарит; 5 — H10.5 Блефароконъюнктивит; 6 — S05 Травма глаза и глазницы; 7 — Z98.8 Другие уточненные послехирургические состояния; 8 — H20.0 Иридоциклит; 9 — H16.0 Кератит; 10 — H10.1 Острый атопический конъюнктивит)

Fig. 9. Analysis of diagnoses which were made by doctors to patients (1 — H10.0 Mucopurulent conjunctivitis; 2 — H10.3 Acute conjunctivitis, unspecified; 3 — H16.2 Keratoconjunctivitis; 4 — H01.0 Blepharitis; 5 — H10.5 Blepharoconjunctivitis; 6 — S05 Injury to eye and orbit; 7 — Z98.8 Other specified post-surgical conditions; 8 — H20.0 Iridocyclitis; 9 — H16.0 Keratitis; 10 — H10.1 Acute atopic conjunctivitis)

Дополнительная монотерапия по группам препаратов (всего назначений 6241) была следующей: антибактериальные (3,59 %), антисептики (14,95 %), НПВП (23,55 %), комбинация (АБ + ГКС) (3,51 %), противоаллергические (19,88 %). Таким образом, достоверно часто назначали НПВП и противоаллергические препараты. Наиболее часто встречаемой комбинацией по группам препаратов были НПВП и противоаллергические препараты, которые назначали достоверно часто в виде дополнительной терапии либо в сочетаниях, в том числе с антисептиками. Определены также роль и место препаратов «Сентисс» в рекомендациях врачей. Так, доля назначений препарата Сигницеф®, Броксинак®, Комбинил®, Визаллергол® среди препаратов основной группы представлена в таблицах 3–6.

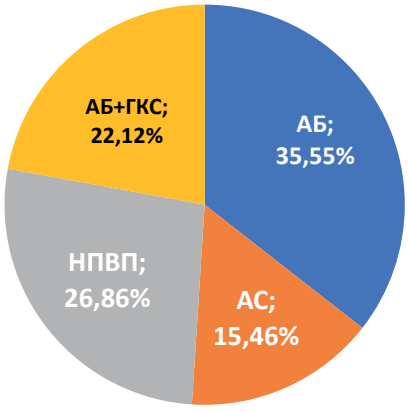


Рис. 10. Основные виды терапии по группам препаратов

Fig. 10. The main types of therapy by drug groups

Таблица 2. Местные препараты в виде капель для глаз, назначаемые врачами в исследовании в качестве основной терапии

Table 2. Local topical ophthalmic medications were prescribed by doctors in the study in the main group

Препарат / A drug	Кол-во / Quantity	%
Броксинак / Broxinak	2366	26,16
Комбинил / Kombinil	1969	21,77
Сигницеф / Signicef	2948	32,59
Визаллергол / Visallergol	435	4,81
Другой препарат / An another drug	1327	14,67
Всего / Total	9045	100,00

Таблица 3. Процент назначений «Сигницефа» среди препаратов-антибиотиков основной группы

Table 3. Percent of Signicef prescriptions among antibiotic drugs in the main group

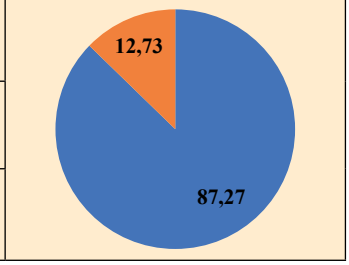
Препарат / A drug	Кол-во / Quantity	%	
Сигницеф / Signicef	2948	87,27	
Другие препараты-антибиотики основной группы / Other antibiotic drugs of the main group	430	12,73	
Всего / Total	3378	100,00	

Таблица 4. Процент назначения «Броксинака» среди нестероидных противоспалительных препаратов в основной группе

Table 4. Percent of Broxinac prescriptions among non-steroidal anti-inflammatory drugs in the main group

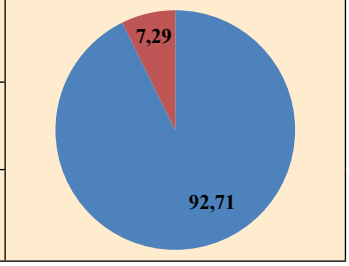
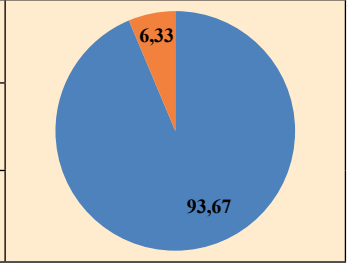
Препарат / A drug	Кол-во / Quantity	%	
Броксинак / Broxinac	2366	92,71	
Другие нестероидные противовоспалительные препараты основной группы / Other non-steroidal anti-inflammatory drugs of the main group	186	7,29	
Всего / Total	2552	100,00	

Таблица 5. Процент назначений препарата «Комбинил» среди препаратов-антибиотиков + глюкокортикостероидов основной группы

Table 5. Percent of Kombinil prescriptions among antibiotic drugs + glucocorticosteroids in the main group

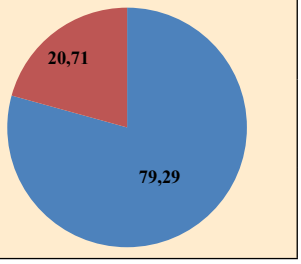
Препарат / A drug	Кол-во / Quantity	%	
Комбинил / Kombinil	1969	93,67	
Другие препараты-антибиотики + глюкокортикостероиды основной группы / Other antibiotic drugs + glucocorticosteroids of the main group	133	6,33	
Всего / Total	2102	100,00	

Из таблиц 3–6 следует, что среди антибактериальных препаратов основной группы Сигницеф® назначен в 87,27 % случаев (у 3378 пациентов). Среди НПВП основной группы Броксинак® назначен в 92,71 % случаев (у 2552 пациентов). Среди комбинированных АБ + ГКС основной группы Комбинил® назначен в 93,67 % (у 2102 пациентов) случаев. Среди противоаллергических препаратов дополнительной группы Визаллергол® назначен в 79,29 % случаев (у 1241 пациента).

Таблица 6. Процент назначений «Визаллергола» среди других противоаллергических препаратов

Table 6. Percent of Visallergol prescriptions among other antiallergic drugs

Препарат / A drug	Кол-во / Quantity	%
Визаллергол / Visallergol	984	79,29
Другие противоаллергические препараты основной группы / Other antiallergic drugs	257	20,71
Всего / Total	1241	100,00



По результатам опроса проведена оценка степени клинического эффекта препаратов Броксинак® среди других НПВП, Комбинил® среди других АБ + ГКС, Сигницеф® среди других АБ из основной группы терапии (средний балл в популяции) по шкале: (1) низкоэффективный; (2) недостаточно эффективный; (3) затрудняюсь ответить; (4) эффективный; (5) высокоэффективный, — выявлено, что клиническая эффективность этих препаратов оценивается как «высокоэффективные» и «эффективные» (рис. 11).

ВЫБОР ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЛАЗ

По результатам постмаркетинговой многоцентровой наблюдательной программы по сбору данных при работе с анкетами, заполненными врачами-офтальмологами лечебно-профилактических учреждений, проанализировано 5960 клинических случаев с воспалительными заболеваниями глаз из 47 городов РФ за период октября–ноября 2020 г. Выявлено, что статистически значимо чаще всего встречается острый конъюнктивит неуточненный — 17,99 % (1072 пациента).

Определена статистически значимая частота назначений при остром неуточненном конъюнктивите антибиотиков, антисептиков, противовоспалительных, противоаллергических препаратов в форме глазных капель, их комбинаций, в том числе фиксированных.

Таким образом, в октябре и ноябре 2020 г. по результатам анализа анкет врачей наиболее часто встречающимся в этот период диагнозом у пациентов был «H10.3 острый конъюнктивит неуточненный».

Практически все врачи выбирали лечение из следующих препаратов в качестве основной терапии: АБ + антисептик + НПВП + комбинация (АБ и ГКС) + противоаллергические препараты. По результатам анализа чаще врачи назначали антибиотики — 77,9 % (у 835 пациентов), затем НПВП — 34,6 % (у 371 пациента), далее антисептики — 31,3 % (у 335 пациентов) и комбинация (АБ + ГКС) — 18 % (у 193 пациентов).

Врачи-офтальмологи при обращении пациентов с острым конъюнктивитом неуточненным (H10.3) назначали следующую основную терапию по группам препаратов: 1 — антибактериальные местные; 2 — антисептики местные; 3 — нестероидные противовоспалительные местные; 4 — комбинация (АБ + ГКС) в виде капель местного действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам постмаркетинговой многоцентровой наблюдательной программы по сбору данных при работе с анкетами у пациентов с воспалительными заболеваниями глаз проанализировано 5960 клинических случаев в период с октября по ноябрь 2020 г. в 47 городах РФ.

Выбором метода лечения врачей в качестве монотерапии достоверно чаще ($p < 0,05$) были местные антибактериальные и комбинированные антибактериальные (АБ + ГКС) препараты. Наиболее частой комбинацией лекарственных средств в каплях была комбинация местного антибактериального препарата и НПВП, немного реже — НПВП и комбинированные АБ + ГКС.

При оценке степени клинической эффективности препаратов Броксинак® среди других НПВП, Комбинил® среди других АБ + ГКС, Сигницеф® среди других АБ стояли в ряду как высокоэффективные и эффективные в более 98 %.

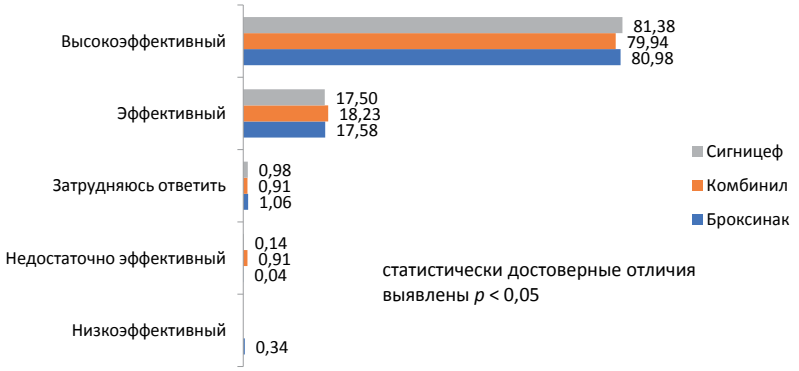


Рис. 11. Клиническая эффективность препаратов в форме местных глазных капель

Fig. 11. The main types of therapy by drug groups

Таким образом, по результатам анкетирования врачей-офтальмологов в 47 городах РФ в период с октября по ноябрь 2020 г. доля назначений препаратов «Сентисс» в качестве препаратов основной линии составила более 90 %, а в качестве дополнительной терапии — от 72,9 до 92,3 % при лечении острого конъюнктивита неуточненного.

Врачи-офтальмологи, принимавшие участие в исследовании и анкетировании, чаще ставили диагноз «H10.3 Острый конъюнктивит неуточненный» — в 17,99 % случаев (1072 пациента) и отдавали предпочтение назначению в качестве основной терапии следующим классам препаратов в той или иной комбинации: 1 — антибактериальные местные (77,9 %), 2 — антисептики местные (31,3 %), 3 — нестероидные противовоспалительные местные (34,6 %), 4 — комбинация (АБ + ГКС) (18 %).

И в качестве дополнительной терапии достоверно чаще назначались 1 — антисептики местные (19,6 %), 2 — нестероидные противовоспалительные местные (26,5 %), 3 — противоаллергические в виде капель местного действия (27,5 %). Отмечено особое отношение врачей к препаратам НПВП. Группа НПВП заняла достойное место в качестве основной терапии и дополнительной в практике врача-офтальмолога при лечении конъюнктивита. Так, выбором врачей был препарат Броксинак® из-за его способности быстро купировать воспалительные реакции даже в малых концентрациях, не снижать чувствительность роговицы, а также оказывать действительно патогенетический эффект при воспалительных заболеваниях глаз.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Воробьева И.В. — идея и концепция публикации, сбор, перевод и обработка материала, написание и редактирование текста, оформление библиографии;
Фролов М.А. — идея и концепция публикации, сбор, перевод и обработка материала, написание и редактирование текста, оформление библиографии;
Слонимский Ю.Б. — идея и концепция публикации, сбор, перевод и обработка материала, написание и редактирование текста, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нероев В.В., Вахова Е.С. *Заболевания конъюнктивы.* В кн.: Офтальмология. Национальное руководство. Под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., Нероева В.В., Тахчиди Х.П. М., ГОЭТАР-Медиа, 2018. [Neroev V.V., Vakhova E.S. *Diseases of the conjunctiva*. In book: Ophthalmology. National leadership. Eds by Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Neroev V.V., Takhchidi H.P. Moscow, 2018 (In Russ.)].
2. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Муртазалиева С.М., Слонимский Ю.Б., Клещева Е.А., Яцышина С.Б., Агеева М.Р. Эпидемиологические, этиологические и клинические аспекты острых инфекционных конъюнктивитов — на перекрестке офтальмологии и эпидемиологии (клинико-лабораторное исследование). *Офтальмология.* 2018;15(4):476–483. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Murtazalieva S.M., Slonimsky Yu.B., Klescheva E.A., Yatsyshina S.B., Ageeva M.R. Epidemiological, etiological and clinical aspects of acute infectious conjunctivitis — at the crossroads of ophthalmology and epidemiology (clinical and laboratory research). Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2018;(4):476–483 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-476-483
3. Арестова Н.Н., Катаргина Л.А., Яни Е.В. Конъюнктивиты и дакриоциститы у детей: клиническая характеристика, современные возможности лечения. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2016;(4):200–206. [Arestova N.N., Katargina L.A., Yani E.V. Conjunctivitis and dacryocystitis in children: clinical characteristics, modern treatment options. Russian Pediatric Ophthalmology = *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2016;(4):200–206)In Russ.)] DOI: 10.18821/1993-1859-2016-11-4-200-206
4. Майчук Ю.Ф. Острый конъюнктивит. *Consilium provisorum*. 2004;2:22–24. [Maychuk Yu.F. Acute conjunctivitis. *Consilium provisorum*. 2004;2:22–24 (In Russ.)].
5. Акопов Э.Б., Майчук Д.Ю., Лошкарева А.О., Симонова Т.А. Анализ характера и резистентности бактериальной микрофлоры у больных с конъюнктивитами и кератоконъюнктивитами. *Современные технологии в офтальмологии.* 2018;4:16–18. [Akopova E.B., Maychuk D.Yu., Loshkareva A.O., Simonova T.A. Analysis of the nature and resistance of bacterial microflora in patients with conjunctivitis and keratoconjunctivitis. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2018;4:6–18 (In Russ.)].
6. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Малышева З.Г. Результаты иммуноферментного анализа сыворотки крови при инфекционно-воспалительных заболеваниях переднего сегмента глаза. *Вестник офтальмологии.* 2020;2:32–37. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Malysheva Z.G. Results of enzyme immunoassay of blood serum in infectious and inflammatory diseases of the anterior segment of the eye. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2020;2:32–37 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202013602132
7. Huang L.Y., Edwards A.O. Acute Bacterial Tenonitis and Conjunctivitis following Intravitreal Injection. *Case Reports in Ophthalmology*. 2021;12(1):311–314. DOI: 10.1159/000511862
8. Mohamed S., Elmohamady M.N., Abdelrahman S., Amer M.M., Abdelhamid A.G. Antibacterial effects of antibiotics and cell-free preparations of probiotics against Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis associated with conjunctivitis. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020;28(12):1558–1565. DOI: 10.1016/j.jsps.2020.10.002
9. Kowalski R.P., Nayyar S.V., Romanowski E.G., Shanks R.M.Q., Mammen A., Dhaliwal D.K., Jhanji V. The Prevalence of Bacteria, Fungi, Viruses, and Acanthamoeba From 3,004 Cases of Keratitis, Endophthalmitis, and Conjunctivitis. *Eye & Contact Lens-Science and Clinical Practice*. 2020;46(5):265–268. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000642
10. DeCory H.H. Sanfilippo C.M., Proskin H.M., Blondeau J.M. Characterization of baseline polybacterial versus monobacterial infections in three randomized controlled bacterial conjunctivitis trials and microbial outcomes with besifloxacin ophthalmic suspension 0.6 %. *PloS One*. 2020;15(8):e0237603. DOI: 10.1371/journal.pone.0237603
11. Azari A.A., Arabi A. Conjunctivitis: A Systematic Review. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*. 2020;15(3):372–395. DOI: 10.18502/jovr.v15i3.7456
12. Lim L.W., Tan G.S., Yong V., Anderson D.E., Lye D.C., Young B., Agrawal R. Acute Onset of Bilateral Follicular Conjunctivitis in two Patients with Confirmed SARS-CoV-2 Infections. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2020;28(8):1280–1284. DOI: 10.1080/09273948.2020.1821901
13. Kaya H., Caliskan A., Okul M., Sari T., Akbudak I.H. Detection of SARS-CoV-2 in the tears and conjunctival secretions of Coronavirus disease 2019 patients. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2020;14(9):977–981. DOI: 10.3855/jidc.13224
14. Nguyen T.T.H., Le T.A., Nguyen V.H., Nguyen T.U., Nguyen P.T., Tran T.T.A., Nguyen Q.H., Hoang A.T., Hoang M.H., Le T.S., Nguyen V.S. Molecular typing of conjunctivitis-causing adenoviruses in Hanoi, Vietnam from 2017 to 2019 and complete genome analysis of the most prevalent type (HAdV-8). *Journal of Medical Virology*. 2020;92(12):3100–3110. DOI: 10.1002/jmv.25844
15. Efthymios K., Genovefa M., John A., Michael M. Very late onset corneal haze in a photorefractive keratectomy patient associated with presumed viral keratoconjuctivitis. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2020;68(6):1186. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1789_19
16. Bencharki Y., Bouzouba T., Tamym B., Berraho A. Viral conjunctivitis due to molluscum contagiosum in a young immunocompetent woman. *Journal Francais d Ophtalmologie*. 2020;43(5):455–459. DOI: 10.1016/j.jfo.2019.08.021
17. Arshad S., Petsoglou C., Lee T, Al-Tamimi A., Carnt N.A. 20 years since the Herpetic Eye Disease Study: Lessons, developments and applications to clinical practice. *Clinical and Experimental Optometry*. 2021;104(3):396–405. DOI: 10.1080/08164622.2021.1877531
18. Ho M.C., Kang E.Y.C., Yeh L.K., Ma DH.K., Lin H.C., Tan H.Y., Chen H.C., Hsiao C.H. Clinico-microbiological profile of Burkholderia cepacia keratitis: a case series. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2021;20(1):6. DOI: 10.1186/s12941-020-00407-6
19. Rodriguez-Garcia A., Alfaro-Rangel R., Bustamante-Arias A., Hernandez-Camarena J.C. In Vivo Corneal Microstructural Changes in Herpetic Stromal Keratitis: A Spectral Domain Optical Coherence Tomography Analysis. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*. 2020;15(3):279–288. DOI: 10.18502/jovr.v15i3.7446
20. Yeu E., Hauswirth S. A Review of the Differential Diagnosis of Acute Infectious Conjunctivitis: Implications for Treatment and Management. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14:805–813. DOI: 10.2147/OPTH.S236571
21. Arshad J.I., Saud A., White D.E., Afshari N.A., Sayegh R.R. Chronic Conjunctivitis From a Retained Contact Lens. *Eye & Contact Lens-Science and Clinical Practice*. 2020;46(1):E1–E4. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000587
22. Marinos E., Cabrera-Aguas M., Watson S.L. Viral conjunctivitis: a retrospective study in an Australian hospital. *Contact Lens & Anterior Eye*. 2019;42(6):679–684. DOI: 10.1016/j.clae.2019.07.001
23. Kowalsky D.S., Wolfson A.B. Topical Antibiotics for Clinical and Microbiologic Cure of Bacterial Conjunctivitis. *Acad Emerg Med*. 2019 Mar;26(3):345–346. doi: 10.1111/acem.13663.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН)
Воробьева Ирина Витальевна
доктор медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии; профессор кафедры глазных болезней МИ РУДН
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-2707-8417

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН)
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой глазных болезней МИ РУДН
Фролов Михаил Александрович
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-9833-6236

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Слонимский Юрий Борисович
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-5115-5155

ABOUT THE AUTHORS

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

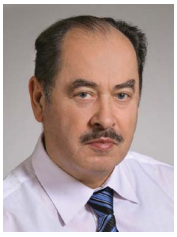
Peoples Friendship University of Russia
Frolov Michael A.
MD, Professor, head of the Eye Diseases Department
Bakinskaya str., 26, Moscow, 115516 Russian Federation

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Slonimskiy Yuriy B.
MD, Professor
Barrikadnaya, 2/1, build. 1, Moscow, 125993, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-578-583

поступила 20.01.20
was received 20.01.20

Структура онкологической патологии и выживаемость больных злокачественными новообразованиями глаза и его придаточного аппарата (С69) с учетом пола, возраста и гистологической характеристики (популяционное исследование)





В.М. Мерабишвили[1] Э.Н. Мерабишвили[2]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Ленинградская, 68, п. Песочный, Санкт-Петербург, 197758, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кирочная ул., 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):578–583**

Цель. В феврале 2019 года нами были завершены работы по формированию единой базы данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации. Разработка данных на материале обширной территории существенно повышает надежность исследуемого материала, особенно для злокачественных новообразований (ЗНО) редкой локализации опухоли, к которым относятся опухоли глаза и его придаточного аппарата. Впервые в России представлен анализ эффективности противораковых мероприятий относительно злокачественных новообразований глаза и его придаточного аппарата (С69) на уровне федерального округа с расчетами показателей 5-летней выживаемости больных с учетом пола, возраста и гистологической структуры опухоли. **Методы.** В разработку 5-летней выживаемости больных ЗНО глаза вошли материалы базы данных созданного нами Популяционного ракового регистра всех административных территорий Северо-Западного Федерального округа России за период с 1999 по 2013 годы, более 1000 наблюдений (1022). **Результаты.** Исследование выявило положительную динамику выживаемости больных Северо-Западного федерального округа России ЗНО глаза. 5-летняя выживаемость возросла среди мужского населения с 58,8 до 63,1 %, среди женского — с 64,7 до 69,6 %. Установлено существенное завышение удельного веса ранних стадий среди первичных больных ЗНО глаза (С69), что может быть связано с врачебными ошибками. Расчеты выживаемости больных (при тщательном отслеживании умерших) позволяют получить более объективную картину. **Заключение.** Прекрасные достижения в лечении больных передовых научных центров и институтов могут приветствоваться только в том случае, если аналогичные успехи фиксируются на популяционном уровне и доступны всем пациентам. Проведенная нами углубленная разработка популяционных данных в масштабе федерального округа подтвердила успехи в лечении больных ЗНО глаза (С69) и выявленные нами закономерности сначала по базе данных Популяционного рака регистра Санкт-Петербурга, а теперь и по СЗФО РФ. Проведение аналогичных исследований в других федеральных округах могло бы стать важной составляющей при планировании, контроле и оценке противораковых мероприятий относительно ЗНО глаза и его придаточного аппарата.

Ключевые слова: глаз, злокачественное новообразование, заболеваемость, смертность, индекс достоверности учета, Россия, Санкт-Петербург, СЗФО РФ

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Структура онкопатологии и выживаемость больных злокачественными новообразованиями глаза и его придаточного аппарата (С69) с учетом пола, возраста и гистологической характеристики (популяционное исследование). *Офтальмология.* 2021;18(3):578–583. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-578-583

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Structure of Oncological Pathology and Survival of Patients with Malignant Tumors of the Eye and Adnexa (C69) Taking into Account Sex, Age and Histological Characteristics (Population Study)

V.M. Merabishvili[1], E. N. Merabishvili[2]

[1] N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology
Leningradskaya str., 68, Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation

[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Kirochnaya str., 41, Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):578–583**

Objective. In February 2019, we completed work on creating a unified database of the population cancer registry of the North-Western Federal district of the Russian Federation. The development of data on the material of a large area significantly increases the reliability of the material under study, especially for RARE localities of malignant tumors, which include tumors of the eye and and adnexa.For the first time in Russia to present an analysis of the effectiveness of anti-cancer activities in relation to malignant tumors of the eye and adnexa (C69) at the Federal district level with calculations of 5-year survival rates of patients taking into account sex, age and histological structure of tumors. **Methods.** The development of the 5-year survival rate of patients with malignant tumors of the eye (C69) included information from the database created by us Population cancer register of all administrative territories of the North-Western Federal district of Russia for the period from 1999 to 2013, more than 1000 observations (1022). **Results.** The study revealed a positive dynamics of survival in patients of the North-Western Federal district of Russia with malignant tumors of the eye. The 5-year survival rate increased among males from 58.8 to 63.1 %, and among females from 64.7 to 69.6 %. A significant overestimation of the proportion of early stages among primary patients with malignant tumors of the eye and adnexa (C69) was found, which may be due to medical errors. Calculations of patient survival (with careful tracking of the deceased) allow us to get a more objective picture. **Conclusion.** Excellent achievements in the treatment of patients of advanced research centers and institutes can be welcomed only if similar successes are recorded at the population level and are available to all patients. Our in-depth development of population data in the Federal district confirmed the success in the treatment of patients with the malignant tumors of the eye and adnexa (C69), and the patterns we found first in the database of the Population cancer register of St. Petersburg, and now in the North-Western Federal district of the Russian Federation. Similar studies in other Federal districts could be an important component in the planning, monitoring and evaluation of anti-cancer measures in relation to the malignant tumors of the eye and adnexa (C69).

Keywords: eye, malignant tumors, morbidity, mortality, index accuracy, Russia, St. Petersburg, NWFD

For citation: Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. Structure of Oncological Pathology and Survival of Patients with Malignant Tumors of the Eye and Adnexa (C69) Taking into Account Sex, Age and Histological Characteristics (Population Study). *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):578–583. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-578-583

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

There is no conflict of interests

Злокачественные новообразования (ЗНО) глаза и его придаточного аппарата (С69) относятся к редким опухолям. До настоящего времени анализ показателей деятельности онкологической службы относительно данной опухоли был представлен на популяционном уровне только нами на основе созданного Популяционного ракового регистра (ПРР) Санкт-Петербурга [1–4], а теперь — ПРР Северо-Западного федерального округа России [5–9].

В феврале 2019 года нами были завершены работы по формированию базы данных Популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (БД ПРР СЗФО РФ), объединившего все административные территории с численностью населения 13 972 061 (на 01.01.2019). Собрано более 1 млн случаев ЗНО (все новообразования) [8, 9].

В данном исследовании мы представляем комплекс показателей, объективно оценивающих состояние проводимых в стране мероприятий противораковой борьбы относительно ЗНО глаза (С69) на популяционном уровне за период с 1999 по 2013 год (более 1000 наблюдений) с расчетами показателей 5-летней выживаемости больных за 3 периода наблюдения и 1-летней выживаемости больных ЗНО глаза за 4 периода наблюдения 2000–2014 гг.

В предыдущей статье мы детально осветили динамику заболеваемости населения России и СЗФО РФ ЗНО глаза. В связи с тем что издан новый справочник о распространенности ЗНО в 2018 году, уточняем, что число первичных случаев ЗНО в 2018 году, учтенных в целом по России, составило 1153, или 0,79 $^{0}/_{0000}$, по Северо-Западному региону 110 случаев, или 0,79 $^{0}/_{0000}$, число умерших от этой причины в государственной статистике смертности отсутствует. Усредненные данные по материалам баз данных ПРР свидетельствуют, что число умерших от ЗНО глаза составляет половину от числа впервые в жизни зарегистрированных больных [10].

Прежде всего рассмотрим структуру заболеваемости ЗНО глаза по 4-му знаку МКБО-10, что возможно

сделать только по БД ПРР. Приводим данные ПРР СЗФО РФ за период 2009–2013 годы, на основе которых будет исчислена 5-летняя выживаемость больных ЗНО глаза с учетом стадии заболевания. Данные предоставляются впервые. Всего в СЗФО РФ за период 2009–2013 годы учтено 484 пациента с ЗНО глаза (табл. 1). Расчеты показателей выживаемости больных ЗНО глаза (С69) осуществлялись в соответствии с программой Eurocare, по международным стандартам [11, 12].

Анализ динамики структуры онкопатологии ЗНО глаза показал благоприятное изменение ее структуры с 1999 года. С 18,8 до 16,2 % снизился удельный вес рубрики «С69.9 — ЗНО глаза неуточненной локализации», притом что ведущая роль и у мужчин, и у женщин сохранилась за рубриками «С69.4 — ЗНО сосудистой оболочки глаза» и «С69.2 — ЗНО сетчатки» (табл. 1).

В таблице 2 показана динамика гистологической структуры ЗНО глаза в СЗФО РФ. Наблюдается достаточно стойкое сохранение гистологической структуры данной патологии. Весь период наблюдения первое место сохранялось за злокачественной меланомой (М8720/3) — 42–48 %, второе — за веретеноклеточной меланомой (М8727) — 10–10,5 %, третье — за ретинобластомой (М9510/3).

В таблице 3 представлена динамика показателей однолетней выживаемости больных ЗНО глаза (С69) в 2000–2017 годы по ведущим гистотипам опухолей. Существенного роста показателя однолетней выживаемости не выявлено, кроме рубрики М8720/3, в которой однолетняя выживаемость возросла с 91,1 до 92,1 %, или на 1,1 %.

Специфика распределения 5-летней выживаемости больных ЗНО глаза с учетом пола и стадии заболевания по БД ПРР СЗФО РФ представлена на рисунках 1–3. 5-летняя выживаемость больных ЗНО глаза за 3 периода наблюдения (с 1999 по 2013 год) для обоих полов возросла с 62,3 до 66,3 % (рис. 1). У мужчин эти показатели снизились с 58,8 до 63,1 % (рис. 2), у женщин с более высоким уровнем выживаемости показатели возросли на 7,6 % (с 64,7 до 69,6 %) (рис. 3).

Таблица 1. Структура онкологической патологии ЗНО глаза в СЗФО РФ (БД ПРР). 2009–2013 гг.

Table 1. Structure of cancer pathology of the eye and adnexa (C69) in the North-Western Federal district of Russia. DB PCR. 2009–2013

Топография / Topographical codes	Мужчины / Males		Женщины / Females		Оба пола / Both sex	
	абс. число / abs. no	%	абс. число / abs. no	%	абс. число / abs. no	%
с69.0. ЗНО конъюнктивы / Malignant tumors of the conjunctiva	20	10,2	17	5,9	37	7,6
С69.1. ЗНО роговицы / Malignant tumors of the Cornea, NOS	–	–	2	0,7	2	0,4
С69.2. ЗНО сетчатки глаза / Malignant tumors of the Retina	29	14,3	31	10,8	60	12,4
С69.3. ЗНО сосудистой оболочки глаза / Malignant tumors of the Choroid	86	43,9	155	54,1	241	49,8
С69.4. ЗНО ресничного (цилиарного) тела / Malignant tumors of the Ciliary body	17	8,6	17	5,9	34	7,0
С69.5. ЗНО слезной железы / Malignant tumors of the Lacrimal gland	3	1,5	2	0,7	5	1,0
С69.6. ЗНО глазницы / Malignant tumors of the Orbit, NOS	10	5,1	8	2,8	18	3,7
С69.8. ЗНО глаза и его придаточного аппарата, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций / C69.8. Malignant tumors of the eye and its accessory apparatus, going beyond one or more of the above localizations	4	2,0	5	1,7	9	1,9
С69.9. ЗНО глаза неуточненной локализации / Malignant tumors of the Eye, NOS	28	14,4	50	17,4	78	16,2
Итого / Total	**197**	100	**287**	100	**484**	100

Таблица 2. Динамика гистологической структуры ЗНО глаза (С69) в СЗФО РФ (БД ПРР)

Table 2. Dynamics of histological structure of the malignant tumors` eye and adnexa (C69) in the North-Western Federal district of Russia (DB PCR)

Морфологический тип	СЗФО							
	2000–2005		2006–2011		2012–2017		2000–2017	
	абс. число / abs. no	%	абс. число / abs. no	%	абс. число / abs. no	%	абс. число / abs. no	%
8720/3. Злокачественная меланома, БДУ / alignant melanoma, NOS	225	48,1	270	44,2	287	42,0	782	44,6
8770/3. Смешанная эпителиоидно- и веретеноклеточная меланома / Mixed epitheloid and spindle cell melanoma	13	2,8	9	1,5	19	2,8	41	2,3
8771/3. Эпителиоидно-клеточная меланома / Epitheloid cell melanoma	18	3,9	18	3,0	37	5,4	73	4,1
8772/3. Веретеноклеточная меланома, БДУ / Spindle cell melanoma, NOS	49	10,5	68	11,1	68	10,0	185	10,5
9510/3. Ретинобластома / БДУ Retinoblastoma, NOS	23	4,9	36	5,9	28	4,1	87	4,9
Прочие / Other	139	29,8	209	34,3	244	35,7	592	33,6
Итого / Total	467	100,0	610	100,0	683	100,0	1760	100,0

Таблица 3. Динамика показателей однолетней выживаемости больных ЗНО глаза (С69) в СЗФО РФ с 2000 по 2017 г. (БД ПРР)

Table 3. Dynamics of patients survival one-year indicators of malignant tumors eye (C69) in the North-Western Federal district of Russia from 2000 to 2017 (DB PCR)

Морфологический тип	2000–2005			2006–2011			2012–2017		2000–2017	
	абс. число abs. no	выж. 1-лет. survival rate 1 year	выж. 5-лет. survival rate 5 years	абс. число abs. no	выж. 1-лет. survival rate1 year	выж. 5-лет. survival rate 5 year	абс. число abs. no	выж. 1-лет. survival rate 1 year	абс. число abs. no	выж. 1-лет. survival rate 1 year
8720/3. Злокачественная меланома, БДУ / Malignant melanoma, NOS	225	91,1	58,9	270	93,0	65,5	287	92,2	782	92,1
8770/3. Смешанная эпителиоидно- и веретеноклеточная меланома / Mixed epitheloid and spindle cell melanoma	13	92,3	46,2	9	88,9	43,2	19	93,9	41	92,2
8771/3. Эпителиоидно-клеточная меланома / Epitheloid cell melanoma	18	83,3	44,4	18	88,2	56,7	37	82,6	73	84,2
8772/3. Веретеноклеточная меланома, БДУ / Spindle cell melanoma, NOS	49	98,0	73,0	68	93,9	63,3	68	93,2	185	94,8
9510/3. Ретинобластома, БДУ / Retinoblastoma, NOS	23	95,7	87,0	36	100,0	93,8	28	87,5	87	95,2
Прочие / Other	139	83,8	61,8	209	79,8	61,3	244	90,1	592	84,9
Итого / Total	467	89,6	61,7	610	88,8	64,9	683	90,9	1760	89,8

Важно обратить внимание на завышенные распределения уровней больных ЗНО глаза на ранних стадиях заболевания. Зафиксированный врачами рост удельного веса ранних стадий (I и II) заболевания составлял в каждом из трех периодов наблюдения соответственно 41,1, 41,2 и 51,2 % от всех зарегистрированных больных в СЗФО РФ. На рисунке 1 отражено улучшение по данным выживаемости больных ЗНО глаза в I и II стадии, но не в том объеме, который зафиксирован при постановке диагноза. Например, 5-летняя выживаемость больных с I стадией заболевания должна составлять не менее 90 % (10 % гибель больных может быть связана с другими причинами смерти). У нас же она составляла от 66,7 % (первый период наблюдения) до 78,5 % (третий период наблюдения).

В отношении этого возможны две причины. Первая: ошибки врачебного персонала при постановке диагноза, которые можно установить только через несколько лет при расчете показателей выживаемости больных, но главной является другая причина — административное давление на главных врачей онкологических диспансеров при составлении государственной отчетности. Известно, что по данным государственной отчетности, например, в 2018 году в среднем по России удельный вес ранних стадий (I и II) среди всех первично учтенных больных составил 56,4 %, а по данным раковых

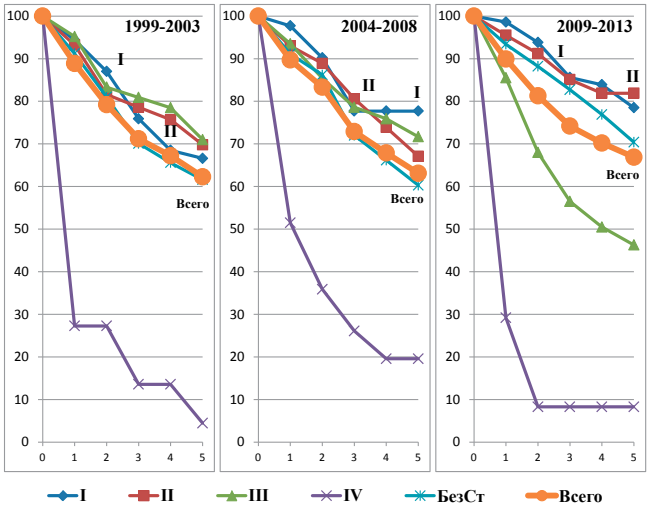


Рис. 1. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных ЗНО глаза и его придаточного аппарата (С69) в СЗФО с учетом стадии заболевания. БД ПРР СЗФО РФ. Оба пола

Fig. 1. Dynamics of the 5-year survival rate of the eye and adnexa malignant tumors (C69) in the North-Western Federal district of Russia, taking into account the stage of the disease. DB of the NWFD. Both sexes

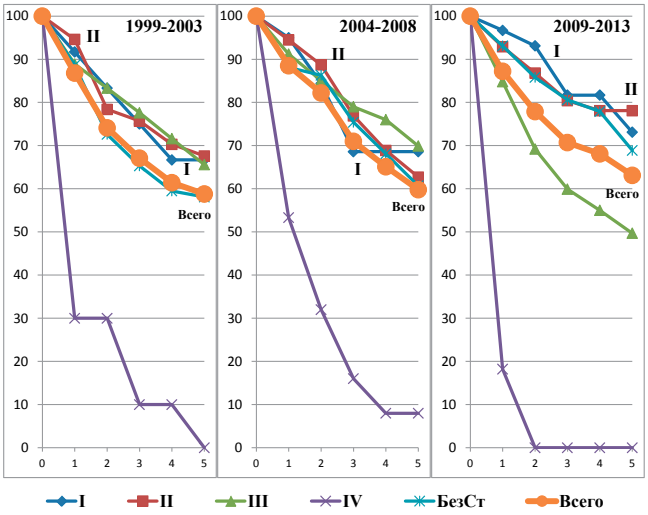


Рис. 2. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных ЗНО глаза и его придаточного аппарата (С69) в СЗФО с учетом стадии заболевания. БД ПРР СЗФО РФ. Мужчины

Fig. 2. Dynamics of the 5-year survival rate of the eye and adnexa malignant tumors (C69) in the North-Western Federal district of Russia, taking into account the stage of the disease. DB of the NWFD. Males

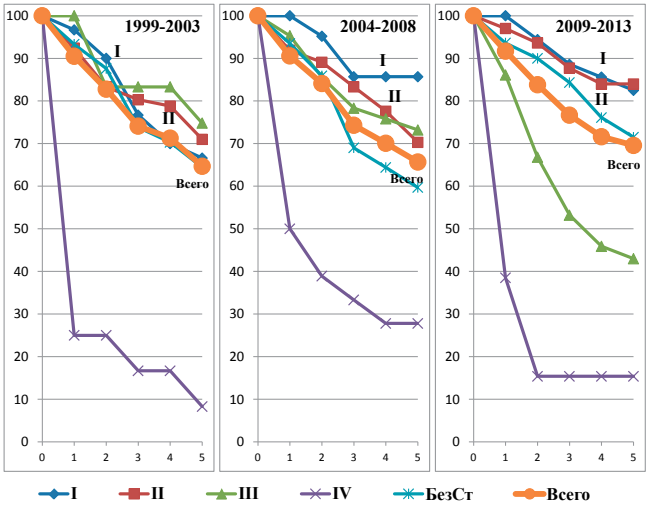


Рис. 3. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных ЗНО глаза и его придаточного аппарата (С69) в СЗФО с учетом стадии заболевания. БД ПРР СЗФО РФ. Женщины

Fig. 3. Dynamics of the 5-year survival rate of the eye and adnexa malignant (C69) in the North-Western Federal district of Russia, taking into account the stage of the disease. DB of the NWFD. Females

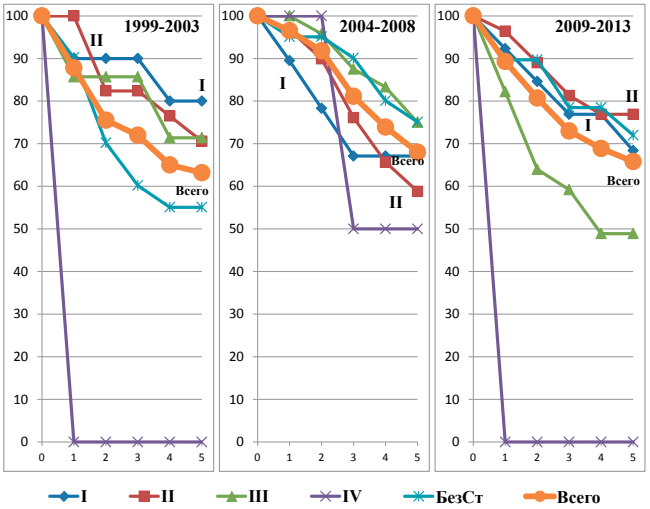


Рис. 4. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных ЗНО сосудистой оболочки глаза (С69.3) в СЗФО с учетом стадии заболевания. БД ПРР СЗФО РФ. Мужчины

Fig. 4. Dynamics of the 5-year survival rate of the Choroid malignant tumors (C69.3) in the North-Western Federal district of Russia, taking into account the stage of the disease. DB of the NWFD. Males

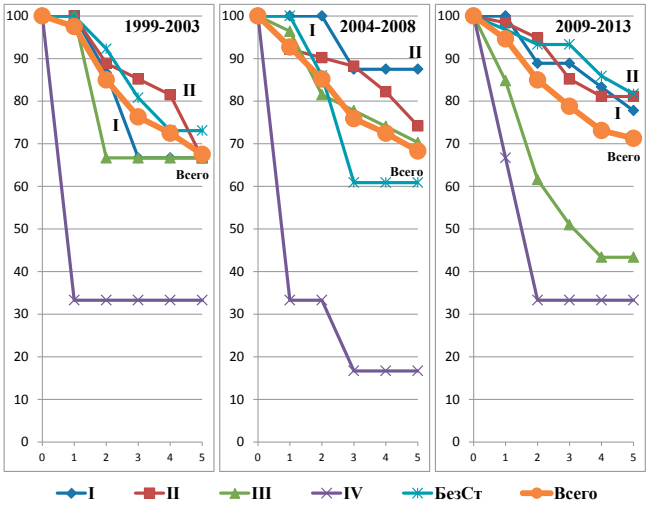


Рис. 5. Динамика наблюдаемой 5-летней выживаемости больных ЗНО сосудистой оболочки глаза (С69.3) в СЗФО с учетом стадии заболевания. БД ПРР СЗФО РФ. Женщины

Fig. 5. Dynamics of the 5-year survival rate of the Choroid malignant tumors (C69.3) in the North-Western Federal district of Russia, taking into account the stage of the disease. DB of the NWFD. Females

регистров, осуществляющих расчеты показателей выживаемости, эта величина была не более 35 % [9, 13].

В структуре онкопатологии глаза ведущая роль (практически 50 %) приходится на рубрику «С69.3 — ЗНО сосудистой оболочки глаза». На рисунках 4 и 5 представлена динамика этих показателей на уровне Северо-Западного федерального округа РФ, выявлена положительная динамика показателей 5-летней выживаемости этой группы больных среди мужского и женского населения на несколько более высоких показателях. 5-летняя выживаемость среди мужчин выросла с 63,2 до 65,8 %, среди женского — с 67,5 до 71,3 %.

Таким образом, впервые в России проведенное исследование по БД ПРР федерального округа выявило положительную динамику выживаемости больных ЗНО глаза (С69). Пятилетняя выживаемость возросла среди мужского населения с 58,8 до 63,1 %, среди женского с 64,7 до 69,6 %. Установлено стойкое распределение гистологических типов ЗНО глаза за значительный промежуток времени. Выявлена положительная динамика выживаемости больных СЗФО РФ по онкозаболеваниям сосудистой оболочки глаза (рубрика МКБ-10 С69.3). В настоящее время с нашей помощью кроме Северо-Запада осуществляют расчеты показателей выживаемости онкологических больных на популяционном уровне и другие административные территории России. Наибольшие успехи отмечаются у популяционных раковых регистров Самарской и Челябинской областей и Краснодарского края [6, 7].

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Мерабишвили В.М. — научное редактирование, написание текста;
Мерабишвили Э.Н. — гистологическое исследование, техническое редактирование, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Злокачественные новообразования глаза и его придаточного аппарата, заболеваемость и смертность (популяционное исследование). *Офтальмология* 2012;9(3):71–76. [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. Malignant tumors of the eye and adnexa, morbidity, mortality (population-based study). Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya* 2012;9(3):71–76.(In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2012-3-71-76
2. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Выживаемость больных злокачественными новообразованиями глаза с учетом пола, возраста и гистоло-

гической структуры опухолей. *Офтальмология*. 2016;13(1):38–43 [(Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. Survival of patiens with malignant tumors of the eye by sex, age and histological structure of neoplasms. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2016;13(1):38–43 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2016-1-38-43

3. Мерабишвили В.М. *Выживаемость онкологических больных*. СПб.: КОСТА, 2006. 440 с. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Saint-Petersburg: KOSTA, 2006. 440 p. (In Russ.)]. https://www.niioncologii.ru/science/protivorak/science-works
4. Мерабишвили В.М. *Выживаемость онкологических больных*. Вып. 2. Ч. I. СПб.: КОСТА, 2011. 332 с. [Merabishvili V.M. *Survival of cancer patients*. Issue 2. P. 1. Saint-Petersburg: KOSTA, 2011. 332 p. (In Russ.)]. https://www.niioncologii.ru/science/protivorak/science-works
5. Мерабишвили В.М. *Злокачественные новообразования в Северо-Западном Федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных)*. Экспресс-информация. Вып. 1. СПб.: Ладога, 2014. 138 с. [Merabishvili V.M. *Cancer in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival)*. Express-information. Is. 1. Saint-Petersburg: Ladoga, 2014. 138 p. (In Russ.)]. https://www.niioncologii.ru/science/protivorak/science-works
6. Мерабишвили В.М. *Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных)*. Экспресс-информация. Вып. 3. СПб.: Издательские технологии, 2017. 282 с. [Merabishvili V.M. *Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival)*. Express-information. Is. 3. Saint-Petersburg: Izdatel'skie tekhnologii, 2017. 282 p. (In Russ.)]. https://www.niioncologii.ru/science/protivorak/science-works
7. Мерабишвили В.М. *Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных)*. Экспресс-информация. Вып. 4. СПб.: Издательские технологии, 2018. 444 с. [Merabishvili V.M. *Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival)*. Express-information. Is. 4. Saint-Petersburg: Izdatel'skie tekhnologii, 2018. 444 p. (In Russ.)] https://www.niioncologii.ru/science/protivorak/science-works
8. Беляев А.М., Мерабишвили В.М. Методологические подходы к анализу деятельности онкологической службы на основе форм государственной отчетности и созданной базы данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ. Ч. 1. *Вопросы онкологии*. 2019;65(5):653–663. [Belyaev A.M., Merabishvili V.M. Methodological approaches to the analysis of the activities of the cancer service based on state reporting forms and the created database of the population cancer register of the North-West Federal district of the Russian Federation. P. 1. Problems in oncology = *Voprosy onkologii*. 2019;65(5):653–663 (In Russ.)].
9. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Методологические подходы к анализу деятельности онкологической службы на основе форм государственной отчетности и базы данных, созданной в популяционном раковом регистре СЗФО РФ. Ч. 2. *Вопросы онкологии*. 2019;65(6):807–815. [Merabishvili V.M., Belyaev A.M. Methodological approaches to the analysis of cancer services based on state reporting forms and a database created in the population cancer register of the North-West Federal district of the Russian Federation. P. 2. Problems in oncology = *Voprosy onkologii*. 2019;65(6):807–815 (In Russ.)].
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. Герцена, 2019. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V., eds. *Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena, 2019. 250 p. (In Russ.)].
11. Sant M., Aareleid T., Berrino F., Bielska Lasota M., Carli P.M., Faivre J., Grosclaude P., Hedelin G., Matsuda T., Moller H., Moller T., Verdecchia A., Capocaccia R., Gatta G., Micheli A., Santaquilani M., Roazzi P., Lisi D., eds. Eurocare-3: survival of cancer diagnosed 1990–1994, results and commentary. *Annals of Oncology*. 2003;14(5):v61–118. DOI: 10.1093/annonc/mdg754
12. Sant M., Allemani C., Santaquilani M., Knijn A., Marchesi F., Capocaccia R., eds. Eurocare-4. Survival of Cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *European Journal of Cancer*. 2009;45(6):931–991. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.11.018
13. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. Герцена, 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V., eds. *State of cancer care in Russia in 2018*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena.2018. 250 p. (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мерабишвили Вахтанг Михайлович
доктор медицинских наук, профессор, председатель научно-методического Совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного региона России, заведующий научной лабораторией онкологической статистики
ул. Ленинградская, 68, п. Песочный, Санкт-Петербург, 197758, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Мерабишвили Эльвира Назаровна
кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии
ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology
Merabishvili Vakhtang M.
MD, Professor, chairman of the Scientific Council for the Development and Methodological information systems oncology service of the North-West region of Russia, head of the scientific laboratory of cancer statistics
Leningradskaya str., 68, Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Merabishvili El'vira N.
PhD, senior lecturer at the Department of histology, cytology and embryology
Kirochnaya str., 41, Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-584-590

поступила 09.04.21
was received 09.04.21

Окклюзия центральной артерии сетчатки как осложнение в инвазивной эстетической косметологии: клинический случай








В.Н. Трубилин[1] Е.Г. Полунина[1] В.В. Куренков[2] К.В. Чиненова[2] А.С. Яцун[2] Ю.В. Евстигнеева[2]

[1] Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

[2] Офтальмологическая клиника доктора Куренкова Рублевское шоссе, 48/1, Москва, 121609, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):584–590**

Окклюзия центральной артерии сетчатки — патологическое состояние, обусловленное нарушением кровообращения в центральной артерии сетчатки, которое является одной из самых тяжелых форм заболеваний глаза. В настоящее время появляются новые факторы риска развития окклюзии ЦАС. В последние годы отмечается увеличение числа молодых, соматически здоровых лиц, преимущественно женского пола, прибегающих к различным видам малоинвазивных косметологических вмешательств в периорбитальной зоне, таких как инъекции ботулотоксина, дермальных филлеров и других инъекционных форм. На фоне распространения числа подобных вмешательств в литературе появляется все большее число публикаций, свидетельствующих о развитии ятрогенной потери зрения после проведения косметологических вмешательств на лице и в периорбитальной зоне. Научные исследования в области изучения механизма развития окклюзии центральной артерии сетчатки после инъекции дермальных филлеров, особенно в области спинки носа и glabella (выступающий участок лобной кости между бровями), а также в темпоральной зоне предполагают возможность ретроградного пути артериального эмбола. Существует гипотеза, согласно которой в ходе инъекционного воздействия с применением дермального филлера эмбол попадает в артериальное русло и под давлением мигрирует из дистальных ветвей артерии сетчатки в глубжележащие артерии, в частности центральную артерию сетчатки, вызывая ее окклюзию. В данной статье представлена клиническая ситуация, с которой мы столкнулись в своей практике. Пациентка М., 42 лет, обратилась в офтальмологическую клинику с жалобами на резкую потерю зрения до светоощущения на правом глазу. Из анамнеза известно, что двумя часами ранее пациентке была выполнена инъекция анестетика с адреналином в височную область с последующим введением плазмы с эстетической целью в косметологическом кабинете. Ухудшение зрения наступило в момент введения препарата, которое было приостановлено. Для снижения риска развития осложнений после применения инъекций дермальных филлеров специалистам, проводящим подобные процедуры, необходимо пройти специальное обучение, направленное на изучение анатомических особенностей кровоснабжения лицевой, периорбитальной зоны и глазного яблока. Кроме того, необходимо уделять особенное внимание знаниям, касающимся особенностей механизмов старения тканей и желез в этой зоне, в частности обусловленных гормональными изменениями, что должно определять индивидуальный подход к каждому пациенту. Отдельное место при подготовке специалистов, практикующих инъекции филлеров, должна занимать информированность о возможности развития связанных с подобными процедурами осложнений для их предотвращения и своевременного оказания неотложной медицинской помощи.

Ключевые слова: офтальмология, окклюзия центральной артерии сетчатки, ятрогенные осложнения, инвазивные косметические процедуры

Для цитирования: Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Куренков В.В., Чиненова К.В., Яцун А.С., Евстигнеева Ю.В. Окклюзия центральной артерии сетчатки как осложнение в инвазивной эстетической косметологии: клинический случай. *Офтальмология.* 2021;18(3):584–590. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-584-590

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Central Retinal Artery Occlusion as a Complication in Invasive Aesthetic Cosmetology: a Clinical Case

V.N. Trubilin[1], E.G. Polunina[1], V.V Kurenkov[2], K.V. Chinenova[2], A.S. Yatsun[2], Yu.V. Evstigneeva[2]

[1] Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

[2] Ophthalmology Clinic of Dr. Kurenkov
Rublevskoe highway, 48, Moscow, 121609, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):584–590

Central retinal artery occlusion (CRAO) is a relatively rare form of acute retinal arterial ischemia that results in unilateral vision loss. The incidence of transient vision loss is estimated at approximately 14 cases per 100,000 people per year, while the incidence of CRAO is approximately 1–2 cases per 100,000 people. In the foreign literature, there are more and more publications about the development of iatrogenic vision loss after dermal cosmetic injections. We would like to present a clinical case that should be interesting for both practicing ophthalmologists and specialists of related specialties, especially for cosmetologists. Patient M., 42 years old, came to us with complaints of a sharp loss of vision to light perception in the right eye. From the anamnesis, it is known that two hours earlier, the patient was injected into the temporal region (plasma, anesthetic, epinephrine) in the cosmetology office. Lightning-fast deterioration of vision occurred at the time of the drug administration. The patient arrived at the clinic 2 hours after the onset of complaints. We conducted an ophthalmological examination of the patient, the diagnosis was made: occlusion of the central artery of the retina of the right eye, and immediately performed standard emergency therapy. After a course of conservative treatment in an ophthalmological hospital, a persistent decrease in visual functions and a violation of arterial blood circulation in the central retinal artery basin remained. The progressive increase in the number of minimally invasive cosmetic procedures in recent years, in particular, injections of dermal fillers, is associated with rare, but often fatal complications. This clinical situation should attract the attention of practicing ophthalmologists and cosmetologists to these types of complications, and improve the quality and speed of emergency medical care.

Keywords: ophthalmology, occlusion of the central retina artery, iatrogenous complications, invasive cosmetic procedures

For citation: Trubilin V.N., Polunina E.G., Kurenkov V.V, Chinenova K.V., Kapkova S.G., A.S. Yatsun, Evstigneeva Yu.V. Central Retinal Artery Occlusion as a Complication in Invasive Aesthetic Cosmetology: a Clinical Case. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):584–590. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-584-590

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

There is no conflict of interests

Окклюзия центральной артерии сетчатки — патологическое состояние, обусловленное нарушением кровообращения в центральной артерии сетчатки и являющееся одним из самых тяжелых нарушений [1], которое в сосудах сетчатки чаще всего возникает вследствие отрыва эмбола в сонной артерии, полости сердца или дуге аорты и приводит к частичной или полной обтурации центральной артерии сетчатки (ЦАС). Данное патологическое состояние является офтальмологическим эквивалентом острого нарушения мозгового кровообращения [2]. Окклюзия ЦАС характеризуется острым началом, стойкой потерей зрения, что требует оказания неотложной медицинской помощи [1, 2]. По данным разных источников, заболевание преимущественно носит односторонний характер, возраст больных колеблется от 20 до 85 лет (в среднем 55–60 лет). Острые окклюзии сосудов сетчатки происходят в 91,2 % случаев на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, при этом в 60 % причиной является атеросклероз и артериальная гипертензия, в 7 % — заболевания ревматической природы, 3 % — височный артериит. Примерно в 25–30 % установить этиологию заболевания не представляется возможным [3, 4].

Следует отметить, что в настоящее время появляются новые факторы риска развития окклюзии ЦАС. Так, описаны клинические ситуации, в которых у пациентов в возрасте от 17 до 54 лет была диагностирована эмболия центральной артерии и вены сетчатки, возникшая на фоне COVID-19 [5, 6].

Кроме того, в последние годы отмечается увеличение числа молодых, соматически здоровых лиц, преимущественно женского пола, прибегающих к различным видам малоинвазивных косметологических вмешательств в периорбитальной зоне, таких как инъекции ботулотоксина, дермальных филлеров и других инъекционных форм [7]. На фоне распространения числа подобных вмешательств в зарубежной и отечественной литературе появляется все большее число публикаций, свидетельствующих о развитии ятрогенной потери зрения после проведения косметологических вмешательств на лице и в периорбитальной зоне.

Одним из первых сообщений о внезапной потере зрения в ходе терапевтического воздействия является описание клинического случая, датируемого 1963 годом. Пациентке 25 лет с диагнозом «алопеция» применяли инъекции суспензии гидрокортизона в зоны выпавших волос на голове, включая линию начала роста волос в области лба и височной области, в ходе которых пациентка предъявила жалобы на резкое снижение зрения на одном глазу. При офтальмологическом осмотре на глазном дне определена картина, характерная для окклюзии центральной артерии сетчатки, что явилось следствием инъекционной терапии суспензии гидрокортизона [8].

В 1986 году был описан клинический случай односторонней потери зрения после инъекции кортикостероидного препарата в зону иссеченного халязиона у мальчика 8 лет [9].

Начиная с конца прошлого века, в повседневную практику вошли различные косметологические процедуры, направленные на омоложение лица и особенно в периорбитальной зоне, в частности применение дермальных филлеров. Следует отметить, что именно в этой зоне появляются первые признаки старения, что связано с особенностями строения кожи и подкожно-жировой клетчатки. Обзор литературы, который был написан в 2012 году и посвящен случаям ятрогенной потери зрения после инъекций дермальных филлеров, свидетельствует о том, что данное осложнение было чаще всего связано с инъекцией жировой ткани. Кроме того, к таким катастрофическим последствиям косметологического воздействия приводили инъекции различных синтетических материалов: парафина, силиконового масла, бычьего коллагена, полиметилметакрилата, гиалуроновой кислоты [10].

С течением времени спектр применяемых инъекционных препаратов в области лица и в периорбитальной зоне с эстетической целью значительно сократился. В настоящее время чаще всего применяют дермальные филлеры на основе гиалуроновой кислоты. Несмотря на кажущуюся безопасность данного субстрата, необходимо знать о развитии большого числа осложнений, которые могут возникнуть вследствие его применения, что особенно важно, учитывая увеличение числа данного метода коррекции возрастных изменений. Например, помимо множественных сообщений, свидетельствующих о развитии окклюзии центральной артерии сетчатки у пациентов, которым применяли инъекции дермальных филлеров на лице в виде гиалуроновой кислоты, описаны случали развития отсроченной воспалительной реакции. Подобные воспалительные процессы в области введения филлера возникали в интервале от 2 до 10 месяцев после инъекции филлера с гиалуроновой кислотой. Важно отметить, что до момента развития воспаления зона, где локализовался филлер, была интактной, и индуктором отсроченной воспалительной реакции было снижение иммунитета. Так, Turkmani и соавт. сообщили о развитии воспалительного процесса, проявившегося в виде локального покраснения, выраженного отека на лице в зоне ранее введенного филлера. Авторы отметили, что во всех 14 случаях данная реакция развивалась через 3–5 дней после возникновения гриппоподобного состояния (лихорадка, головная боль, боль в горле, кашель и утомляемость) [11].

Большой интерес представляют сообщения о развитии отсроченной реакции гиперчувствительности в месте инъекции препарата на основе гиалуроновой кислоты, что возникло у пациентов, перенесших COVID-19 или вакцинацию вакцинами Moderna (Cambridge MA) и Pfizer (New York, NY). Авторы сообщают, что механизм действия замедленной реакции на филлеры гиалуроновой кислоты неизвестен и, вероятно, имеет многофакторный характер. Предположительно, потенциальным механизмом развития отсроченной воспалительной реакции на наполнитель в виде гиалуроновой кислоты в случаях, связанных с COVID-19, является блокада рецепторов ангиотензин-2-превращающего фермента (ACE2), на который нацелен спайковый белок вируса SARS-CoV-2, позволяющий вирусу проникнуть в клетку [12, 13].

Возвращаясь к более изученным клиническим ситуациям — развитию окклюзии центральной артерии сетчатки, которая может возникнуть вследствие применения дермальных филлеров, необходимо отметить, что важным аспектом, с точки зрения предотвращения риска развития подобных осложнений, является знание анатомических особенностей кровоснабжения лица, периорбитальной зоны и глаза.

Анатомия глаза и периорбитальной зоны очень сложна и имеет большое количество индивидуальных особенностей. Глазная артерия (*a. ophthalmica*) является ветвью внутренней сонной артерии. Глазная артерия характеризуется вариабельным характером отхождения от внутренней сонной артерии. Чаще всего глазная артерия проходит через *canalis opticus* в глазницу, располагаясь под зрительным нервом. В глазнице она огибает зрительный нерв, образуя дугу. Дальше глазная артерия проходит под верхней прямой мышцей, направляется к медиальной стенке глазницы, по пути распадается на ряд ветвей: слезную артерию, центральную артерию сетчатки, задние и передние ресничные артерии, мышечные артерии, задние и передние решетчатые артерии, надглазничную артерию, медиальные артерии век, надблоковую артерию, дорсальную артерию носа. Данные ветви питают структуры глазницы, включая глазное яблоко, нервы, мышцы, слезный аппарат, веки, а также часть тыльной стороны, верхнюю и переднюю часть носа. Следует отметить, что между внутренней и наружной сонной артерией, кровоснабжающих глазное яблоко и периорбитальную зону, существуют множественные анастомозы (рис. 1). Кроме того, венозная система лица и периорбитальной зоны не содержит клапанов, что обусловливает повышение риска распространения инфекционного процесса [14].

Научные исследования в области изучения механизма развития окклюзии центральной артерии сетчатки после инъекции дермальных филлеров, особенно в области спинки носа и glabella (выступающий участок лобной кости между бровями), а также в темпоральной зоне предполагают возможность ретроградного пути для артериального эмбола. Существует гипотеза, согласно которой в ходе инъекционного воздействия с применением дермального филлера эмбол попадает в артериальное русло и под давлением мигрирует из дистальных ветвей артерии сетчатки в глубжележащие

артерии, в частности центральную артерию сетчатки, вызывая ее окклюзию [10, 15–17].

Авторы различных исследований приходят к выводу, что принципиальное значение имеет размер канюли, применяемой при проведении инъекции филлера, а также скорость введения субстрата и давление, под которым его вводят. Бóльшая часть практикующих косметологов склоняется к тому, что необходимо выбирать тонкую иглу с тупым концом, что снижает риск попадания в сосуд, скорость введения препарата и давление, под которым его водят. Кроме того, рекомендуется использование местной анестезии с адреналином [18–20].

В данной статье представлена клиническая ситуация, с которой мы столкнулись в своей практике. Пациентка М., 42 лет, обратилась в офтальмологическую клинику с жалобами на резкую потерю зрения до светоощущения на правом глазу. Из анамнеза известно, что двумя часами ранее пациентке была выполнена инъекция анестетика с адреналином в височную область с последующим введением плазмы с эстетической целью в косметологическом кабинете. Ухудшение зрения наступило в момент введения препарата, которое было приостановлено. Пациентка пожаловалась на дурноту, тошноту, тяжесть в груди. При осмотре — бледность кожного покрова лица, губ. Пациентка предъявила жалобы на болевые ощущения за глазным яблоком и боль в проекции спинки носа. Выполнено внутримышечное введение 8 мг раствора дексаметазона.

По данным объективного осмотра: Vis OD = pr.l.certae; *St. oculorum*: OD — передний отрезок не изменен, оптические среды прозрачны. ДЗН деколорирован, границы четкие. Сосуды сужены, определяется сегментарное отсутствие кровотока в артериях. В макулярной зоне — «симптом вишневой косточки» (рис. 2). Макулярный рефлекс сглажен. OS — без особенностей.

Диагноз: OD — окклюзия центральной артерии. Лечение: Азопт 3 раза в день, Но-шпа 2 таблетки *per os*. Проведен массаж глазного яблока под контролем артериального давления. Рекомендовано: *cito* госпитализация в офтальмологический стационар многопрофильного медицинского учреждения для проведения системной сосудистой терапии.

При повторном офтальмологическом осмотре, проведенном через 10 дней после косметологической процедуры, сохранялись признаки ишемии сетчатки. Visus OD = pr.l.certae; *Status oculorum*: OD — передний отрезок не изменен, оптические среды прозрачны. Диск зрительного нерва белый, границы стушеваны. Частичное восстановление гемодинамики глаза — сосуды полнокровны, сужены у диска зрительного нерва, интраретинальный фиброз, формирование эпиретинального фиброза, ишемия сетчатки парамакулярно и по ходу сосудистых аркад (рис. 3).

По данным оптической когерентной томографии правого глаза на снимках определяется витреомакулярная тракция, шизис внутренних слоев сетчатки, утолщение

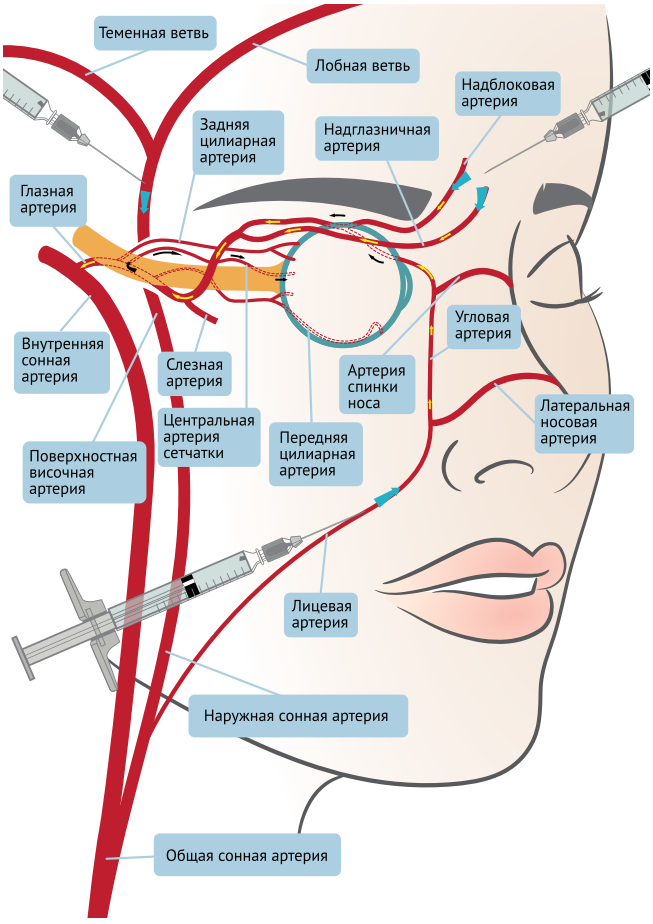


Рис. 1. Кровоснабжение периорбитальной зоны и лица

Fig. 1. Blood supply of the periorbital zone and face



Рис. 2. Окклюзия центральной артерии сетчатки после косметологического воздействия в периорбитальной зоне

Fig. 2. Occlusion of the central retinal artery after cosmetic treatment in the periorbital zone



Рис. 3. Через 10 дней после окклюзии центральной артерии сетчатки на фоне терапии

Fig. 3. 10 days after occlusion of the central retinal artery during therapy

слоев сетчатки в зоне тракции, остальные участки — снижение толщины сетчатки (рис. 4).

Ранее в научной литературе описаны случаи развития окклюзии центральной артерии сетчатки после инъекций богатой тромбоцитами плазмы в области glabella и носогубной складки [21].

В клинической ситуации, описанной в данной статье, инъекционное воздействие проведено в височной зоне. Несмотря на соблюдение всех предлагаемых в научной литературе мер безопасности, а именно использование узкой канюли с тупым наконечником, низкой скорости и давления, под которым вводили плазму, наличие анестетика и адреналина, возникло осложнение — окклюзия центральной артерии сетчатки. Учитывая распространенность проведения подобных манипуляций, необходимо дальнейшее изучение механизмов развития подобных осложнений и формирование четких схем оказания медицинской помощи.

Несмотря на стремительное развитие современной офтальмологии, на данном этапе эффективных методов лечения ОЦАС не разработано. Общепринятая тактика оказания неотложной помощи заключается в проведении массажа глазного яблока, использовании

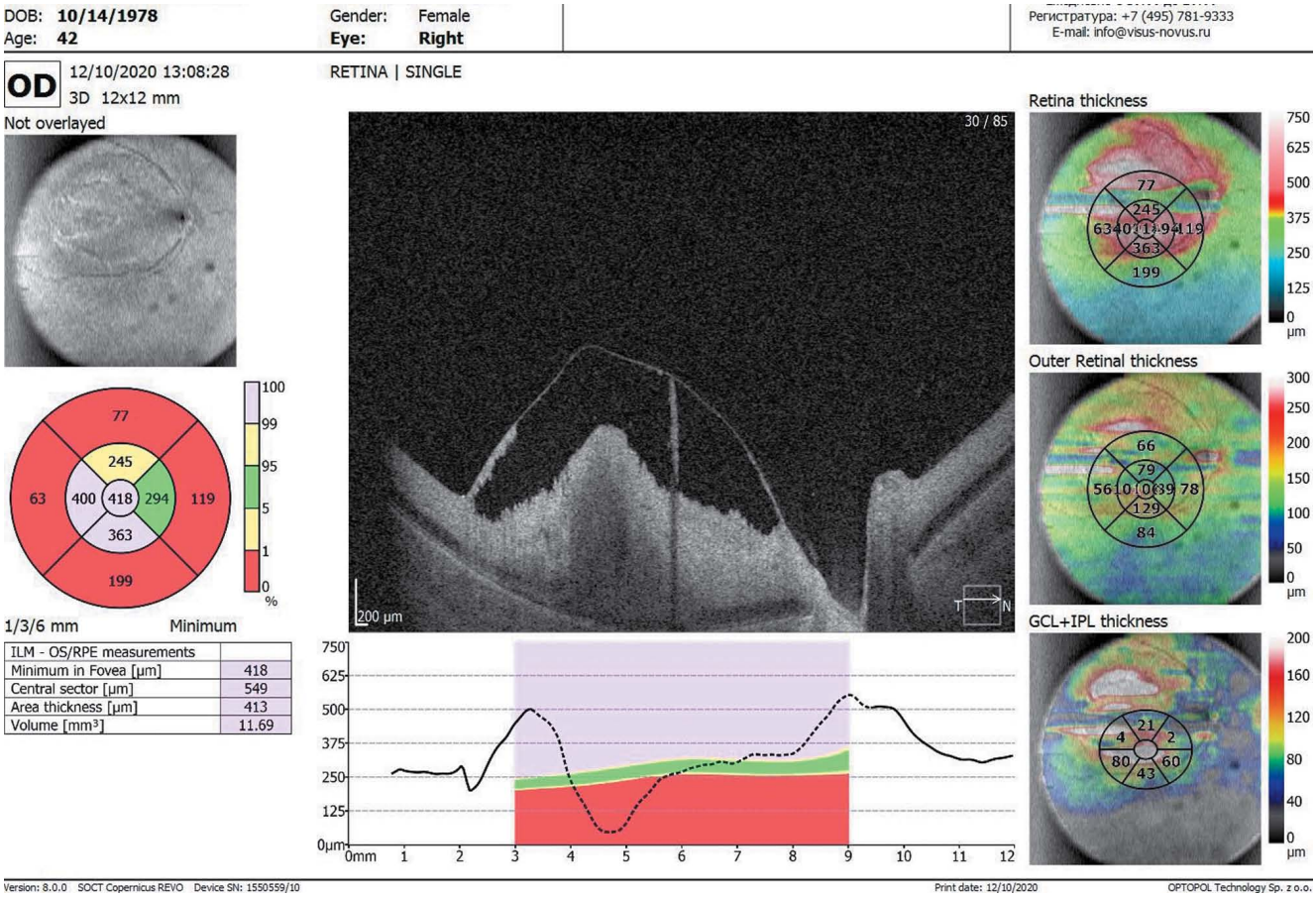


Рис. 4. Оптическая когерентная томограмма через 10 дней после окклюзии центральной артерии сетчатки, возникшей вследствие косметологического воздействия в периорбитальной зоне

Fig. 4. Optical coherence tomogram 10 days after the the central retinal artery occlusion, which arose as a result of cosmetological effects in the periorbital zone

сосудорасширяющих средств (сублингвально, внутримышечно и/или внутривенно), диуретиков, антикоагулянтов, фибринолитиков и инстилляции препаратов, снижающих внутриглазное давление (ВГД). Снижение ВГД приводит к повышению перфузионного давления, а это, в свою очередь, способствует улучшению микроциркуляции и выбросу биологически активных веществ, стимулирующих фибринолиз [3]. Возможность восстановления зрительных функций напрямую зависит от времени обращения к врачу и начала лечебных мероприятий, которые эффективны в случае, если начаты не позднее 40–60 минут от момента возникновения окклюзии. По данным литературы, даже в случае незамедлительного обращения за медицинской помощью благоприятный прогноз, к сожалению, не гарантирован. Эффективность терапии колеблется от 6 до 49 %, при этом средний показатель улучшения зрения составляет 15–21 %. В половине случаев острота зрения снижается до счета пальцев у лица, а в 10 % развивается полная слепота [22, 23]. Именно поэтому перед проведением вмешательства с введением филлеров необходимо информировать врачей и пациентов о риске возникновения осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для снижения риска развития осложнений после применения инъекций дермальных филлеров специалистам, проводящим подобные процедуры, необходимо пройти специальное обучение, направленное на изучение анатомических особенностей кровоснабжения лицевой, периорбитальной зоны и глазного яблока. Кроме того, необходимо уделять пристальное внимание знаниям в области особенностей механизмов старения тканей и желез в этой зоне, в частности обусловленных гормональными изменениями, что должно определять индивидуальный подход к каждому пациенту. Отдельное место при подготовке специалистов, практикующих инъекции филлеров, должна занимать информированность о возможности развития связанных с подобными процедурами осложнений для их предотвращения и своевременного оказания неотложной медицинской помощи.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Трубилин В.Н. — научное редактирование;
Полунина Е.Г. — написание текста;
Куренков В.В. — научное редактирование;
Яцун А.С. — написание текста;
Чиненова К.В. — подготовка научного и клинического материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dattilo M., Newman N. J., Biousse V. Acute retinal arterial ischemia. *Annals of Eye Science.* 2018 Jun;3:28. DOI: 10.21037/aes.2018.05.04
2. Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Kimura A., Sanon A. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time *Exp Eye Res.* 2004 Mar;78(3):723–736. DOI: 10.1016/s0014-4835(03)00214-8
3. Астахов Ю.С. *Сосудистые заболевания сетчатки.* В кн.: Офтальмология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Astakhov Yu.S. *Vascular diseases of the retina.* In the book: Ophthalmology: a national guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (In Russ.)].
4. Маркова Е.Ю., Кулькова А.Г., Ерашов М.А. Окклюзия центральной артерии сетчатки у девочки 9 лет. Клинический случай. *Офтальмология.* 2013;10(4):62–66. [Markova E.Yu., Erashov M.A., Kulkova A.G. Central retinal artery occlusion in the 9 years old girl (Clinical case report). Офтальмология Ophthalmology in Russia=*Oftal'mologiya.* 2013;10(4):62–66 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2013-4-62-66
5. 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
6. 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
7. Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Анджелова Д.В., Куренков В.В., Капкова С.Г., Чиненова К.В. Заболевания глазной поверхности, связанные с татуажем век и наращиванием ресниц. Клинические примеры. *Офтальмология.* 2019;16(3):386–392. [Trubilin V.N., Polunina E.G., Andzhelova D.V., Kapkova S.G., Kurenkov V.V., Chinenova K.V. Diseases of the Ocular Surface Associated with Eyelid Makeup and Eyelash Extensions. Clinical Examples. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2019;16(3):386–392 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-3-386-392
8. Multiple embolisms in the fundus of an eye after an injection in the scalp. *von BAHR Acta Ophthalmol (Copenh).* 1963;41(1):85–91. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1963.tb02425.x
9. Thomas E.L., Laborde R.P. Retinal and choroidal vascular occlusion following intralesional corticosteroid injection of a chalazion. *Ophthalmology,* 01 Mar 1986;93(3):405–407. DOI: 10.1016/s0161-6420(86)33728-x
10. Lazzeri D., Agostini T., Figus M., Nardi M., Pantaloni M., Lazzeri S. Blindness following cosmetic injections of the face last. *Reconstr Surg.* 2012 Apr;129(4):995–1012. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182442363
11. Turkmani M.G., De Boulle K., PHllipp-Dormston W.G. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic adid dermal filler following. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019 Apr 29;12:277–283. DOI: 10.2147/CCID.S198081
12. Munavalli G.G., Guthridge R., Knutsen-Larson S., Brodsky A., Matthew E., Landau M. COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment. *Arch Dermatol Res.* 2021 Feb 9:1–15. DOI: 10.1007/s00403-021-02190-6
13. Rowland-Warmann M.J. Hypersensitivity reaction to Hyaluronic Acid Dermal filler following novel Coronavirus infection — a case report. *J Cosmet Dermatol.* 2021 May;20(5):1557–1562. DOI: 10.1111/jocd.14074
14. Hayreh S.S. Orbital vascular anatomy. *Eye.* 2006;20:1130–1144. DOI: 10.1038/sj.eye.6702377
15. Agorgianitis L. , Panagouli E. , Tsakotos G. , Tsoucalas G. , Filippou D. The Supratrochlear Artery Revisited: An Anatomic Review in Favor of Modern Cosmetic Applications in the Area. *Cureus.* 2020 Feb 29;12(2):e7141. DOI: 10.7759/cureus.7141
16. Cho H.H., Ma D.J., Kim M.S., Cho I.H. Concurrent ophthalmic artery occlusion and optic nerve infarction after cosmetic facial filler. *Indian J Ophthalmol.* 2020 Nov;68(11):2512–2514. DOI: 10.4103/ijo.IJO_294_20
17. Ko-Eun Lee , Gye-Jung Kim , Ho-Seok Sa. The clinical spectrum of periorbital vascular complications after facial injection. *JCD.* 21 February 2021;20(5):1532–1540. DOI: 10.1111/jocd.14019
18. Carruthers J.D., Fagien S., Rohrich R.J. Blindness caused by cosmetic filler injection: a review of cause and therapy. Plast Reconstr Surg. 2014;134:1197–201. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000754
19. Xin Li, Le Du, Jian-Jian Lu A Novel Hypothesis of Visual Loss Secondary to Cosmetic Facial Filler Injection. *Ann Plast Surg.* 2015 Sep;75(3):258–260. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000572
20. Park S.W., Woo S.J., Park K.H. Iatrogenic retinal artery occlusion caused by cosmetic facial filler injections. Am J Ophthalmol. 2012;154:653–662.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.04.019
21. Karam E.Z., Gan A., Muci Mendoza R., Martinez E., Perez E. Visual Loss after Platelet-rich Plasma Injection into the Face. *Neuroophthalmology.* 2020 Mar 26;44(6):371–378. DOI: 10.1080/01658107.2020.1740936
22. Chronopoulos A., Schutz J.S. Central retinal artery occlusion-A new, provisional treatment approach. *Surv Ophthalmol.* 2019 Jul-Aug;64(4):443–451. DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.01.011
23. Youn T.S., Lavin P., Patrylo M., Schindler J., Kirshner H., Greer D.M., Schrag M. Current treatment of central retinal artery occlusion: a national survey. *J Neurol.* 2018 Feb;265(2):330–335. DOI: 10.1007/s00415-017-8702-x. Epub 2017 Dec 13.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Академия постдипломного образования ФБГУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Полунина Елизавета Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи 15, Москва, 123098, 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

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

Офтальмологическая клиника доктора Куренкова
Яцун Анастасия Сергеевна
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

ABOUT THE AUTHORS

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

Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia
Polunina Elizabet G.
MD, Professor
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, 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

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

Ophthalmology Clinic of Dr. Kurenkov
Yatsun Anastasiya S.
ophthalmologist
Rublevskoe highway, 48, Moscow, 121609, Russian Federation

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

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-591-600

поступила 13.08.2020
was received 13.08.2020

Рецидивирующий кератоконус. Клинический случай







М.Е. Коновалов[1] К.В. Бурдель[1] М.Л. Зенина[1] А.Б. Резникова[1] М.М. Коновалова[2]

[1] ООО «Офтальмологический центр Коновалова»
ул. 3-я Тверская-Ямская, 56/6, Москва, 125047, Российская Федерация

[2] ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»
2-й Боткинский проезд, 5, корп. 22, Москва, 125284, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):591–600**

Цель: представить клинический случай рецидивирующего кератоконуса из нашей практики. В клинику обратилась пациентка с жалобой на снижение остроты зрения правого глаза. Был проведен ряд стандартных инструментальных обследований и Шеймпфлюг-кератотопография, диагностирован астигматизм правого глаза. Аналогичное обследование было проведено в динамике. По результатам сканирующей Шеймпфлюг-кератотопографии были поставлен диагноз «кератоконус» (forme fruste). При осмотре через 1 год отсутствовали жалобы на снижение остроты зрения и данные инструментальных обследований, свидетельствующие о кератоконусе. Пациентка обратилась через 3,5 года с жалобами на вновь снизившуюся остроту зрения правого глаза. При проведении инструментальных обследований и кератотопографии получены данные, указывающие на наличие заднего кератоконуса. Через 1 год состоялся контрольный осмотр, жалобы отсутствовали. Данные инструментальных исследований идентичны предыдущему визиту, при кератотопографии выявлено снижение задней элевации. **Обсуждение и вывод.** Выявлено, что пациентка постоянно принимала препарат гидроксимочевины на фоне системного заболевания вплоть до 3-го визита, на момент 4-го визита 1 год не принимала. В литературе есть публикации о влиянии данного типа препаратов на коллаген дермы кожи, тип которого соответствует коллагену роговицы. Мы предполагаем, что лекарственные препараты могут оказывать влияние на биомеханические свойства роговицы, что требует дальнейшего глубокого изучения.

Ключевые слова: кератоконус, задний кератоконус, роговица, гидроксимочевина

Для цитирования: Коновалов М.Е., Бурдель К.В., Зенина М.Л., Резникова А.Б., Коновалова М.М. Рецидивирующий кератоконус. Клинический случай. *Офтальмология.* 2021;18(3):591–600. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-591-600

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Recurrent Keratoconus. Clinical Case

M.E. Konovalov[1], K.V. Burdel[1], M.L. Zenina[1], A.B. Reznikova[1], M.M. Konovalova[2]

[1] Konovalov Eye Center
3 Tverskaya-Yamskaya str., 56/6, Moscow, 125047, Russian Federation

[2] S. Botkin City Clinical Hospital
2nd Botkinskiy travel, 5/22, Moscow,125284, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):591–600

Purpose: To provide a clinical case of recurrent keratoconus from our practice. **Materials and method**. A patient came to the clinic with a complaint of decreased visual acuity in the right eye. A series of standard instrumental examinations and Scheimpflug keratotopography were performed, and astigmatism of the right eye was diagnosed. Similar examinations were carried out during the patient's attendance at follow-up examinations. **Results.** Based on the results of scanning Scheimpflug keratotopography, the diagnosis of keratoconus (forme fruste) was made. On examination after 1 year, there were no complaints of decreased visual acuity and data from the same instrumental examinations indicating keratoconus. After this examination, the patient came 3.5 years later with complaints of a new decreased visual acuity in the right eye. During instrumental examinations and keratopography, data were obtained indicating the presence of posterior keratoconus. After 1 year, a follow-up examination took place without complaints. The data of instrumental studies are identical to the previous visit; keratotopography revealed a decrease in posterior elevation. **Discussion and conclusion.** It was revealed that the patient was constantly taking the hydroxyurea drug against the background of systemic disease up to the 3rd visit, at the time of the 4th visit she had not taken it for 1 year. There are publications in the literature on the effect of this type of drugs on the collagen of the dermis of the skin, the type of which corresponds to the collagen of the cornea. We hypothesize that drugs may have an effect on the biomechanical properties of the cornea, which requires further in-depth study.

Keywords: keratoconus, posterior keratoconus, cornea

For citation: Konovalov M.E., Burdel K.V., Zenina M.L, Reznikova A.B., Konovalova M.M. Recurrent Keratoconus. Clinical Case. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):591–600. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-591-600

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кератоконус — хроническое не воспалительное дегенеративное прогрессирующие заболевание, характеризующееся постепенным истончением, растяжением и развитием эктазии роговицы с развитием неправильного астигматизма и постепенным снижением остроты зрения [1, 2]. По данным литературы, клиническое течение кератоконуса характеризуется стадийностью развития и достигает терминальной стадии в среднем за период 5 лет [1, 3, 4]. Однако течение кератоконуса в каждом индивидуальном случае имеет свои особенности.

В настоящее время существуют различные классификации кератоконуса, основывающиеся на определенных параметрах и характеризующие стадийность заболевания. Наиболее распространенной является классификация М. Амслера 1961 года, в которой выделено 4 стадии заболевания и представлены рекомендации по лечению и реабилитации кератоконуса в зависимости от стадии [5]. Позже данная классификация была дополнена и расширена З.Д. Титаренко, в этой классификации было выделено уже 5 стадий на основании данных различных исследований (острота зрения, офтальмометрия, рефрактометрия, биомикроскопия и глубина передней камеры). Известна хирургическая классификация С.Б. Измайловой, описывающая 5 стадий кератоконуса и тактику лечения каждой из них[1].

[1] Измайлова С.Б. Медико-технологическая система хирургического лечения прогрессирующих кератэктазий различного генеза: дис. … д-ра мед. наук. М., 2014.

В последнее время частота выявляемости кератоконуса существенно увеличилась. Данный факт связан с технологическим развитием диагностического оборудования, используемого в первую очередь в рефракционной хирургии. Одним из современных диагностических приборов является сканирующий кератотопограф, основанный на принципе Шеймпфлюг-камеры. С его помощью можно получать детальную топографическую карту не только передней, но и задней поверхности роговицы, что позволяет выявить кератоконус на ранней стадии, а также диагностировать задний кератоконус даже в случае его субклинического течения [3, 4, 6].

По литературным данным, задний кератоконус не склонен к прогрессированию и может не проявляться в течение длительного периода. Однако существует и острый задний кератоконус, или симптом Батлера, при котором роговица резко истончается вследствие увеличения кривизны ее задней поверхности. Встречается данное состояние чаще всего у женщин и преимущественно на одном глазу. Однако в доступной литературе мы не нашли описания и документального подтверждения случая самопроизвольно разрешившегося или рецидивирующего кератоконуса.

Цель: предоставить клинический случай рецидивирующего кератоконуса из нашей практики.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М., 59 лет, обратилась с жалобами на резкое снижение зрения правого глаза, возникшее 2 недели назад.

Было проведено стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, биометрию, авторефрактометрию и офтальмометрию, пневмотонометрию, бесконтактную биометрию глазного яблока, пахиметрию и определение плотности эндотелиальных клеток роговицы.

При биомикроскопии определялись прозрачные среды, роговица без патологических изменений. При офтальмоскопии — глазное дно без патологии.

Пациентке было рекомендовано проведение обследования с использованием анализатора переднего отрезка глазного яблока Allegro Oculyzer/WaveLight.

По итогам данного визита было рекомендовано использование оптической коррекции для правого глаза.

В силу личных обстоятельств пациентки следующий осмотр был проведен лишь через 1 год. При этом выяснилось, что оптической коррекцией в течение этого года пациентка не пользовалась, однако некорригированная острота зрения правого глаза субъективно улучшилась и стала равна остроте зрения левого глаза.

Пациентке повторно был проведен стандартный набор исследований: визометрия, авторефрактометрия и комплексное кератотопографическое обследование.

После этого пациентка вновь обратилась в Центр через 3,5 года. Причиной обращения вновь стало снижение остроты зрения правого глаза; со слов пациентки, при обращении с данной жалобой в клинику за рубежом ей была подобрана очковая коррекция с цилиндрическим компонентом, которая через 3 месяца перестала ее устраивать. Пациентке повторно был проведен стандартный набор исследований: визометрия, авторефрактометрия и комплексное кератотопографическое обследование.

После данного случая пациентка явилась на плановый контроль через 1 год после последнего визита. Активных жалоб не предъявляла. Пациентке вновь был проведен весь комплекс исследований, включая обследование на Шеймпфлюг-кератотопографе.

Результаты инструментального обследования пациентки при первом визите.

Острота зрения:

OD: 0,5 sph +2,0 cyl –2,25 ax 5 = 1,0

OS: 1,0 sph +0,5 = 1,2

Авторефрактометрия:

OD: sph +2,12 cyl –2,37 ax 5

OS: sph +0,75 cyl –0,25 ax 115

ПЭК: OD: 2425; OS: 2580.

Пневмотонометрия 13/16 мм рт. ст.

Данные биометрии представлены в таблице.

На снимках, полученных при обследовании с помощью Oculyzer, была обнаружена задняя эктазия роговицы на обоих глазах до +22 мкм на OD и +26 мкм на OS. Был выявлен роговичный астигматизм правого глаза величиной 3 дптр. При этом толщина роговицы была нормальной (569 мкм) на обоих глазах. Результаты были обработаны с применением программы Belin — Ambrósio enhanced ectasia, предназначенной для раннего обнаружения кератоконуса. На обоих глазах индексы были маркированы желтым цветом, что говорило об отклонении показателей от нормальных значений (рис. 1). Анализ рефракционной карты показал высокую вероятность кератоконуса на правом глазу.

Таблица. Сводные данные биометрии пациента

Table. Summary table of patient biometrics

Биометрия / Biometry	1-й визит / 1st visit	2-й визит / 2nd visit	3-й визит / 3rd visit
Axial length	22,62 mm	22,62 mm	22,62 mm
Cornea thickness	568 nm	569 nm	573 nm
Aqueous depth	2,70 mm	2,71 mm	2,72 mm
Flat meridian	43,25 D	44,90 D	45,00 D
Steep meridian	47,12 D	45,90 D	45,70 D
Astigmatism	3,87 D	1,00 D	0,70 D

Таким образом, в пользу наличия кератоконуса OD говорила совокупность следующих данных:

- анамнез: внезапно возникшее снижение остроты зрения правого глаза;
- объективные данные: изменение рефракции и появление астигматизма величиной 3 диоптрии на одном глазу;
- результаты обследования с помощью Allegro Oculyzer/WaveLight.

Был поставлен диагноз: кератоконус (forme fruste) правого глаза, подозрение на кератоконус левого глаза. Было рекомендовано ношение контактной линзы на правом глазу для улучшения остроты зрения и динамическое наблюдение.

При повторном визите были получены следующие результаты обследований:

Острота зрения:

OD: 1,0 б/к

OS: 1,0 б/к

Авторефрактометрия:

OD: sph +0,62 cyl –0,25 ax 18

OS: sph +0,62 cyl –0,37 ax 139

Данные биометрии представлены в таблице.

При биомикроскопии: среды прозрачны, роговица без патологических изменений.

Был произведен сравнительный анализ снимков, полученных в ходе двух визитов с разницей в один год (Allegro Oculyzer/WaveLight) правого глаза: значимой динамики изменений задней элевации не обнаружено (рис. 2), отмечено уменьшение передней элевации с +25 до +9 мкм (рис. 3), уменьшение величины астигматизма с 3,87 до 1 дптр при сохранении нормальной толщины роговицы (569 мкм). При обработке данных по программе Belin — Ambrósio enhanced ectasia было выявлено, что индексы на данный момент укладываются в рамки нормальных значений (рис. 4). При сравнительном анализе топографических карт сагиттальной кривизны, дающих цветокодированную карту роговицы с различными оттенками, соответствующими оптической силе

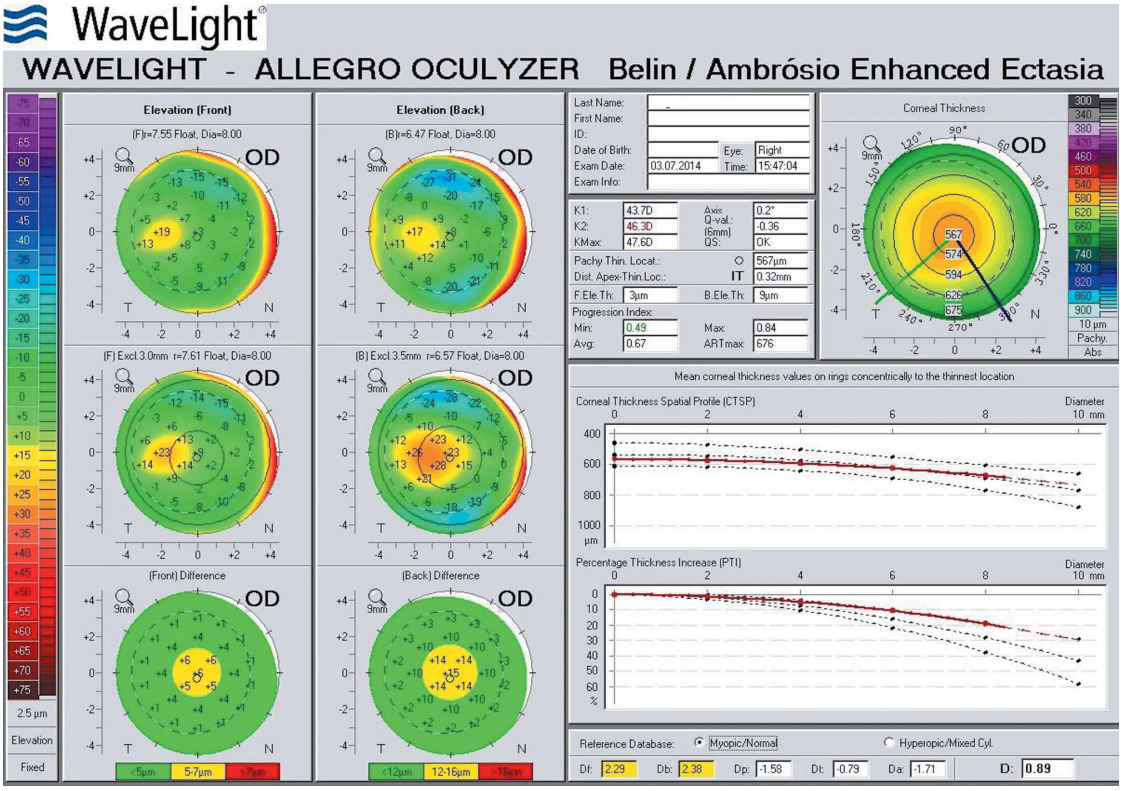


Рис. 1. Данные Шеймпфлюг-кератотопографии при 1-м визите. Анализ Belin — Ambrósio enhanced ectasia

Fig. 1. Scheimpflug-keratotopography data at 1st visit. Belin — Ambrósio enhanced ectasia analysis

в данной точке [3], выявлены изменения, свидетельствующие о выравнивании передней поверхности роговицы (зоны с большей оптической силой уплостились, с меньшей — увеличили кривизну) (рис. 5). Таким образом, кривизна роговицы пациентки вернулась к нормальным показателям.

Мы предположили, что причиной данных изменений могут являться колебания уровня ВГД, однако после проведения дополнительных исследований (ОСТ зрительного нерва, динамическая тонометрия) это предположение не подтвердилось.

Результаты обследования пациентки М. при явке через 3,5 года с жалобами на повторное ухудшение зрения:

Острота зрения:

OD: 0,7 sph +0,75 = 1,2

OS: 0,8 sph +1,0 = 1,2

Авторефрактометрия:

OD: sph +1,25 cyl –0,25 ax 18

OS: sph +1,25 cyl –0,50 ax 130

Данные биометрии предоставлены в таблице.

При биомикроскопии — среды прозрачны, роговица без патологических изменений.

При сравнительном анализе снимков, полученных на аппарате Allegro Oculyzer/WaveLight, не было обнаружено существенных изменений значений передней и задней эктазии (рис. 6, 7). Астигматизм на правом глазу даже незначительно уменьшился и составил 0,7 D. При этом толщина роговицы также оставалась нормальной (573 мкм) на правом глазу. При обработке результатов по программе Belin — Ambrósio enhanced ectasia было обнаружено, что индексы на правом глазу стали красного цвета (рис. 8), что указывало на наличие задней эктазии роговицы. На сравнительной карте сагиттальной кривизны передней поверхности изменений не обнаружено (рис. 9). Таким образом, можно было наблюдать у пациентки продолжающееся волнообразное течение кератоконуса.

При 4-м плановом визите результаты инструментальных исследований не отличались от предыдущих. На снимках, полученных на аппарате Allegro Oculyzer/WaveLight, также не выявлено значимых изменений (рис. 10) Отличия наблюдались лишь при анализе топографических карт при помощи алгоритма Belin — Ambrósio enhanced ectasia: уменьшилось значение эктазии задней поверхности роговицы и стало входить в «желтую» зону (рис. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе последнего визита было выяснено, что пациентка до 3-го визита включительно принимала цитостатический препарат на основе гидроксимочевины для лечения хронического миелолейкоза. После третьего визита и по настоящий момент прием этого препарата она прекратила. Гидроксимочевина — гидроксилированное производное мочевины, которое с 1960 года

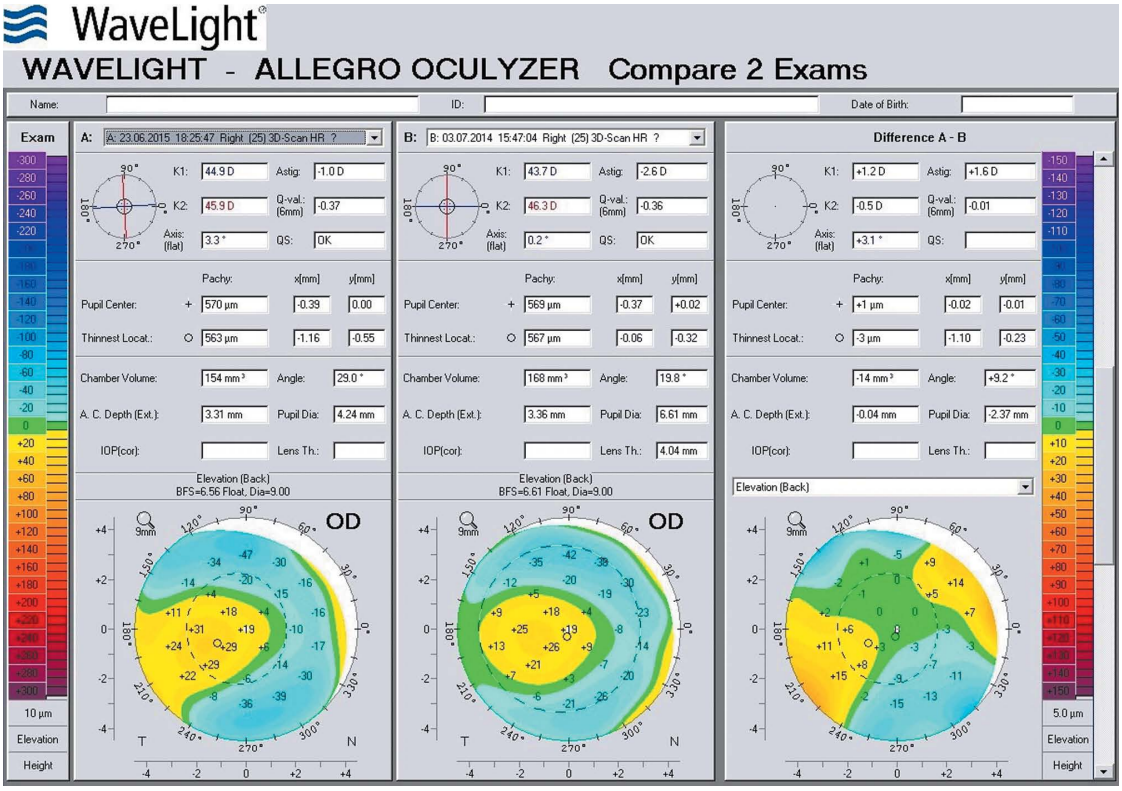


Рис. 2. Сравнение задней элевации при 1-м и 2-м визите. Шеймпфлюг-кератотопография

Fig. 2. Comparison of back elevation at 1st and 2nd visits. Scheimpflug-keratotopography

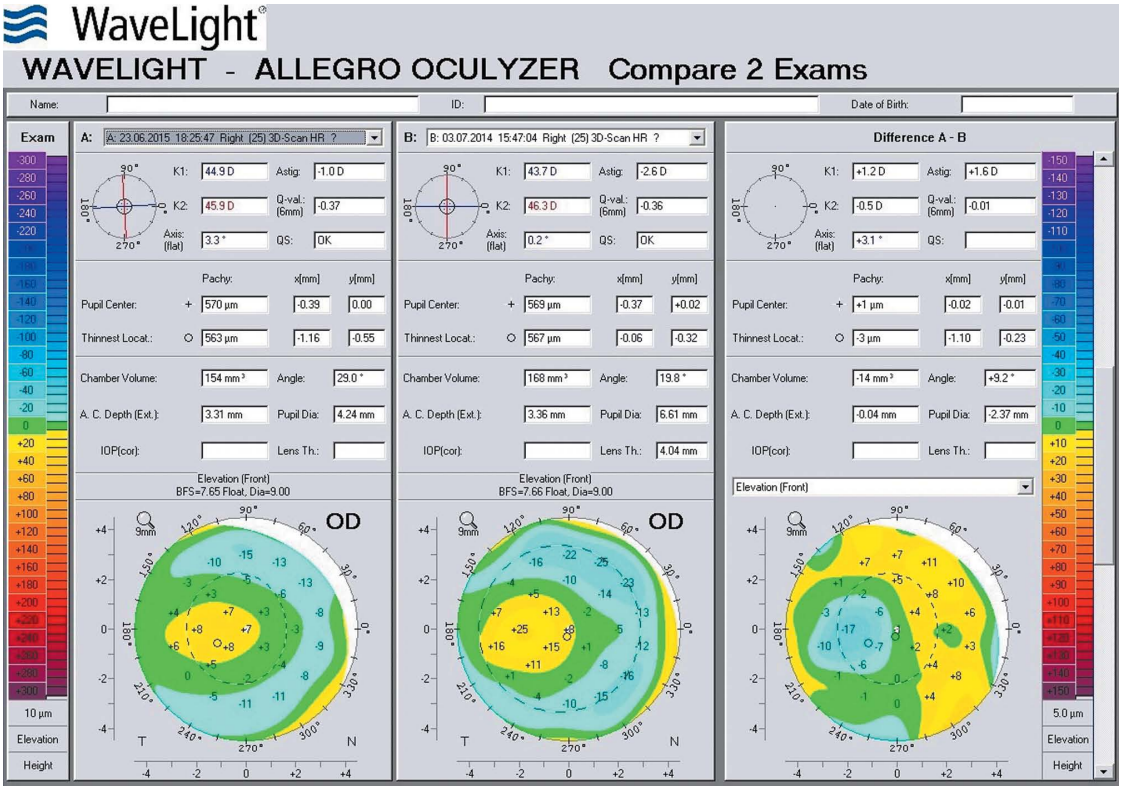


Рис. 3. Сравнение передней элевации при 1-м и 2-м визите. Шеймпфлюг-кератотопография

Fig. 3. Comparison of front elevation at 1st and 2nd visits. Scheimpflug-keratotopography

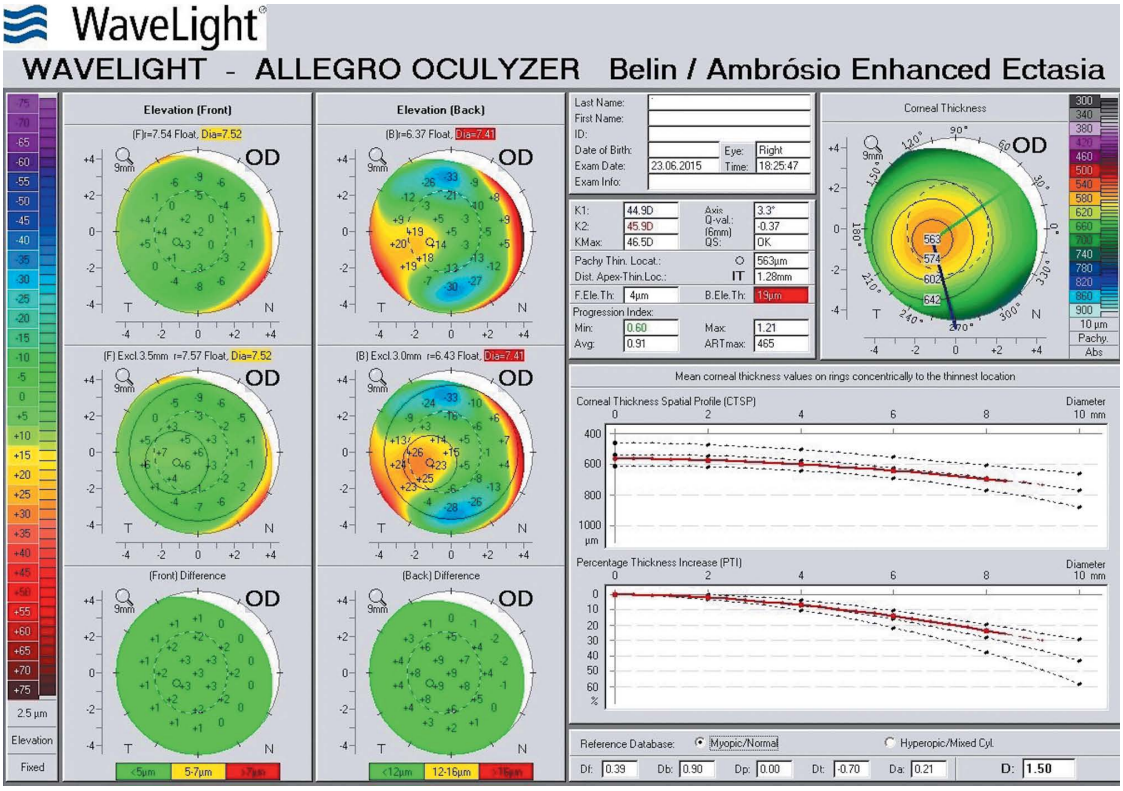


Рис. 4. Данные Шеймпфлюг-кератотопографии при 2-м визите. Анализ Belin — Ambrósio enhanced ectasia

Fig. 4. Scheimpflug-keratotopography data at 2nd visit. Belin — Ambrósio enhanced ectasia analysis

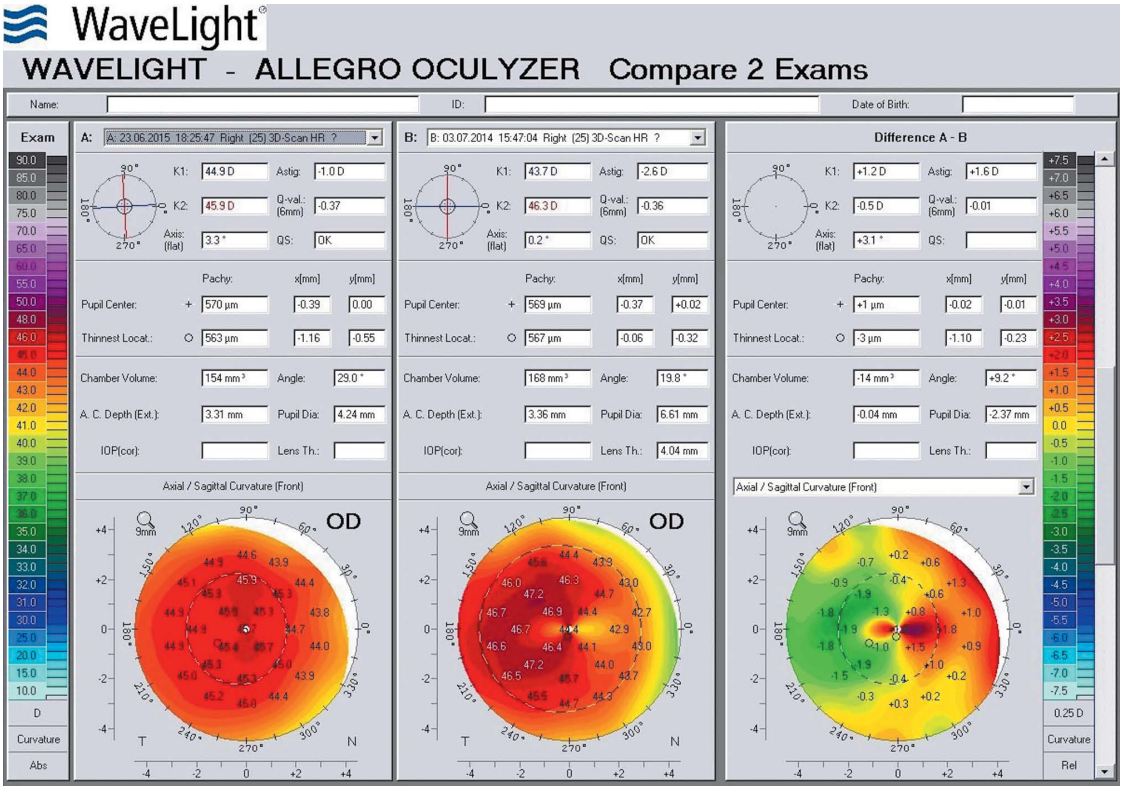


Рис. 5. Сравнение тангенциальной кривизны передней поверхности роговицы 2-го и 1-го визита. Шеймпфлюг-кератотопография

Fig. 5. Comparison of the axial/sagittal tangential curvature of the anterior surface of the cornea of 2nd and 1st visits. Scheimpflug-keratotopography

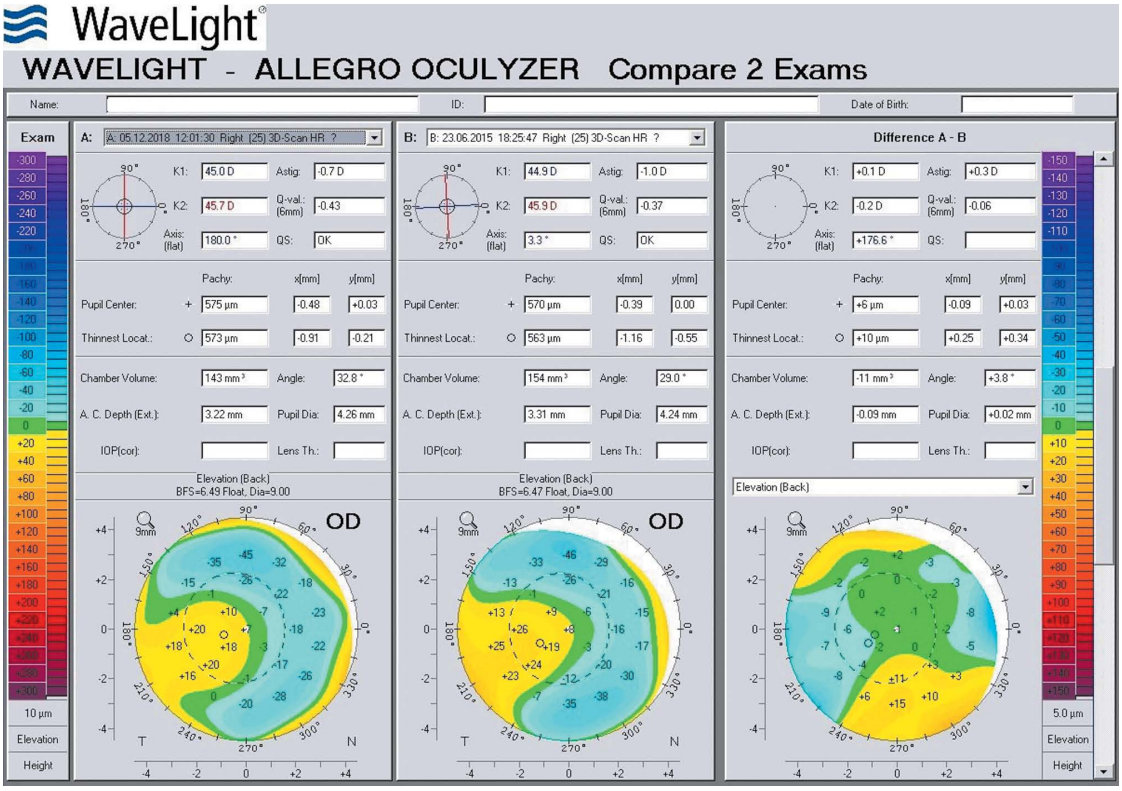


Рис. 6. Сравнение задней элевации при 2-м и 3-м визите. Шеймпфлюг-кератотопография

Fig. 6. Comparison of back elevation at 2nd and 3rd visits. Scheimpflug-keratotopography

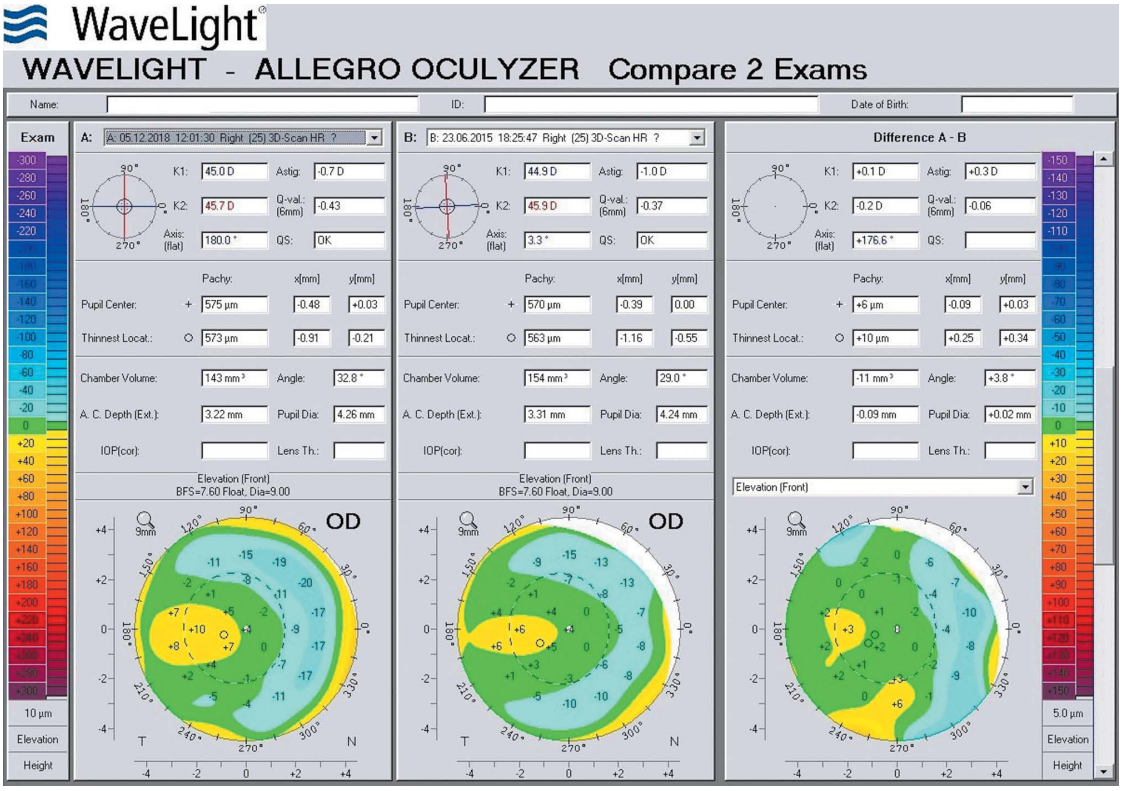


Рис. 7. Сравнение передней элевации при 2-м и 3-м визите. Шеймпфлюг-кератотопография

Fig. 7. Comparison of front elevation at 2nd and 3rd visits. Scheimpflug-keratotopography

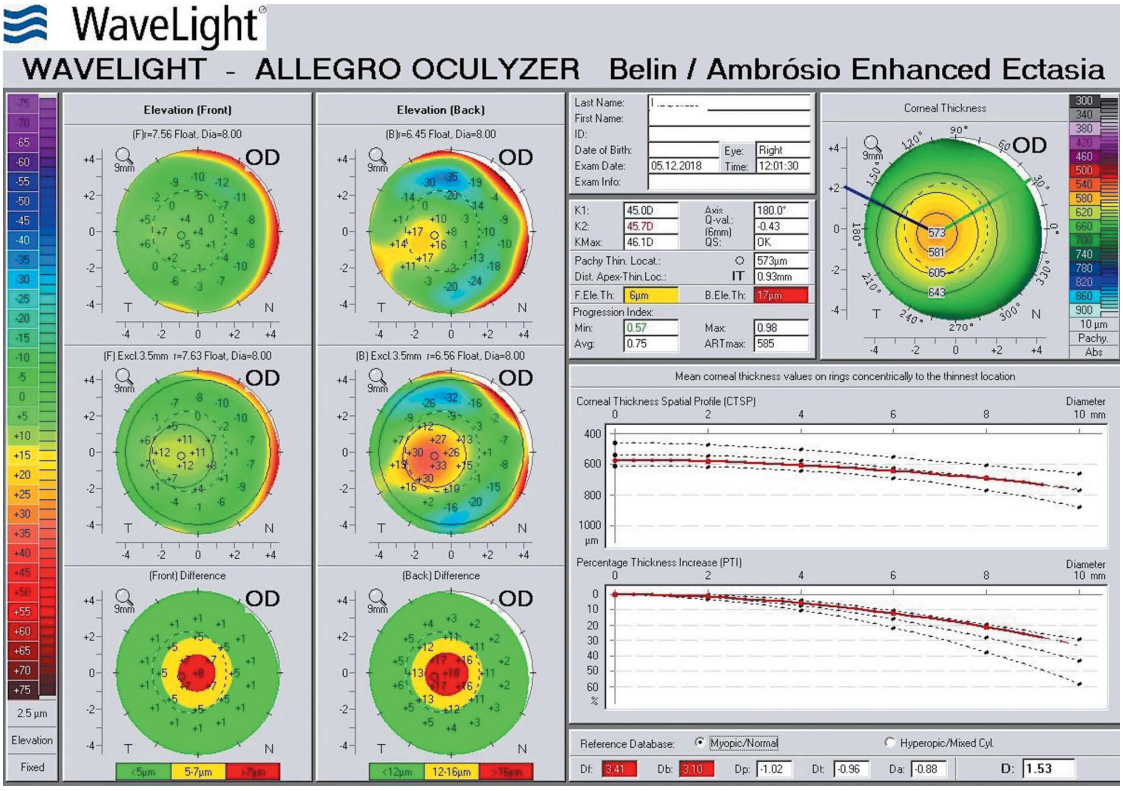


Рис. 8. Данные Шеймпфлюг-кератотопографии при 3-м визите. Анализ Belin — Ambrósio enhanced ectasia

Fig. 8. Scheimpflug-keratotopography data at 3rd visit. Belin — Ambrósio enhanced ectasia analysis

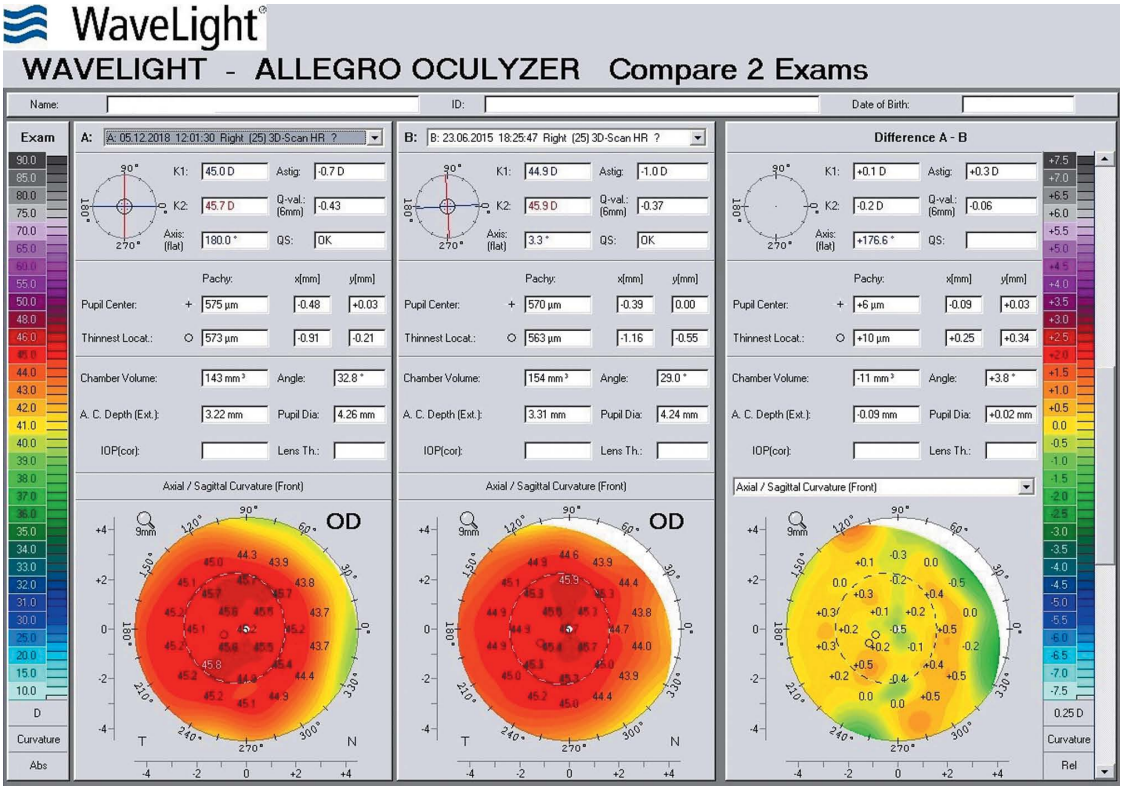


Рис. 9. Сравнение тангенциальной кривизны передней поверхности роговицы 3-го и 2-го визитов. Шеймпфлюг-кератотопография

Fig. 9. Comparison of the axial/sagittal tangential curvature of the anterior surface of the cornea of 3rd and 2nd visits. Scheimpflug-keratotopography

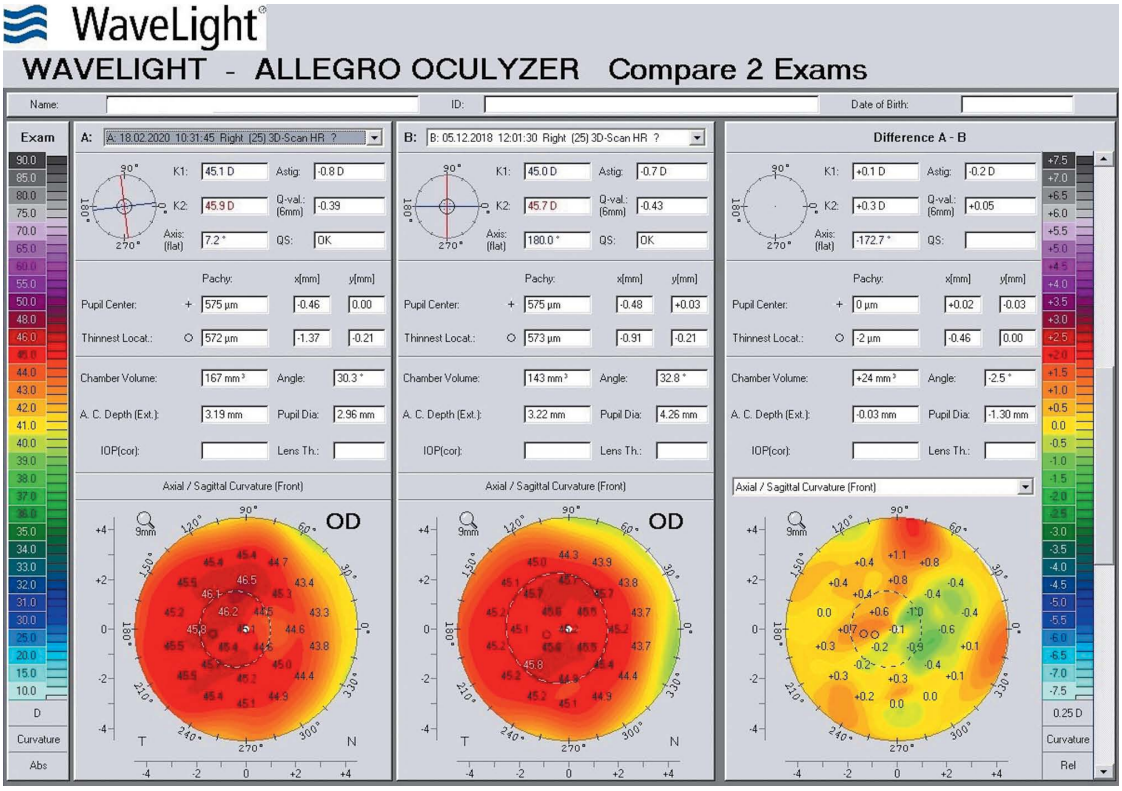


Рис. 10. Сравнение тангенциальной кривизны передней поверхности роговицы при 4-м и 3-м визите. Шеймпфлюг-кератотопография

Fig. 10. Comparison of the axial/sagittal tangential curvature of the anterior surface of the cornea of 4th and 3rd visits. Scheimpflug-keratotopography

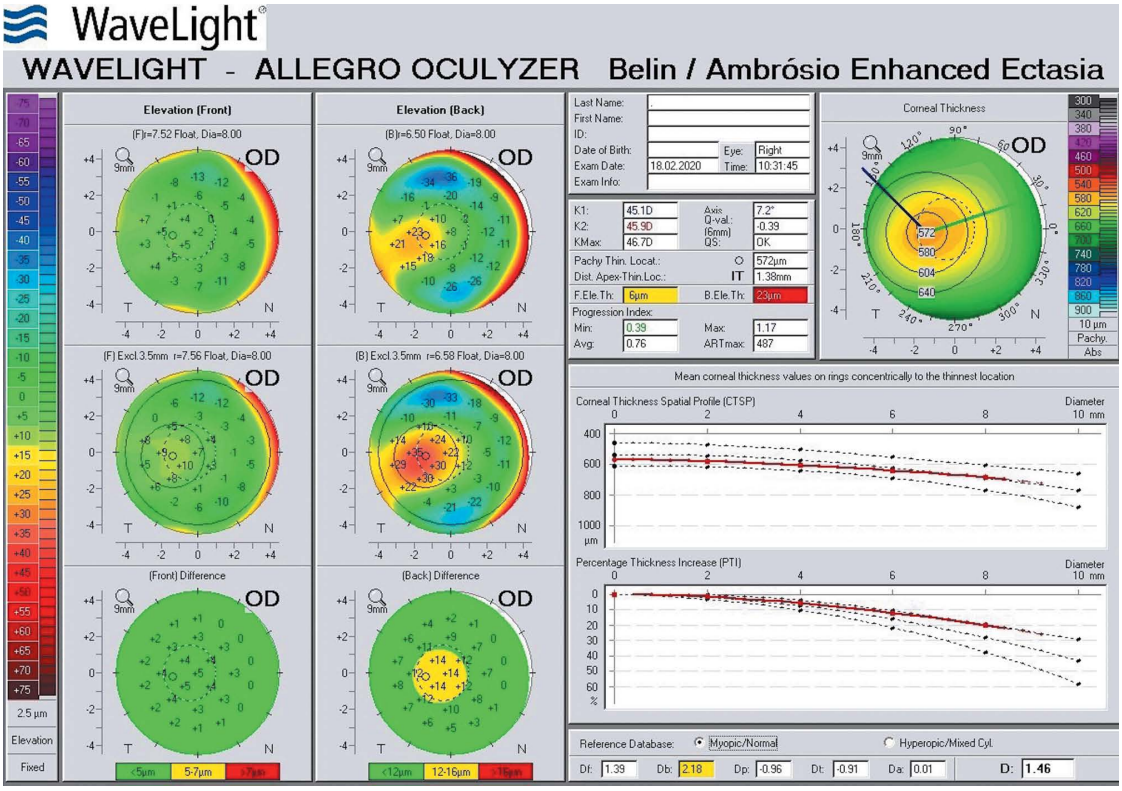


Рис. 11. Данные Шеймпфлюг-кератотопографии при 4-м визите. Анализ Belin — Ambrósio enhanced ectasia

Fig. 11. Scheimpflug-keratotopography data at 4 th visit. Belin — Ambrósio enhanced ectasia analysis

признано эффективным средством лечения рака. Это вещество является ингибитором синтеза клеточной ДНК и способствует гибели клеток в S-фазе клеточного цикла путем ингибирования фермента рибонуклеотидредуктазы. В литературе описаны случаи возникновения язв кожи на фоне лечения данным препаратом [7, 8], а также один случай возникновения склероподобного синдрома [9]. При проведении гистологического исследования биоптатов кожи при склероподобном синдроме обнаружено изменение структуры коллагена в дерме. Вещество роговицы в основном образует коллаген I типа, переднюю и заднюю пограничные мембраны — коллаген IV типа. Такие же типы коллагена составляют дерму кожи. Мы предполагаем, что деструктивное влияние гидроксимочевины на коллаген роговицы может быть схоже с патологическими изменениями в дерме кожи. В литературе описан случай лимбальной недостаточности на фоне приема цитостатических препаратов [10], однако нам не удалось найти данные об их влиянии на коллаген роговицы.

ВЫВОД

Волнообразное течение кератоконуса у больной М. весьма необычно. Предположительно причина данного феномена заключается в наличии определенных, неизвестных до настоящего времени биомеханических свойств роговицы и их связи с определенными группами фармакологических препаратов, что, несомненно, требует дальнейшего углубленного изучения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Коновалов М.Е. — научное редактирование, организация исследования;
Зенина М.Л. — научное редактирование, организация исследования, анализ полученных данных;
Бурдель К.В. — написание текста, сбор данных, анализ полученных данных;
Резникова А.Б. — научное редактирование;
Коновалова М.М. — написание текста, техническое редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENSES

1. Егорова Г.Б., Рогова А.Я. Кератоконус. Методы диагностики и мониторинга. *Вестник офтальмологии*. 2013;1:61–66 [Egorova G.B., Rogova A.Ya. Keratoconus. Diagnostic and monitoring methods. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii* 2013;1:61–66 (In Russ.)].
2. Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Мерзлов Д.Е., Пронкина С.А., Поручикова Е.П., Семыкин А.Ю. Отдаленные результаты использования различных технологий УФ-кросслинкинга у пациентов с прогрессирующим кератоконусом. *Офтальмохирургия*. 2015;4:42–49. [Malyugin B.E., Izmailova S.B., Merzlov D.E., Pronkina S.A., Poruchikova E.P., Semykin A.Yu. Long-term results of using various UV cross-linking technologies in patients with progressive keratoconus. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftal'mokhirurgiya*. 2015;4:42–49 (In Russ.)].
3. Аветисов С.Э., Першин К.Б., Пашинова Н.Ф. Диагностика кератоконуса. *Глаз*. 1999;1:12–15. [Avetisov S.E., Pershin K.B., Pashinova N.F. Diagnostika keratokonusa. Glaz. 1999;1;12–15 (In Russ.)].
4. Слонимский А.Ю. Тактика ведения больных при остром кератоконусе. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2004;5(2):75–77. [Slonomsky A.Yu. Tactic of conducting patients with acute keratoconus. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2004;5(2):75–77 (In Russ.)].
5. Amsler M. La notion du kératocône. *Bull. Soc. franc. ophtalmol.* 1951;64:272–275.
6. Балашевич Л.И. *Рефракционная хирургия*. СПб., 2002; С. 151–192. [Balashevich L.I. *Refractive surgery*. St. Petersburg, 2002. P. 151–192 (In Russ.)].
7. Joachim Dissemond M.D., Körber A. Hydroxyurea-induced ulcers on the leg. *CMAJ*. 2009 May 26;180(11):1132. DOI: 10.1503/cmaj.081042
8. Romanelli M., Dini V., Romanelli P. Hydroxyurea-Induced Leg Ulcers Treated With a Protease-Modulating Matrix. *Arch Dermatol*. 2007;143(10):1310–1313. DOI: 10.1001/archderm.143.10.1310
9. García-Martínez FJ. Scleroderma-like syndrome due to hydroxyurea. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2012;37(7):755–758. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2011.04326
10. Ding X. Limbal stem cell deficiency arising from systemic chemotherapy with hydroxycarbamide. *Cornea*. 2009;28(2):221. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318183a3bd

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Офтальмологический центр Коновалова
Коновалов Михаил Егорович
доктор медицинских наук, профессор, главный врач
ул. 3-я Тверская-Ямская, 56/6, Москва, 125047, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-3954-6233

Офтальмологический центр Коновалова
Бурдель Константин Владимирович
врач
ул. 3-я Тверская-Ямская, 56/6, Москва, 125047, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-4585-5339

Офтальмологический центр Коновалова
Зенина Мария Леонидовна
кандидат медицинских наук, заместитель главного врача
ул. 3-я Тверская-Ямская, 56/6, Москва, 125047, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-8705-9368

Офтальмологический центр Коновалова
Резникова Александра Борисовна
врач
ул. 3-я Тверская-Ямская, 56/6, Москва, 125047, Российская Федерация

ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»
Коновалова Мария Михайловна
кандидат медицинских наук, врач
2-й Боткинский пр-д, 5, корп. 22, Москва, 125284, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-3597-2101

ABOUT THE AUTHORS

Konovalov Eye Center
Konovalov Mikhail E.
MD, Professor, head doctor
3 Tverskaya-Yamskaya str., 56/6, Moscow, 125047, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-3954-6233

Konovalov Eye Center
Burdel Konstantin V.
Ophthalmologist
3 Tverskaya-Yamskaya str., 56/6, Moscow, 125047, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-4585-5339

Konovalov Eye Center
Zenina Maria L.
PhD, deputy head doctor
3 Tverskaya-Yamskaya str., 56/6, Moscow, 125047, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-8705-9368

Konovalov Eye Center
Reznikova Alexandra B.
ophthalmologist
3 Tverskaya-Yamskaya str., 56/6, Moscow, 125047, Russian Federation

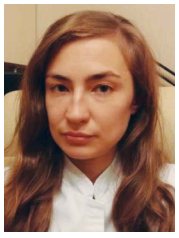
S. Botkin City Clinical Hospital
Konovalova Maria M.
PhD, ophthalmologist
2nd Botkinskiy travel, 5/22, Moscow,125284, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-3597-2101

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-601-608

поступила 26.03.20
was received 26.03.20

Интравитреальное введение ранибизумаба в лечении посттравматической хориоидальной неоваскуляризации (клинический случай)






А.Н. Куликов А.Ю. Кузнецова Н.А. Некраш Д.С. Мальцев

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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):601–608**

Представлен анализ случая применения курса фибринолитической терапии и одной интравитреальной инъекции ингибитора ангиогенеза у пациента с травматическим разрывом сосудистой оболочки, осложненным хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ). Пациент Б., 20 лет, предъявлял жалобы на отсутствие предметного зрения после полученной тупой травмы правого глаза в марте 2018 г. Острота зрения понизилась до 0,01 (ETDRS 0 знаков). При обследовании выявлены: частичный гемофтальм, разрыв сосудистой оболочки, Берлиновское помутнение сетчатки. Проведена местная фибринолитическая консервативная терапия с положительной динамикой в виде повышения остроты зрения до 0,3 (ETDRS 21 знак) и частичного разрешения гемофтальма. По данным оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТА) выявлена минимально активная ХНВ. Ввиду слабой активности патологического процесса было принято решение о динамическом наблюдении. На контрольном осмотре в августе 2018 г. выявлено увеличение активности ХНВ по данным ОКТА и флуоресцентной ангиографии (ФАГ), в связи с этим выполнено интравитреальное введение ранибизумаба (луцентиса). В дальнейшем пациент находился под динамическим наблюдением в течение одного года. Выявлена положительная динамика в виде повышения остроты зрения сначала до 0,7 (ETDRS 48 знаков) через 3 месяца после интравитреальной инъекции, а через год — до 0,9 (ETDRS 55 знаков). После лечения по данным ОКТА и ФАГ активность ХНВ не определялась. Несмотря на благоприятный результат лечения, необходимо дальнейшее наблюдение за пациентом, так как отдаленные перспективы по сохранению достигнутых высоких зрительных функций остаются неясными ввиду недостаточно большого опыта лечения пациентов с данной патологией по данным литературы.

Ключевые слова: разрыв сосудистой оболочки, посттравматическая хориоидальная неоваскуляризация, интравитреальное введение ранибизумаба, оптическая когерентная томография ангиография

Для цитирования: Куликов А.Н., Кузнецова А.Ю., Некраш Н.А., Мальцев Д.С. Интравитреальное введение ранибизумаба в лечении посттравматической хориоидальной неоваскуляризации (клинический случай). *Офтальмология.* 2021;18(3):601–608. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-601-608

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Intravitreal Ranibizumab for Treatment of Posttraumatic Choroidal Neovascularization: a Case Report

A.N. Kulikov, A.Yu. Kuznetsova, N.A. Nekrash, D.S. Maltsev
Kirov Military Medical Academy
Academika Lebedeva str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):601–608

An analysis of the case of applying a course of fibrinolytic therapy and one intravitreal injection of an angiogenesis inhibitor in a patient with traumatic rupture of the choroid complicated by choroidal neovascularization (CNV) is presented. Patient B., 20 years old, complained of a lack of objective vision after a blunt injury to his right eye in March 2018. Visual acuity decreased to 0.01 (ETDRS 0 characters). During the examination revealed: partial hemophthalmus, rupture of the choroid, Berlin retinal opacification. Local fibrinolytic conservative therapy with positive dynamics was carried out in the form of increasing visual acuity to 0.3 (ETDRS 21 characters) and partial resolution of hemophthalmus. According to optical coherence tomography angiography (OCTA), minimally active CNV was detected. Due to the weak activity of the pathological process, a decision was made on dynamic observation. A follow-up examination in August 2018 revealed an increase in CNV activity according to OCTA and fluorescence angiography (FAG), in connection with which intravitreal administration of ranibizumab (lucentis) was performed. Subsequently, the patient was under dynamic observation for one year. Positive dynamics was revealed in the form of an increase in visual acuity, first to 0.7 (ETDRS 48 characters) 3 months after intravitreal injection, and after a year — to 0.9 (ETDRS 55 characters). After treatment according to OCTA and FAG, the activity of CNV was not determined. Despite the favorable result of treatment, further monitoring of the patient is necessary, since the long-term prospects for maintaining the achieved high visual functions remain unclear due to the insufficient experience in treating patients with this pathology according to the literature.

Keywords: choroid rupture, post-traumatic choroidal neovascularization, intravitreal administration of ranibizumab, optical coherence tomography angiography

For citation: Kulikov A.N., Kuznetsova A.Yu., Nekrash N.A., Maltsev D.S. Intravitreal Ranibizumab for Treatment of Posttraumatic Choroidal Neovascularization: a Case Report. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):601–608. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-601-608

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным литературы, травма органа зрения является одной из самых распространенных причин, приводящих к выраженному и порой необратимому снижению зрительных функций, и в 70–80 % случаев приходится на трудоспособную часть населения, что является значимой медико-социальной проблемой [1–3]. Повреждения глаза при любом виде травмы часто сопровождаются поражением нескольких анатомических структур одновременно, что обусловливает тяжесть течения посттравматического периода и значительно влияет на прогноз в отношении функций травмированного органа. Около 8 % случаев контузионных травм глазного яблока сопровождаются разрывом сосудистой оболочки [2]. По данным некоторых авторов, в 11–20,3 % хориоидальный разрыв может осложняться развитием активной хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) в период от 2 месяцев до года после травмы [1–3]. При локализации разрыва сосудистой оболочки ближе 1500 мкм от центра макулы и его протяженности более 4000 мкм риск развития ХНВ значительно возрастает [1, 2], что, в свою очередь, дополнительно влияет на степень понижения остроты зрения.

В литературе описаны различные подходы к лечению посттравматической ХНВ: фотодинамическая терапия [4–6], выполнение лазерной коагуляции вокруг зоны хориоидального разрыва при его локализации вне макулярной области. Наибольший интерес представляет интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза из-за их высокой эффективности в отношении различных типов неоваскулярных мембран, в том числе и травматической этиологии [7–10]. Однако их применение в лечении посттравматической ХНВ имеет эпизодический характер, до настоящего времени не существует общепризнанной схемы использования препаратов данной группы в подобной ситуации.

Цель исследования состояла в анализе результата лечения пациента с травматическим разрывом сосудистой оболочки, осложненным ХНВ после применения курса консервативной фибринолитической терапии и одной интравитреальной инъекции ингибитора ангиогенеза.

ПАЦИЕНТ И МЕТОДЫ

В качестве клинического примера представлены результаты исследований у пациента Б., 20 лет, который впервые обратился в клинику офтальмологии ВМедА им. С.М. Кирова в конце марта 2018 г. с жалобами на отсутствие предметного зрения на правом глазу после полученного за 3 дня до обращения удара тупым предметом с ограниченной повреждающей поверхностью.

Пациенту проводилось комплексное обследование, включавшее определение остроты зрения по таблицам Головина — Сивцева и ETDRS, авторефрактометрию, кинетическую периметрию, биомикроофтальмоскопию, структурную оптическую когерентную томографию

сетчатки (ОКТ) (RTVue-100, Optovue, США), оптическую когерентную томографию-ангиографию с количественной оценкой площади мембраны и сосудистого сигнала (RTVue-XR Avanti, Optovue), флуоресцентную ангиографию с применением сканирующего лазерного офтальмоскопа F-10 (NIDEK, Япония) и лечение, включавшее курс консервативной фибринолитической терапии в объеме ежедневного субконъюнктивального введения Гемазы («Техноген», Россия) 5000 Ед — 0,5 мл 1 раз в день в течение 10 дней и одну интравитреальную инъекцию ранибизумаба («Луцентис», Novartis, Швейцария) в правый глаз в дозе, рекомендованной производителем для однократного введения: 0,5 мг — 0,05 мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При первичном обращении в марте 2018 г. острота зрения правого глаза составляла 0,01 (ETDRS 0 знаков).

Передний отрезок глазного яблока без патологии. Хрусталик прозрачный. В стекловидной камере множественные подвижные сгустки крови. Глазное дно: детали центральной области сетчатки не офтальмоскопируются, на крайней периферии сетчатки в меридиане с 7 до 9 часов выявлен участок контузионного отека сетчатки.

Левый глаз: острота зрения составляла 1,0 (ETDRS 64 знака). Офтальмологический статус без патологии.

Наличие гемофтальма при первичном осмотре не позволило достоверно оценить состояние диска зрительного нерва (ДЗН), макулярной области и степень их повреждения. Пациенту было выполнено электрофизиологическое исследование (ЭФИ) в объеме электрической чувствительности (ЭЧ) и критической частоты исчезновения фосфена (КЧИФ). Правый глаз: ЭЧ 91 мкА (норма: 50–150, мкА), КЧИФ 45 Гц (норма: более 35, Гц); левый глаз: ЭЧ 91 мкА, КЧИФ 45 Гц. Данные ЭФИ позволили исключить возможное повреждение зрительного нерва, а именно травматическую нейрооптикопатию. Также было проведено ультразвуковое исследование (В-сканирование) правого глаза, по результатам которого выявлены множественные подвижные эхоплотные включения в стекловидной камере и отсутствие диастаза внутренних оболочек глазного яблока. Однако состояние зоны макулы оставалось неясным.

Пациенту был проведен курс консервативной фибринолитической терапии на правом глазу препаратом Гемаза 5000 Ед — 0,5 мл 1 раз в день в течение 10 дней.

На фоне проводимого лечения у пациента повысилась острота зрения, восстановилась прозрачность оптических сред, что позволило детально осмотреть центральную область сетчатки на правом глазу и выполнить инструментальные методы исследования.

Правый глаз: острота зрения с коррекцией 0,3 (ETDRS 21 знак). Передний отрезок без особенностей. В стекловидном теле в нижних отделах определяются подвижные уплотнения серо-белого цвета. На глазном дне: ДЗН округлой формы, бледно-розовый, с четкими контурами, экскавация 3/10. Ход и калибр сосудов не изменен. В центральных отделах сетчатки визуализируется серповидный линейный очаг белесоватого цвета с четкими контурами, проходящий через зону фовеа, радиус кривизны которого ориентирован концентрично к диску зрительного нерва (рис. 1). На периферии сетчатки патологии не выявлено.

ОКТА показала наличие субретинальной сосудистой сети без достоверных признаков неоваскулярной активности.

После окончания курса консервативной терапии пациент был выписан из стационара для динамического амбулаторного наблюдения. В последующие 3 месяца зрение пациента оставалось стабильным, однако вести полноценный образ жизни пациенту не удавалось из-за затруднения при чтении правым глазом.

Следующее обращение пациента в клинику состоялось в августе 2018 г. для проведения планового контрольного осмотра. Правый глаз: острота зрения 0,3 н/к (ETDRS = 23 знака). Передний отрезок глазного яблока без патологии. В нижних отделах стекловидное тело фиброзно изменено. Глазное дно: ДЗН округлой формы, бледно-розовый, с четкими контурами, экскавация 3/10. Ход и калибр сосудов не изменен. В центральных отделах сетчатки в проекции рубца, проходящего через фовеа, определяется очаг темно-серого цвета овальной формы с четкими контурами размерами до 1/2 диаметра ДЗН. На периферии сетчатки патологии не выявлено.

Пациенту выполнена ОКТ макулярной области, на которой выявлена отрицательная динамика, по сравнению с исходными данными, в виде появления щелевидной

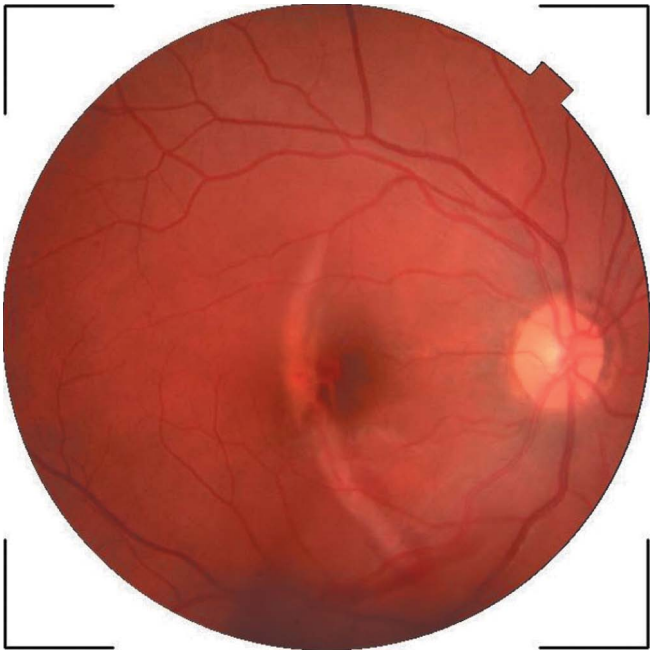


Рис. 1. Фотография глазного дна правого глаза (март 2018 года)

Fig. 1. Fundus photo of the right eye (March 2018)

отслойки нейроэпителия сетчатки и увеличения его толщины.

При первичном обращении ОКТА показало наличие единичных сосудов в пласте наружной сетчатки, что нельзя было однозначно отнести к ХНВ в связи с высокой вероятностью захвата в визуализируемый пласт собственных сосудов сосудистой оболочки в области разрыва. Через 5 месяцев в связи с резким увеличением площади сосудов в пласте наружной сетчатки и их часто ветвящимся видом было сделано заключение о наличии ХНВ и ее активности. Через месяц после инъекции в пласте наружной сетчатки определялись единичные сосуды со слабым сигналом. В поздние сроки ХНВ приобрела вид зрелой мембраны с толстыми малоизвитыми сосудами без признаков активной неоваскуляризации (рис. 2).

Также пациенту была выполнена ФАГ, которая подтвердила наличие посттравматической ХНВ (рис. 3).

По результатам обследования было принято решение о проведении антиангиогенной терапии, было выполнено интравитреальное введение ранибизумаба (луцентиса) в правый глаз.

На контрольном осмотре через 1 месяц острота зрения 0,3; (ETDRS 32 знака), выполнена ФАГ: ангиографические данные свидетельствуют о наличии линейного дефекта пигментного эпителия сетчатки и сосудистой оболочки, данных за активную хориоидальную неоваскуляризацию не получено (рис. 4).

На контрольном осмотре через 2 месяца пациент субъективно отметил повышение остроты зрения, при осмотре острота зрения 0,4 (ETDRS 41 знак), через 3 месяца острота зрения 0,7 (ETDRS 48 знаков), через 6 и 9 месяцев данные визометрии были без изменений. По данным ОКТ, ОКТА признаков активности ХНВ не выявлено.

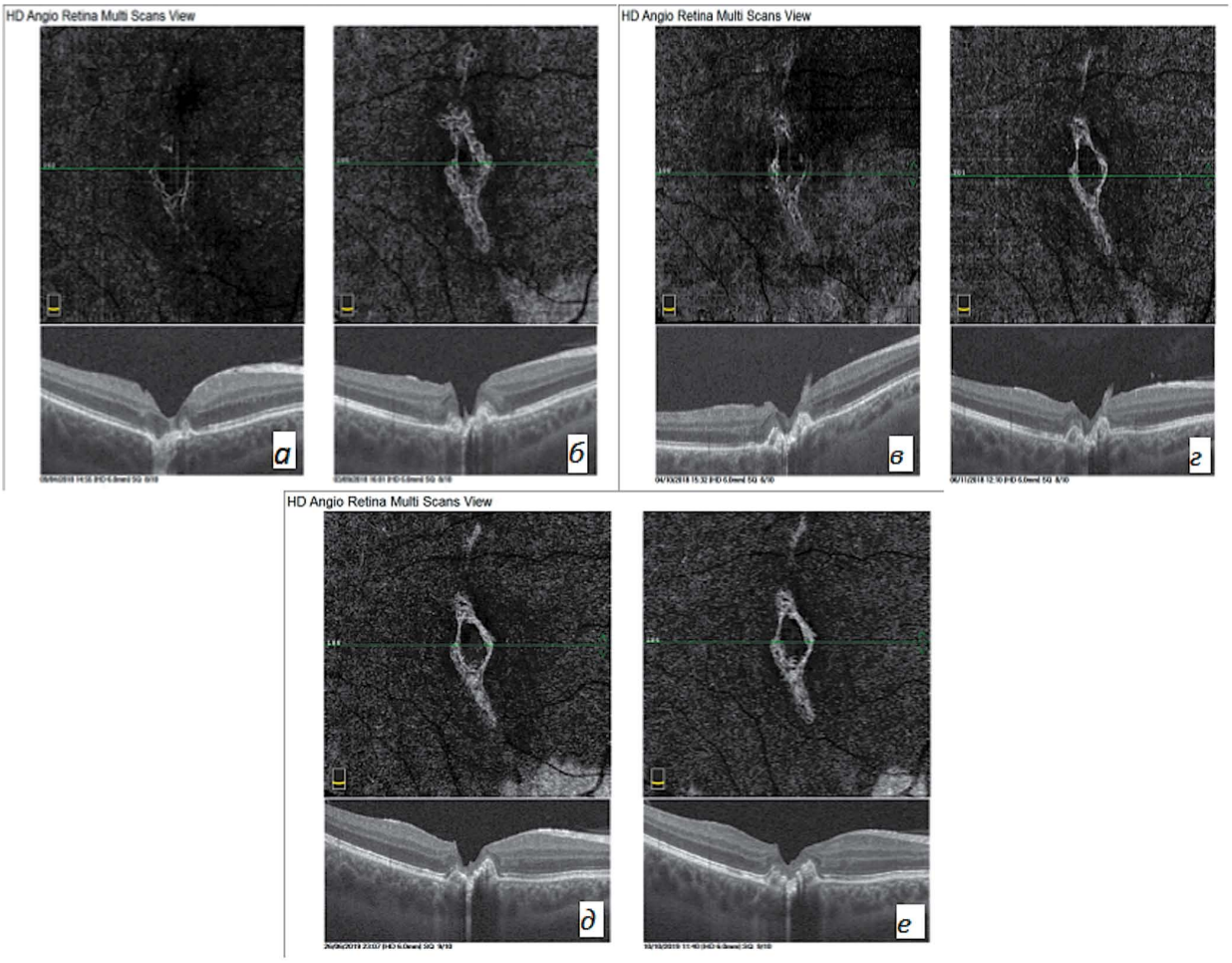


Рис. 2. Результаты оптической когерентной томографии-ангиографии. Изображения пласта наружной сетчатки и кросс-секционных сканов через центр фовеа, полученные при первичном обращении (а), через 5 месяцев после травмы перед выполнением интравитреальной инъекции ингибитора ангиогенеза (б), через 1 месяц после выполнения интравитреальной инъекции ингибитора ангиогенеза (в), через 2 месяца после инъекции (г), через 7 месяцев после инъекции (д), через 12 месяцев после инъекции (е)

Fig. 2. The results of optical coherence tomography angiography. Images of the outer retina layer and cross-sectional scans through the center of the fovea obtained during initial treatment (a), 5 months after the injury before the intravitreal injection of the angiogenesis inhibitor (б), 1 month after the intravitreal injection of the angiogenesis inhibitor (в), 2 months after injection (г), 7 months after injection (д), 12 months after injection (е)

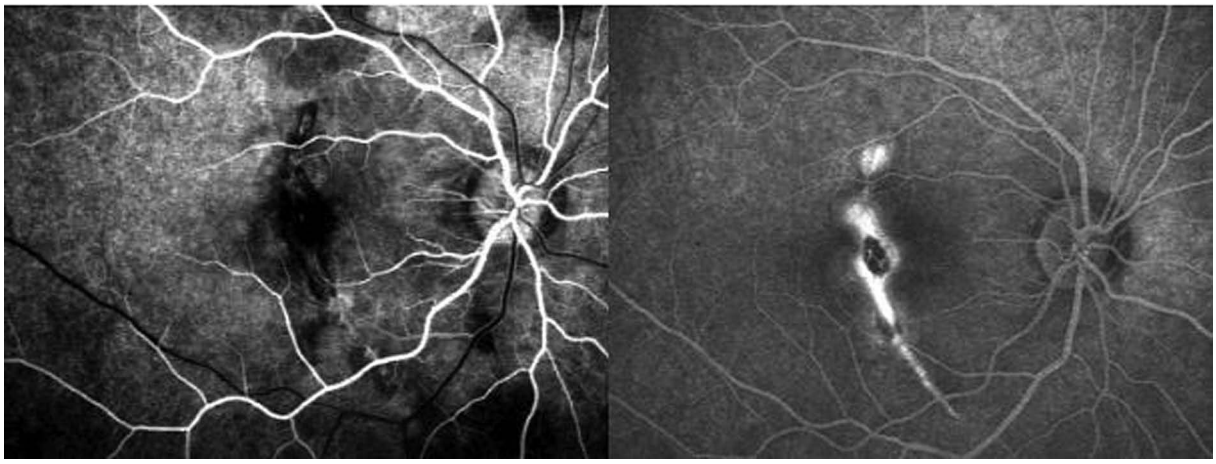


Рис. 3. Флуоресцентная ангиография. В раннюю фазу в центре макулы определяется дефект сосудистой оболочки с интенсивным накоплением и просачиванием красителя в позднюю фазу

Fig. 3. Fluorescence angiography. In the early phase, in the center of the macula, a vascular membrane defect is determined with intensive accumulation and leakage of the dye into the late phase

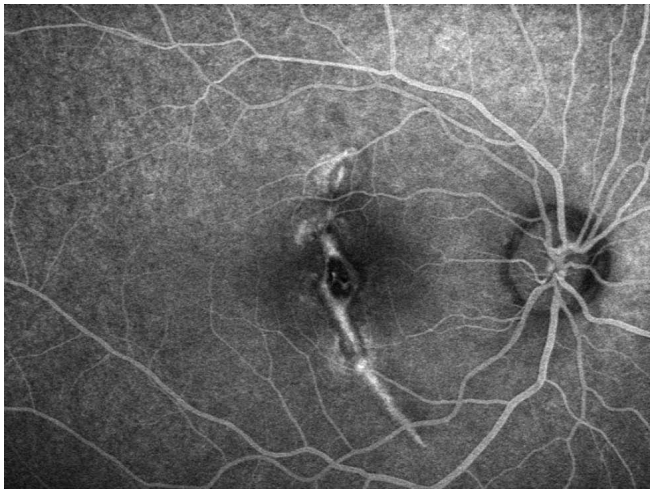


Рис. 4. Флуоресцентная ангиография. В раннюю фазу в макулярной области определяется линейная зона гиперфлюоресценции. В проекции центра макулы зона гиперфлуюресценции имеет вид «веретена» с блоком флуоресценции в проекции фовеа

Fig. 4. Fluorescence angiography. In the early phase in the macular region, a linear zone of hyperfluorescence is determined. In the projection of the center of the macula, the hyperfluorescence zone looks like a "spindle" with a fluorescence block in the projection of the fovea

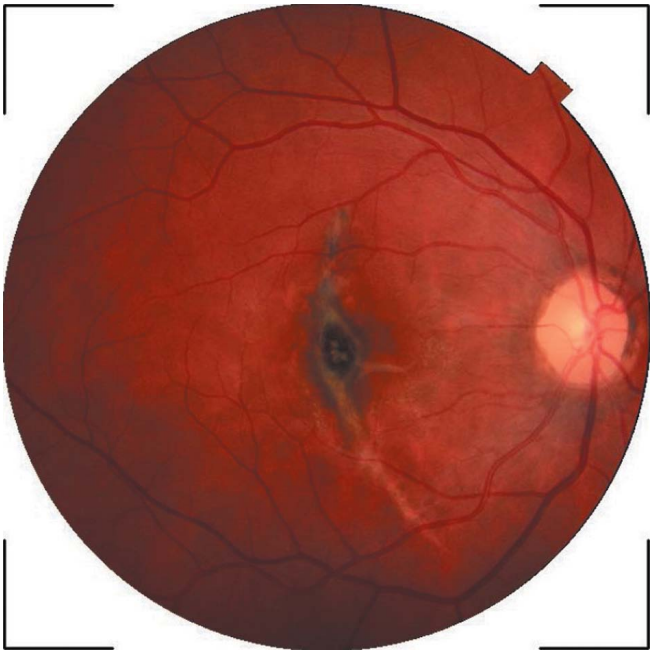


Рис. 5. Фотография глазного дна правого глаза (октябрь 2019 года)

Fig. 5. Photo of the fundus of the right eye (October 2019)

При осмотре через один год после проведенного лечения пациент субъективно отмечал повышение качества зрения на правом глазу. Правый глаз: острота зрения составляет 0,9 (ETDRS 55 знаков). Офтальмологический статус переднего отрезка без отрицательной динамики. Глазное дно: ДЗН округлой формы, бледно-розовый, с четкими контурами, экскавация 3/10. Ход и калибр сосудов не изменен. В центральных отделах сетчатки в проекции рубца, проходящего через фовеа, определяется пигментированный очаг овальной формы с четкими контурами размерами до 1/2 диаметра ДЗН (рис. 5). На периферии сетчатки патологии не выявлено. Левый глаз: острота зрения 1,0 (ETDRS 64 знака). Офтальмологический статус по сравнению с мартом 2018 г. без отрицательной динамики.

На ОКТ макулярной области определяется гиперрефлективный очаг, соответствующий фиброзированной субретинальной неоваскулярной мембране с формированием несквозного разрыва нейросенсорной сетчатки; отек и отслойка нейроэпителия не определяется.

По данным количественной оценки при первичном обращении площадь мембраны составила 0,53 мм^2 с площадью сосудистого сигнала 0,32 мм^2, к моменту выполнения инъекции ранибизумаба площадь мембраны увеличилась до 2,0 мм^2 с площадью сосудистого сигнала 1,22 мм^2. После инъекции площадь мембраны

и площадь сосудистого сигнала существенно уменьшились до 1,07 и 0,75 мм² соответственно. В течение периода наблюдения площадь мембраны и площадь сосудистого сигнала увеличилась до 1,38 и 0,86 мм². В конце периода наблюдения (к 11 месяцам после инъекции) площадь мембраны составила 1,52 мм², площадь сосудистого сигнала 0,94 мм². В целом, несмотря на некоторое увеличение площади мембраны после инъекции, площадь сосудистого сигнала изменилась в меньшей степени. Вместе с характерной морфологией «зрелой» мембраны динамика изменения площади кровотока на поздних сроках наблюдения указывает на отсутствие активной неоваскуляризации через 7 месяцев после инъекции (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Разрыв сосудистой оболочки является серьезным осложнением закрытой травмы глаза и имеет плохой прогноз в отношении зрительных функций. Наш клинический случай показывает, что своевременная диагностика и раннее лечение посттравматической ХНВ может обеспечить значительное повышение остроты зрения. Интравитреальное введение ранибизумаба является эффективным методом лечения посттравматической ХНВ.

Эффективность интравитреальной антиангиогенной терапии для контроля ХНВ была продемонстрирована в большом количестве исследований. Однако данные в отношении лечения посттравматических ХНВ носят ограниченный характер, что можно объяснить

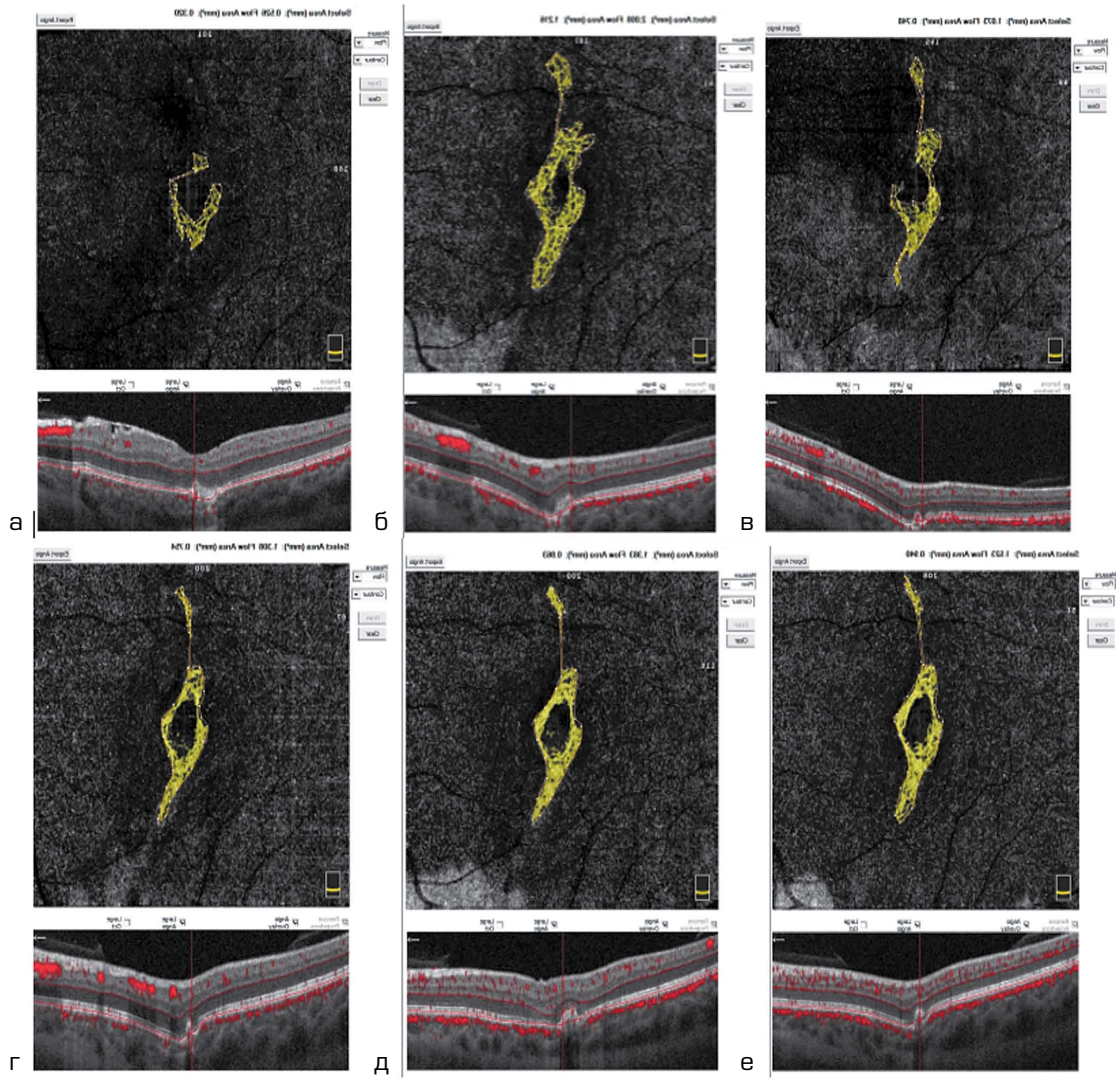


Рис. 6. Результаты количественной оценки площади мембраны и сосудистого сигнала. При первичном обращении (а), через 5 месяцев после травмы перед выполнением интравитреальной инъекции ингибитора ангиогенеза (б), через 1 месяц после выполнения интравитреальной инъекции ингибитора ангиогенеза (в), через 2 месяца после инъекции (г), через 7 месяцев после инъекции (д), через 12 месяцев после инъекции (е)

Fig. 6. Quantitative results of membrane area and vascular signal. At the initial treatment (a), 5 months after the injury before the intravitreal injection of the angiogenesis inhibitor (б), 1 month after the intravitreal injection of the angiogenesis inhibitor (в), 2 months after the injection (г), 7 months after the injection (д), 12 months after injection (е)

относительной редкостью такой патологии. Хотя разрыв сосудистой оболочки можно обнаружить в 5–10 % случаев закрытой травмы глаза, более 60 % разрывов затрагивают центр макулы [10], не все они связаны с развитием неоваскуляризации. С другой стороны, это подчеркивает важность мониторинга этого осложнения при лечении пациентов с закрытой травмой глаза, поскольку рост и активность ХНВ связаны с плохим прогнозом в отношении остроты зрения.

ОКТ классификация ХНВ включает 2 основных типа мембран, расположенных под (1-й тип) и над (2-й тип) пигментным эпителием сетчатки. Первый тип характерен для возрастной макулярной дегенерации и центральной серозной хориоретинопатии, в то время как 2-й тип — для миопической хориоидальной неоваскуляризации.

Эффективность антиангиогенной терапии ХНВ основана на подавлении пролиферации эндотелиальных клеток за счет связывания моноклональными антителами (в случае ранибизумаба) молекул фактора роста эндотелия сосудов. Поскольку молекула ранибизумаба имеет большой молекулярный вес, ее проникновение из стекловидной камеры за пигментный эпителий затруднено и эффективность в отношении мембран первого типа ниже, чем второго. Именно с этим потенциально связана достаточно высокая эффективность антиангиогенной терапии в представленном случае, так же как это наблюдается при миопической хориоидальной неоваскуляризации [11, 12]. В нашем случае одной инъекции антиангиогенного препарата оказалось достаточно для подавления неоваскулярной активности мембраны. Хотя новообразованные сосуды определялись после лечения, изменение морфологии (увеличение диаметра, уменьшение извитости и исчезновение мелких сосудов по краю мембраны) указывало на зрелый характер неоваскуляризации.

Другим важным вопросом в лечении посттравматической ХНВ является определение сроков и показаний для проведения интравитреальной терапии. Из-за отсутствия других причин, способных потенцировать развитие неоваскуляризации (повышенная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов), посттравматическая ХНВ может демонстрировать медленный рост. Так, в нашем случае до момента появления очевидной необходимости в антиангиогенной терапии прошло около 6 месяцев. Медленный рост также соответствует относительно слабой экссудативной активности, поэтому тщательный мониторинг является необходимым условием ведения таких пациентов, даже в отсутствие признаков неоваскуляризации после завершения посттравматического периода. Наиболее подходящим инструментом для этой цели представляется ОКТА, так как метод позволяет проводить обследование с любой частотой, не прибегая к инвазивным манипуляциям, как при ФАГ. Другим преимуществом ОКТА в контексте мониторинга посттравматической ХНВ является возможность количественной оценки площади неоваскуляризации, позволяющей объективизировать динамику и ответ на лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный случай демонстрирует, что ранибизумаб является адекватной опцией для лечения посттравматической ХНВ, возникшей на фоне разрыва сосудистой оболочки. Данный клинический случай открывает перспективы для будущего применения ингибиторов ангиогенеза в лечении посттравматической ХНВ. Особенности течения посттравматической ХНВ требуют тщательного мониторинга, что может быть реализовано с помощью применения ОКТА.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Куликов А.Н. — научное редактирование, концепция и дизайн исследования;
Кузнецова А.Ю. — обзор литературы, обработка материала, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;
Некраш Н.А. — техническое редактирование, обработка материала;
Мальцев Д.С. — научное редактирование, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ament C.S. Predictors of visual outcome and choroidal neovascular membrane formation after traumatic choroidal rupture. *Archives of ophthalmology.* 2006;124(7):957–966. DOI: 10.1001/archopht.124.7.957
2. Бойко Э.В., Сосновский С.В., Березин Р.Д., Коскин С.А., Ян А.В., Куликов А.Н., Мальцев Д.А., Бутикова О.В., Давыдова В.В., Жукова К.Е. *Антиангиогенная терапия в офтальмологии.* СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова; 2013. С. 113–121. [Boiko E.V., Sosnovskii S.V., Beresin R.D., Koskin S.A., Yan A.V., Kulikov A.N., Malcev D.A., Butikova O.V., Davidova V.V., Jukova K.E. *Antiangiogennaya terapiya v oftalmologii.* St. Petersburg: VmedA S.M. Kirova; 2013. P. 113–121 (In Russ.)].
3. Liggett P.E., Pince K.J., Barlow W., Ragen M., Ryan S.J. Ocular trauma in an urban population. Review of 1132 cases. *Ophthalmology.* 1990;97(5):581–584. DOI: 10.1016/S0161-6420(90)32539-3
4. Mehta H.B., Shanmugam M.P. Photodynamic therapy of a posttraumatic choroidal neovascular membrane. *Indian journal of Ophthalmology.* 2005;53:131–132. DOI: 10.4103/0301-4738.16180
5. Harissi-Dagher M., Sebag M., Gauthier D., Marcil G., Labelle P., Arbour J.D. Photodynamic therapy in young patients with choroidal neovascularization following traumatic choroidal rupture. *American journal of ophthalmology.* 2005;139(4):726–728. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.10.009
6. Mennel S., Hausmann N., Meyer C.H., Peter S. Photodynamic therapy and indocyanine green guided feeder vessel photocoagulation of choroidal neovascularization secondary to choroid rupture after blunt trauma. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2005;243(1):68–71. DOI: 10.1007/s00417-004-0964-1
7. Abdul-Salim I., Embong Z., Khairy-Shamel S.T., Raja-Azmi M.N. Intravitreal ranibizumab in treating extensive traumatic submacular hemorrhage. *Clinical ophthalmology.* 2013;7:703–706. DOI: 10.2147/OPTH.S42208
8. Moon K., Kim K. S., Kimb Y. C., A Case of Expansion of Traumatic Choroidal Rupture with Delayed-Developed Outer Retinal Changes. *Case Reports in Ophthalmology.* 2013;4(2):70–75. DOI: 10.1159/000354197
9. Prasad A., Patel C., Puklin J. Intravitreal bevacizumab in the treatment of choroidal neovascularization from a traumatic choroidal rupturein a 9-year-old child. Retinal Cases & Brief Reports. 2009;3(2):125–127. DOI: 10.1097/ICB.0b013e31815e9903
10. Rishi P., Shroff D., Rishi E. Intravitreal bevacizumab in the management of posttraumatic choroidal neovascular membrane. *Retinal Cases & Brief Reports.* 2008;2(3):236–238. DOI: 10.1097/ICB.0b013e31815e9419
11. White M.F., Morris R., Feist R.M., Witherspoon C.D., Helms H.A., John G.R. Eye injury: prevalence and prognosis by setting. *Southern Medical Journal.* 1989;82(2):151–158. DOI: 10.3928/1542-8877-19920601-10
12. Wong T.Y., Ohno-Matsui K., Leveziel N., Holz F.G., Lai T.Y, Yu H.G., Lanzetta P., Chen Y., Tufail A. Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *British Journal of Ophthalmology.* 2015;99(3):289–296. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305131

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Куликов Алексей Николаевич
доктор медицинских наук, доцент, начальник кафедры офтальмологии
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Кузнецова Анна Юрьевна
врач-офтальмолог
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Некраш Наталья Альбертовна
врач-офтальмолог
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Мальцев Дмитрий Сергеевич
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

S.M. Kirov Military Medical Academy
Kulikov Alexey N.
MD, docent, head of Ophthalmology Department
Academika Lebedeva str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

S.M. Kirov Military Medical Academy
Kuznetsova Anna Yu.
ophthalmologist
Academika Lebedeva str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

S.M. Kirov Military Medical Academy
Nekrash Natal'ya A.
ophthalmologist
Academika Lebedeva str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

S.M. Kirov Military Medical Academy
Maltsev Dmitrii S.
PhD, ophthalmologist
Academika Lebedeva str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-609-615

поступила 09.04.20
was received 09.04.20

Особенности течения токсокарозного хориоретинита






И.А. Гндоян А.В. Петраевский Э.Ю. Сахарова К.С. Тришкин

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, 400161, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3):609–615**

Токсокароз — паразитарное заболевание из группы нематодозов, возбудителями которого являются токсокары собак и кошек (*Toxocara canis* и *Toxocara mystax*). Источником заражения человека чаще всего становятся собаки, являющиеся для паразита основным хозяином. Заражение происходит при проглатывании яиц гельминта с пищевыми продуктами, водой, случайной геофагии, а также при непосредственном контакте с собакой. В кишечнике человека личинка высвобождается из яйца и мигрирует, становясь причиной общей паразитарной инвазии, известной под термином «висцеральная мигрирующая личинка» (Visceral larval migrans). Токсокара оседает в разных органах (легкие, селезенка, печень, глаза, головной мозг), что приводит к развитию местных воспалительных и аллергических реакций. Заболеваемость токсокарозом является серьезной проблемой в последние годы, особенно в крупных городах. Ежегодно фиксируются относительно невысокие показатели заболеваемости токсокарозом и спорадичность глазной формы инвазии. Данное положение свидетельствует не о стабильности ситуации, а скорее может быть обусловлено недостаточной настороженностью врачей-офтальмологов в отношении токсокарозной этиологии воспалительного процесса в глазу, что влечет за собой неполное обследование пациентов и диагностические ошибки. Для глазной формы токсокароза характерны различные проявления в виде гранулематозных хориоидитов, хориоретинитов и парспланитов с образованием периферических гранулем и васкулитов. Осложнением указанных воспалительных заболеваний является тракционная отслойка сетчатки, а при длительном течении — хронический эндофтальмит с исходом в субатрофию и атрофию глазного яблока, приводящими к его гибели. Заболевание может возникать как у детей, так и у взрослых пациентов, поэтому среди офтальмологов должна присутствовать определенная настороженность по отношению к токсокарозной этиологии воспалительного процесса в хориоидее и сетчатке. Приведены особенности течения двух клинических случаев токсокарозного хориоретинита у взрослых пациентов (женщины 53 и 57 лет) с развитием задней отслойки стекловидного тела и гемофтальмом, скрывавшими истинную картину воспалительного заболевания. Описана динамика патологического процесса, диагностические подходы и тактика лечения.

Ключевые слова: токсокароз, хориоидит, хориоретинит, периферическая гранулема, парспланит, периферический васкулит, задняя отслойка стекловидного тела, гемофтальм

Для цитирования: Гндоян И.А., Петраевский А.В., Сахарова Э.Ю., Тришкин К.С. Особенности течения токсокарозного хориоретинита. *Офтальмология.* 2021;18(3):609–615. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-609-615

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Specific Features of the Course of Toxocariasis Chorioretinitis

I.A. Gndoyan, A.V. Petrayevsky, E.Yu. Sakharova, K.S. Trishkin
Volgograd State Medical University
Pavshih bortsov sq., 1, Volgograd, 400161, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):609–615

Toxacariasis is a parasitic disease from the group of nematodoses, the causative agents of which are toxocaras of dogs and cats (*Toxocara canis* and *Toxocara mystax*). Most often, the source of human invasion is dog — the main host of the parasite. Invasion occurs when helminth's eggs are ingested by means contaminated food, water, accidental geophagy, and direct contact with a dog. In the human gut, the larva releases from the egg and migrates, causing a general parasitic infestation known as "visceral migrating larvae" (Visceral larval migrans). Toxocara settles in various organs (lungs, spleen, liver, eyes, brain), which causes the local inflammatory and allergic reactions. The incidence of toxocariasis is a serious problem in recent years, especially in large cities. Each year, relatively low rates of toxocariasis and sporadic ocular infestations are recorded. This situation does not indicate stability of the situation, but rather may be due to insufficient alertness of ophthalmologists in relation to the toxacarous etiology of the inflammatory process in the eye, which leads to incomplete examination of patients and diagnostic errors. An ocular form of toxocariasis may manifest as granulomatous choroiditis, chorioretinitis and parsplanitis with the formation of peripheral granulomas and vasculitis. Complications of these inflammatory diseases are traction retinal detachment, and with a long course, chronic endophthalmitis which develops with the outcome in subatrophy and atrophy of the eye-globe, leading to its death. The disease occurs in children and adult patients. The ophthalmologists should be on the alert to the toxacariasis etiology of the inflammatory process in the choroid and retina. The article cites two case reports of toxacarous chorioretinitis (females of 53 and 57 y.o.) with development of posterior vitreous detachment and hemophthalmos. The dynamics of the pathological process, diagnostic approaches and treatment tactics are described.

Keywords: toxocariasis, chorioretinitis, chorioiditis, peripheral granuloma, parsplanitis, peripheral vasculitis, posterior vitreous detachment, hemophthalmos

For citation: Gndoyan I.A., Petrayevsky A.V., Sakharova E.Yu., Trishkin K.S. Specific Features of the Course of Toxocariasis Chorioretinitis. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):609–615. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-609-615

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

There is no conflict of interests

Токсокароз — паразитарное заболевание из группы нематодозов, возбудителями которого являются токсокары собак и кошек (*Toxocara canis* и *Toxocara mystax*). Источником заражения человека чаще всего становятся собаки, являющиеся для паразита основным хозяином. Заражение происходит при проглатывании яиц гельминта с пищевыми продуктами, водой, случайной геофагии, а также при непосредственном контакте с собакой [1]. Высвободившаяся из яйца в кишечнике человека личинка мигрирует, становясь причиной общей паразитарной инвазии, известной под термином «висцеральная мигрирующая личинка» (Visceral larval migrans, VLM) [2]. Оседая в разных органах (легкие, селезенка, печень, глаза, головной мозг), токсокара вызывает местные воспалительные и аллергические реакции. Не меняясь морфологически (т.е. не созревая во взрослую форму), личинки могут в течение длительного времени оставаться жизнеспособными и периодически возобновлять миграцию. Наличие мигрирующих личинок в тканях способствует развитию патологии, тяжесть которой зависит от интенсивности инвазии и расположения личиночных форм [3].

Заболеваемость токсокарозом является серьезной проблемой в последние годы, особенно в крупных городах. В 2018 году в РФ зарегистрировано 1954 случая заболевания (1,33 на 100 тыс. населения)[1]. В Волгоградской области средний многолетний показатель заболеваемости токсокарозом составляет 0,5 на 100 тыс. населения. В нашем регионе в 2018 году зафиксировано 12 случаев инвазии токсокарой с преимущественно висцеральной формой клинического течения (91,7 %), тогда как глазная форма токсокароза была диагностирована в 8,3 % случаев[2]. Относительно невысокие показатели заболеваемости токсокарозом и отмеченная спорадичность глазной формы инвазии свидетельствуют не о стабильности ситуации, а скорее могут быть обусловлены недостаточной настороженностью врачей-офтальмологов в отношении данной этиологии воспалительного процесса в глазу, что влечет за собой неполное обследование пациентов и отсутствие выявления указанной патологии.

Впервые идентифицировать возбудителя глазной формы токсокароза удалось в 1956 году R.L. Nichols [4], который подверг пересмотру гистологические препараты 24 глаз, энуклеированных у детей по поводу ретинобластомы, ретинита Коатса и хронического эндофтальмита, впервые изученные H. Wilder в 1950 году [5], и определил, что остатки гиалиновых капсул нематод, описанные автором, принадлежат именно токсокарам.

Глазная форма токсокароза обычно представлена гранулематозным хориоидитом и хориоретинитом, осложняющимися тракционной отслойкой сетчатки, а при длительном хроническом течении («хронический эндофтальмит») приводящими к гибели глазного яблока

[1] О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 254 с.

[2] О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Волгоградской области в 2018 году: Государственный доклад. Волгоград: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области, 2018. 292 с.

в результате субатрофии и атрофии из-за отслойки цилиарного тела вследствие контракции циклитической мембраны [6]. Полиморфизм клинической картины, формирование «масок» патологии, уводящих врача-офтальмолога далеко в сторону от истинной картины заболевания, а также то, что данное заболевание часто встречается у детей и сопряжено с высоким риском инвалидизации пациентов ввиду потери зрения, обусловливает необходимость знания особенностей течения глазного токсокароза. Мы полагаем, что изложение клинических случаев из нашей практики будет небезынтересно для коллег, работающих как со взрослыми пациентами, так и с детьми.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка 57 лет обратилась в нашу клинику с жалобами на снижение зрения левого глаза, появление тумана перед ним, что беспокоило ее в течение 5 дней. Каких-либо провоцирующих моментов в развитии заболевания пациентка указать не могла. Из общих заболеваний отмечала наличие гипертонической болезни некризового течения. Имеет домашнюю собаку.

Офтальмостатус:

Правый глаз:

VOD = 0,6 sph.–0,75D = 1,0 ВГД OD = 18 мм рт. ст.

Передний отрезок глаза без патологии. Глубокие среды прозрачны. Глазное дно: ДЗН бледно-розовый, границы его четкие, артерии сужены, вены умеренно расширены, симптом Гвиста и Салюса I, в макуле — физиологические рефлексы сохранены. Периферия глазного дна без особенностей.

Левый глаз:

VOS = 0,1 не корригируется. ВГД OS = 18 мм рт. ст.

Передний отрезок глаза без патологии. Хрусталик прозрачный. В задних отделах стекловидного тела — густая взвесь крови. Глазное дно экранируется гемофтальмом, фрагментарно визуализируется ДЗН, макулярная область не видна.

По данным ультразвукового исследования левого глаза было выявлено прилегание оболочек, наличие частичного заднего гемофтальма и задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ).

На основании указанных жалоб, анамнеза и клинического обследования поставлен диагноз: частичный гемофтальм, ЗОСТ левого глаза. Миопия слабой степени обоих глаз.

Пациентке была проведена местная терапия, направленная на рассасывание гемофтальма: субконъюнктивальные инъекции фибринолитика гемаза 5000 ЕД и метилэтилпиролидона 0,5 мл № 5. Через 5 дней кровь в стекловидном теле частично рассосалась, была проведена биомикроофтальмоскопия с трехзеркальной линзой Гольдманна. Парамакулярно был обнаружен линейный мазок крови горизонтального направления за задней гиалоидной мембраной (рис. 1а). В проекции ДЗН — кольцо Вейсса, свидетельствующее об отрыве задней гиалоидной мембраны от своего перипапиллярного крепления (рис. 1б). В нижнем отделе в области основания стекловидного тела видны скопления белесоватых снегоподобных напластований, возможно, фибрина; едва визуализируется кольцевидная геморрагия (рис. 1в). В макуле очаговой патологии не выявлено.

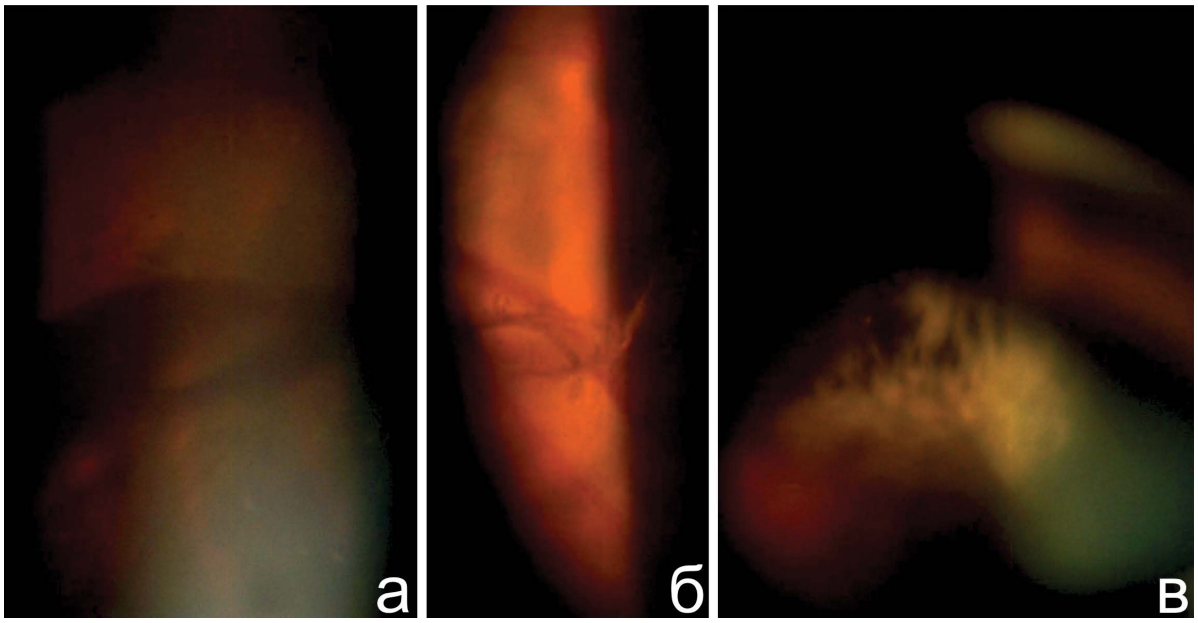


Рис. 1. Клинический случай 1. Левый глаз: а) кровоизлияние на глазном дне левого глаза; б) кольцо Вейсса с геморрагическим венчиком и частичный гемофтальм вследствие ЗОСТ; в) снегоподобные напластования в области основания стекловидного тела. Съемка при помощи фотощелевой лампы с линзой Гольдманна

Fig. 1. Clinical case 1. Left eye: a) hemorrhage at eye fundus; б) Wess' ring with hemorrhagic rim and partial hemophthalmos induced by posterior vitreous detachment; в) snowbanking at the vitreous base. Shooting with photo-slit-lamp and Goldmann' lens

Под действием терапии гемофтальм довольно быстро рассасывался, и через 7 дней состояние стекловидного тела позволило более детально оценить глазное дно пациентки. В нижнем отделе стали четко визуализироваться белесоватого цвета экссудативные напластования, на крайней периферии глазного дна выявились две периферические гранулемы размером до 1 и 3 DD (рис. 2). В этом же отделе определялись ретинальные сосуды с облитерированными просветами, по-видимому, как следствие перенесенного периферического васкулита сетчатки. Для подтверждения специфической воспалительной этиологии изменений, имеющихся у пациентки, были назначены дополнительные исследования.

После проведения лабораторных тестов получены результаты ИФА крови:

IgG *Ureaplasma urealiticum* — антитела не обнаружены.

IgM и IgG *Toxoplasma gondii* — не обнаружены.

IgM ВПГ 1, 2 — не обнаружены, IgG ВПГ 1, 2 — положит. 1:400.

IgM ЦМВ — положит., IgG ЦМВ — положит. 1:400.

IgG к антигенам *Toxocara canis* — положит. 1:800.

С учетом положительного теста к *Toxocara canis* был поставлен диагноз: глазной токсокароз, гранулематозный токсокарозный хориоретинит, парспланит, ЗОСТ, частичный гемофтальм левого глаза.

Пациентка была консультирована инфекционистом клиники. Диагноз: Токсокароз. Была назначена терапия: немозол 400 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней, зиртек 1 табл. 1 раз в сутки 1 месяц, урисан 2 табл. 2 раза в сутки 1 месяц. Общесоматическое обследование (рентгенография органов грудной клетки, МРТ головного мозга, УЗИ органов брюшной полости) дополнительных фокусов поражения токсокарозом не выявили.

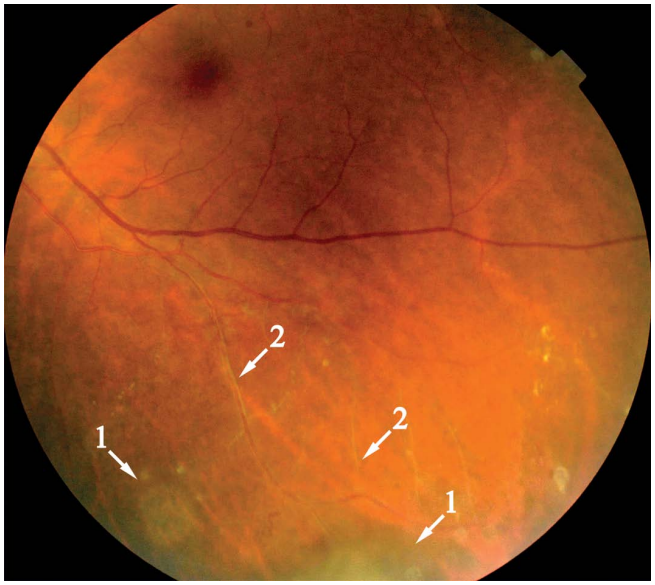


Рис. 2. Клинический случай 1. Левый глаз: периферические гранулемы (1) и облитерированные сосуды сетчатки (2) вследствие васкулита. Съемка при помощи фундус-камеры

Fig. 2. Clinical case 1. Left eye: peripheral granulomas (1) and retinal obliterated vessels (2) induced by vasculitis. Shooting with fundus camera

По окончании курса местного лечения зрение левого глаза улучшилось: VOS = 0,3 sph –1,0D = 0,7. В стекловидном теле сохранялись остаточные плавающие помутнения. На глазном дне — в проекции периферических гранулем формирующиеся фокусы диспигментации. Пациентка выписана на амбулаторное лечение с назначенным визитом через месяц и рекомендациями выполнить контроль антителообразования через 3, 6, 12 месяцев и наблюдаться у инфекциониста по месту жительства. Однако она длительное время не являлась на осмотр, который был проведен через 8 месяцев. Специфическая терапия по назначению инфекциониста была полностью выполнена. Зрение левого глаза при обследовании во время последнего визита: VOS = 0,5sph.–1.0D = 1,0. Биомикроскопически в стекловидном теле выявлена небольшая деструкция, полная высокая ЗОСТ. Офтальмоскопическое исследование показало полную резорбцию воспалительных изменений с наличием атрофических фокусов в нижнем отделе периферии глазного дна.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка 53 лет была направлена в нашу клинику на консультацию после того, как в другом медицинском учреждении ей было предложено проведение субтотальной витрэктомии с введением ПФОС и эндолазеркоагуляцией по поводу фиброза стекловидного тела на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии левого глаза. Из общесоматической патологии было отмечено наличие сахарного диабета II типа средней тяжести, субкомпенсация. Имеет трех домашних собак.

Офтальмостатус:

Правый глаз:

VOD = 0,05 с корр. sph. –6,0D = 0,2. Признаков ирритации переднего отрезка нет. Хрусталик — помутнения в ядре и под задней капсулой. В задних слоях стекловидного тела на фоне фиброзных изменений (уплотненная задняя гиалоидная мембрана) визуализируется фибротизированное кольцо Вейсса (рис. 3). Глазное дно: ДЗН бледно-розовый, с четкими границами. Имеется веерообразная натянутость сосудов, составляющих верхний и нижний сосудистый пучок, тракционного характера вследствие незавершившейся ЗОСТ (рис. 4а). По направлению внутрь от ДЗН и кнаружи от макулы перретинально имеются вертикально направленные фиброзные шварты (рис. 4а, б). Изменений, характерных для диабетической ретинопатии, не выявлено. Периферия глазного дна детально не видна из-за помутнения хрусталика, с трудом просматриваются участки белесоватых отложений в нижнем отделе преоральной зоны.

Левый глаз:

VOS = 0,3 с корр. sph. –2,0D = 0,4. Признаков ирритации переднего отрезка не было выявлено. Хрусталик — отмечается опалесценция ядра, клиновидные

помутнения в коре по экватору. Глазное дно: ДЗН бледно-розовый, с четкими границами. Изменения сосудов, пересекающих ДЗН, аналогичны таковым на правом глазу. Книзу и темпорально от нижнего сосудистого пучка имеется гранулематозный хориоретинальный очаг размером 1 DD с перифокальным отеком сетчатки (рис. 5). Изменений, характерных для диабетической ретинопатии, так же как и на глазном дне правого глаза, не выявлено. Периферия глазного дна детально не видна из-за помутнения экватора хрусталика, однако в тумане просматриваются участки отека в нижнем отделе преоральной зоны.

По данным ультразвукового исследования обоих глаз было выявлено прилегание оболочек и наличие неполной ЗОСТ с остаточной тракцией на макулярную область.

Данные лабораторных тестов:

IgG ВПГ 1,2 — положит. 1:1600.

IgG к антигенам *Toxocara canis* — положит. 1:800.

Диагностических титров антител к другим специфическим агентам не было обнаружено.

С учетом положительного теста к *Toxocara canis* был поставлен диагноз: глазной токсокароз, гранулематозный токсокарозный хориоретинит, парспланит, ЗОСТ, начальная катаракта обоих глаз. Миопия средней степени правого глаза. Миопия слабой степени левого глаза.

Инфекционистом клиники была назначена общая противопаразитарная терапия (немозол 400 мг 2 раза в день в течение 14 дней), десенсибилизация, контроль антителообразования через 3, 6 и 12 месяцев. Из местной терапии были выполнены инъекции дексаметазона субконъюнктивально № 10. Общесоматическое обследование, как и в первом случае, симптомов висцерального токсокароза не выявило.

Динамика в отношении остроты зрения после проведенного в течение двух недель общего и местного лечения не отмечалась, поскольку снижение остроты зрения у пациентки было обусловлено не столько изменениями глазного дна, имевшими нецентральную локализацию, сколько помутнением хрусталика и изменениями стекловидного тела. Осмотр через 3 месяца показал отсутствие рецидива хориоретинита, в зоне хориоретинального очага сформировался фокус диспигментации.

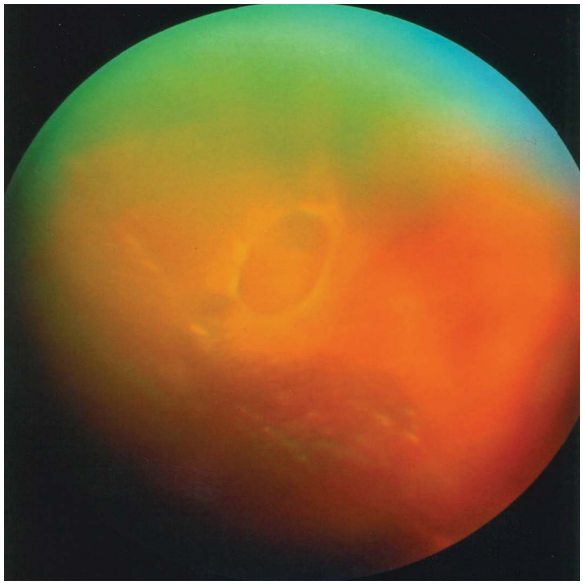


Рис. 3. Клинический случай 2. Правый глаз: фибротизированные кольцо Вейсса и задняя гиалоидная мембрана. Съемка при помощи фундус-камеры

Fig. 3. Clinical case 2. Right eye: fibrous changes in Wess' ring and posterior hyaloid membrane. Shooting with fundus camera

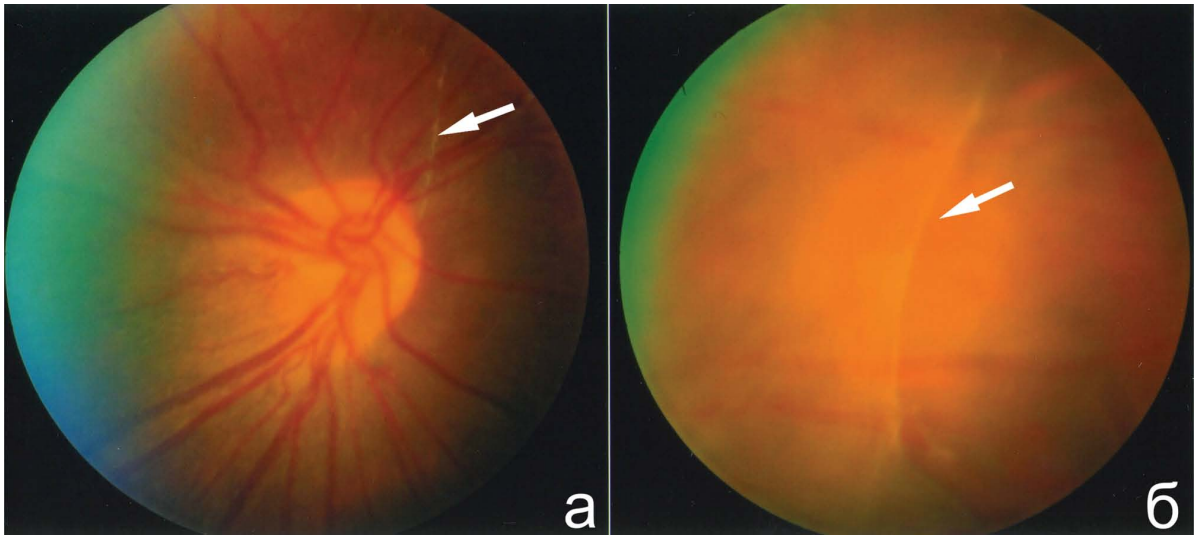


Рис. 4. Клинический случай 2. Правый глаз. Признаки незавершившейся ЗОСТ: а) веерообразная натянутость сосудов у диска зрительного нерва; б) остаточная тракция на сетчатку со стороны задней гиалоидной мембраны в виде фиброзных шварт (указана стрелками). Съемка при помощи фундус-камеры

Fig. 4. Clinical case 2. Right eye. Signs of incomplete posterior vitreous detachment: a) fun-like tightness of the vessels near the optic disk; б) fibrous strands as evidences of the residual vitreal traction of the retina (indicated with arrows). Shooting with fundus camera

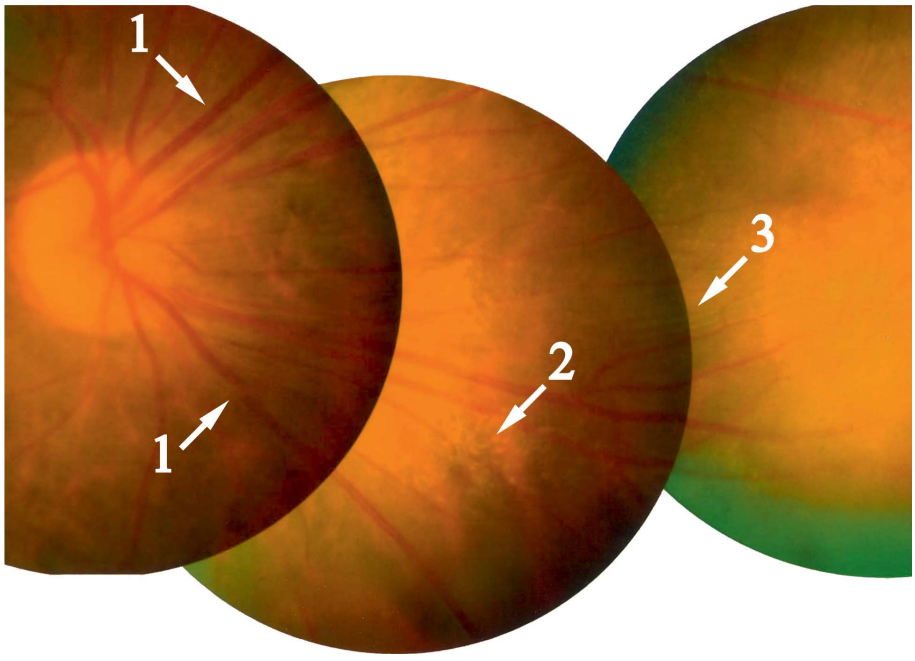


Рис. 5. Клинический случай 2. Панорама глазного дна левого глаза: 1) веерообразная натянутость сосудов у диска зрительного нерва ввиду незавершившейся ЗОСТ; 2) периферическая гранулема; 3) тракционные складки сетчатки. Съемка при помощи фундус-камеры

Fig. 5. Clinical case 2. Left eye fundus panorama: 1) fun-like tightness of the vessels near the optic disk due to incompleted posterior vitreous detachment; 2) peripheral granuloma; 3) traction retinal folds. Shooting with fundus camera

ОБСУЖДЕНИЕ

В обоих представленных случаях сходным является то, что первоначально симптомы хориоретинального воспаления были скрыты за патологически измененным стекловидным телом. Общесоматический анамнез (гипертоническая болезнь в одном случае и сахарный диабет в другом) вместе с признаками гемофтальма в одном случае и ЗОСТ в обоих случаях уводил в сторону от истинной этиологии заболевания. Так, например, у второй пациентки ошибочный первичный диагноз фиброза стекловидного тела как осложнения пролиферативной диабетической ретинопатии был выставлен именно из-за наличия фонового заболевания — сахарного диабета и, кроме того, вследствие выраженной фибротизации отслоившейся задней гиалоидной мембраны и кольца Вейсса (рис. 3). Однако тщательное клиническое обследование, а также возможность динамического наблюдения с ежедневным осмотром и визуализацией новых симптомов позволила своевременно изменить тактику ведения у наших больных.

Периферическое расположение и относительно небольшие размеры хориоретинальных гранулем у пациенток заставили нас изначально предположить токсокарозную этиологию заболевания, поэтому в число лабораторных диагностических тестов было включено исследование титра антител к антигенам *Toxocara canis*, несмотря на то что данный возбудитель не считается эндемичным для Волгоградской области. Дополнительным аргументом в пользу назначения такого теста явилось то, что обе пациентки имели собак, которые могли быть возможным источником заражения.

Следует отметить одинаковые тенденции в развитии заболевания у пациенток одной возрастной группы с одинаковой рефракцией — миопия слабой и средней степени — с возникновением ЗОСТ тракционного происхождения, причем тракции были, скорее всего, спровоцированы изменениями кровенаполнения в хориоидее и сетчатке при формировании гранулемы. В пользу не дистрофической, но тракционной природы ЗОСТ свидетельствует и то, что у первой пациентки на парном правом глазу отсутствовала клинически значимая деструкция стекловидного тела или ЗОСТ, а также однотипность витреальных изменений на обоих глазах у второй пациентки с двусторонним хориоретинитом. Мы сделали заключение о наличии двустороннего токсокарозного поражения во втором клиническом случае, выявив гранулему только в левом глазу, поскольку в обоих глазах присутствовали признаки парспланита, который является одной из форм токсокарозного увеита [6]. Необходимо подчеркнуть необычность этого билатерального воспалительного процесса, поскольку в литературе, как правило, глазной токсокароз считается односторонним поражением [6, 7]. К еще одной особенности течения заболевания в представленных случаях можно отнести наличие инфекционных ассоциаций, так как у обеих пациенток мы выявили, наряду с токсокарозом, серологические маркеры активации герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекции, хотя имеются работы, свидетельствующие об отсутствии подобных ассоциаций при токсокарозных хориоретинитах у детей [8].

По данным различных литературных источников, токсокароз, как висцеральный, так и глазной, преимущественно встречается у детей и подростков ввиду преобладания в этой возрастной группе факторов случайной геофагии и близкого контакта с инвазированными животными. В статье обзорного характера В.М. Чередниченко [9], опубликованной в 1985 году, приведен анализ зарубежных и отечественных монографий и статей по данной теме за период с 1950 по 1984 год, свидетельствующий о том, что подавляющее большинство случаев было зафиксировано именно в этой возрастной группе. Публикации последнего времени указывают на то, что данная тенденция сохраняется в возрастной структуре заболеваемости

глазным токсокарозом и сегодня [8–16]. Однако приводимые нами случаи демонстрируют возможность заражения данной инвазией с развитием интраокулярного воспалительного процесса у взрослых пациентов, что должно привлечь внимание к этой проблеме не только детских офтальмологов.

При рассмотрении особенностей течения глазного токсокароза в приведенных случаях невольно возникают аналогии с явлением, которое в офтальмологии названо «маскарадным синдромом», хорошо знакомым офтальмоонкологам и заключающимся в маскировании течения внутриглазного неопластического процесса клинической картиной увеита [17, 18]. При токсокарозе в наших случаях, напротив, клиника увеита (хориоидита, парспланита) и ретинита была скрыта за другим заболеванием, имеющим абсолютно невоспалительный генез. Заглянуть за такой «маскарадный» костюм позволяет комплексное клинико-инструментальное обследование пациентов и наблюдение в динамике с применением классических методик офтальмодиагностики.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Гндоян И.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование текста, подготовка иллюстраций;
Петраевский А.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста, подготовка иллюстраций;
Тришкин К.С. — сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций;
Сахарова Э.Ю. — написание текста, редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ходжаян А.Б., Голубева М.В., Козлов С.С. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни. Протозоозы и гельминтозы.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 448 с. [Hodzhayan A.B., Golubeva M.V., Kozlov S.S. *Medical parasitology and parasitologic diseases. Protozoiasis and helmintiasis.* Moscow: GeOTAR-Media, 2016. 448 p. (In Russ.)].
2. Shields J.A. Ocular toxocariasis. *Rev. Surv. Ophthal.* 1984;28:361–381.
3. Paul M.M., Stefanic J., Twardosz-Pawlik H., Pecold C. The co-occurrence of Toxocara ocular and visceral larva migrans syndrome: a case series. *Cases J.* 2009;2:6881. DOI: 10.1186/1757-1626-2-6881
4. Nichols R.L. The etiology of visceral larva migrans. Diagnostic morphology of infective second-stage Toxocara larvae. *J. Parasitol.* 1956;42:349–362.
5. Wilder H.C. Nematode endophthalmitis. *Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryngol.* 1950;11:99–109.
6. Kanski J.J. *Clinical ophthalmology: a systematic approach.* 6th edition. Edinburgh: Elsevier Butterworth-Heinemann; 2007. 931 p.
7. Ahn S. J., Ryoo N-K., Woo S. J. Ocular toxocariasis: clinical features, diagnosis, treatment, and prevention. *Asia Pac Allergy.* 2014;4(3):134–141. DOI: 10.5415/apallergy.2014.4.3.134
8. Кричевская Г.И., Слепова О.С., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Денисова Е.В. К вопросу о роли инфекций в патогенезе ретинобластомы. *Российский офтальмологический журнал.* 2013;6(2):37–40. [Krichevskaya G.I., Slepova O.S., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Denisova E.V. The role of infections in retinoblastoma pathogenesis. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2013;6(2):37–40 (In Russ.)].
9. Чередниченко В.М. Поражения глаз при токсокарозе. *Офтальмологический журнал.* 1985;5:236–239. [Cherednichenko V.M. Ocular lesions in toxocariasis. Ophthalmological journal = *Oftal'mologicheskiy zhurnal.* 1985;5:236–239 (In Russ.)].
10. Конаныхина С.Ю. Клинико-иммунологические аспекты диагностики токсокароза у детей. *Инфекционные болезни.* 2005;3:5–11. [Konanykhina S.Yu. Clinical immunological aspects of toxocariasis diagnostics in children. Infectious diseases = *Infekcionnye bolezni.* 2005;3:5–11 (In Russ.)].
11. Кричевская Г.И., Денисова Е.В., Гвоздюк Н.А. Сочетанный висцеральный и глазной токсокароз у 11-летней девочки. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2010;2:51–53. [Krichevskaya G.I., Denisova E.V., Gvozdyuk N.A. Combined visceral and ocular toxacariasis in 11-year old girl. Russian pediatric ophthalmology = *Rossiyskyja pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2010;2:51–53 (In Russ.)].
12. Кувайцева Н.Г., Михайлова М.Г. Токсокароз глаз у детей. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2013;1:65–66. [Kuvaitseva N.G., Mikhailova M.G. Ocular toxocarosis in children Russian pediatric ophthalmology = *Rossiyskyja pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2013;1:65–66 (In Russ.)].
13. Чернова Т.М. Проблема гельминтозов в педиатрии. Что делать? *Медицинский совет.* 2015;14:73–76. [Chernova T.M. The problem of helminthiasis in pediatrics. Toxocariasis. What should be done? Medical Council = *Meditsinskiy sovet.* 2015;14:73–76 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-14-73-76
14. Бодня Е.И., Бодня И.П., Ануар А.Х. Поражения глаз при токсокарозе. *Клиническая инфектология и паразитология.* 2016;5(2):227–233. [Bodnya E.I., Bodnya I.P., Anwar A. Kh. Eye lesions in toxocariasis. Clinical infectology and parasitology = *Klinicheskaya infektolodiya i parazitologia.* 2016;5(2):227–233 (In Russ.)].
15. Бекиш Л.Э. Клинико-эпдемиологические особенности висцерального и глазного токсакароза у детей и взрослых Витебска и Витебской области. *Клиническая инфектология и паразитология.* 2017;6(2):245–248. [Bekish L.E. Clinical and epidemiological peculiarities of the course of visceral and ocular toxocarosis in children and adults of Vitebsk and Vitebsk region. Clinical infectology and parasitology = *Klinicheskaya infektolodiya i parazitologia.* 2017;6(2):245–248 (In Russ.)].
16. Зырянова Е.В., Прилипко Н.Ю., Подлинов А.С., Олонцева А.А. Клинический случай глазной формы токсокароза у ребенка. *Современные технологии в офтальмологии.* 2018;2:257–258. [Zyryanova E.V., Prilipko N.Yu., Podlinov A.S., Olonceva A.A. Clinical case ocular form of toxocariasis in child. Current technologies in ophthalmology = *Sovremennye tehnologii v oftal'mologii.* 2018;2:257–258 (In Russ.)].
17. Corrivean C., Easterbroox M., Payne D. Lymphoma simulating uveitis (masquerade syndrome). *Can.J. Ophthalmol.* 1986; 21:144–149.
18. Гришина Е.Е., Рябцева А.А. Первичные ретинальные лимфомы (взгляд офтальмолога) *Восток Запад. Точка зрения.* 2014; 1 : 275–276. [Grishina E.E., Ryabceva A.A. Primary retinal lymphomas (ophthalmologist's view). East Vest. Point of view.= *Vostok Zapad. Tochka zrenija.* 2014; 1 : 275–276 (In Russ.)]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Гндоян Ирина Асатуровна
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, 400161, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Петраевский Алексей Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, 400161, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сахарова Элина Юрьевна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологии
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, 400161, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Тришкин Константин Сергеевич
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, 400161, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Volgograd State Medical University
Gndoyan Irina A.
MD, Professor of Ophthalmology department
Pavshih bortsov sq., 1, Volgograd, 400161, Russian Federation

Volgograd State Medical University
Petrayevsky Alexey V.
MD, Professor, head of Ophthalmology department
Pavshih bortsov sq., 1, Volgograd, 400161, Russian Federation

Volgograd State Medical University
Sakharova Elina Yurjevna
PhD, Assistant Professor of Biology department
Pavshih bortsov sq., 1, Volgograd, 400161, Russian Federation

Volgograd State Medical University
Trishkin Konstantin S.
PhD, Assistant Professor of Ophthalmology department
Pavshih bortsov sq., 1, Volgograd, 400161, Russian Federation

ПАТЕНТЫ/PATENTS

Чтобы ознакомиться с полными текстами зарубежных патентов, следует пройти по ссылке https://ru.espacenet.com/?locale=ru_RU с указанием номера документа, отраженного в реферате

ZA202002821 (B) — 2021-08-25

USE OF A VEGF ANTAGONIST TO TREAT ANGIOGENIC EYE DISORDERS

The present invention provides methods for treating or preventing diabetic retinopathy, e.g., nonproliferative diabetic retinopathy, by sequentially administering multiple doses of a VEGF antagonist to a patient. The methods of the present invention include the administration of a 2mg aflibercept by intravitreal injection q8 weeks after three or five initial monthly doses (2q8) or 2 mg q16 weeks after three initial monthly doses and one 8-week interval (2q16). Moreover, the present invention provides methods for reversing or halting the progression NPDR to PDR (e.g., such that the DRSS is reduced by 2 or 3 levels) or preventing the occurrence or reoccurrence of a vision threatening complication by administering aflibercept according to the dosing regimens set forth herein.

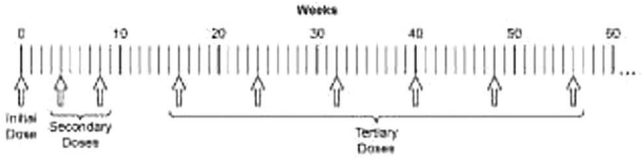


FIG. 1

WO2021168130 (A1) — 2021-08-26

ADJUSTABLE FLOW GLAUCOMA SHUNTS HAVING NON-LINEARLY ARRANGED FLOW CONTROL ELEMENTS, AND ASSOCIATED SYSTEMS AND METHODS

The present technology is directed to adjustable shunts for treating glaucoma. In particular, some embodiments provide shunts having a plurality of individually actuatable flow control elements that can control the flow of fluid through associated ports and/or flow lumens. For example, each individually actuatable flow control element can be actuated to modify a flow of a corresponding port and/or flow lumen. The individually actuatable flow control elements may be actuated along a given actuation axis. A flow control assembly may include a plurality of flow control elements arranged about a collection region. Accordingly, the shunts described herein can be manipulated into a variety of configurations that provide different drainage rates based on a degree to which the ports and/or flow lumens are blocked or unblocked, therefore providing a titratable glaucoma therapy for draining aqueous from the anterior chamber of the eye.

WO2021168150 (A1) — 2021-08-26

TREATMENT OF THE CORNEA USING CROSSLINKING AND MECHANICAL LOAD

A method of treatment of the cornea of an eye including exposing the cornea to a crosslinking medium, and applying a mechanical loading to the cornea, wherein the mechanical loading is selected as a strain proportional to the dimensions of the eye being treated. A method of altering the curvature of the cornea is provided including controlling a light source to apply light energy pulses to corneal tissue; wherein the light energy pulses are below an optical breakdown threshold for the cornea; ionize water molecules within the treated corneal layer to generate reactive oxygen species; and initiate crosslinking within the extracelleular matrix of the cornea to change the physical properties of the cornea, e.g., the stiffness of the cornea.

WO2021168218 (A1) — 2021-08-26

COMPOSITIONS COMPRISING AXITINIB AND METHODS OF TREATING OCULAR DISORDERS

This disclosure is generally related to ophthalmic therapies, and more particularly to methods and devices that allow for infusion of a fluid drug formulation into posterior ocular tissues for targeted, localized treatment, for example, for the treatment of wet AMD in human patients. The drug formulation may be injected into the suprachoroidal space (SCS) or subretinal space of an eye. The drug formulation may include a tyrosine kinase inhibitor, such as axitinib.

AU2020216205 (A1) — 2021-08-26

OPHTHALMIC CUTTING INSTRUMENTS HAVING INTEGRATED ASPIRATION PUMP

A device for extracting lens material from an eye including a distal, disposable portion releaseably coupleable to a proximal, reusable portion. The disposable portion includes a cutting tube having a distal cutting tip and an inner lumen having an open distal end. The disposable portion includes an aspiration pump fluidly coupled to the inner lumen of the cutting tube and a cutting tube drive mechanism configured to oscillate the cutting tube. The reusable portion includes an aspiration pump motor configured to drive the aspiration pump and a coupler for releaseably operatively coupling the pump motor to the aspiration pump. Related devices, systems, and methods are disclosed.

AU2021212104 (A1) — 2021-08-26

OCULAR IMPLANT AND DELIVERY SYSTEM

An ocular implant including a drug releasing element and having an inlet portion and a Schlemm's canal portion distal to the inlet portion, the inlet portion being disposed at a proximal end of the implant and sized and configured to be placed within an anterior chamber of a human eye, the Schlemm's canal portion being arranged and configured to be disposed within Schlemm's canal of the eye when the inlet portion is disposed in the anterior chamber.

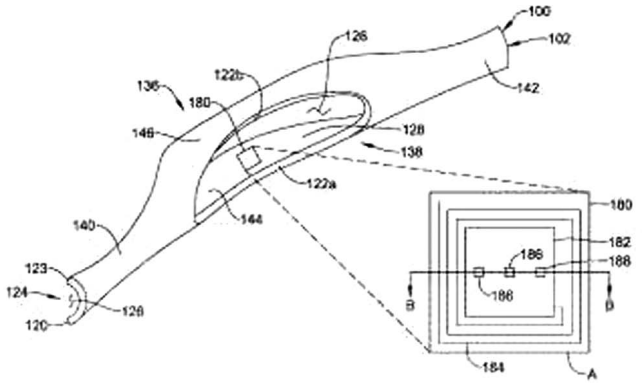


FIG. 6A

CA3127571 (A1) — 2020-07-30

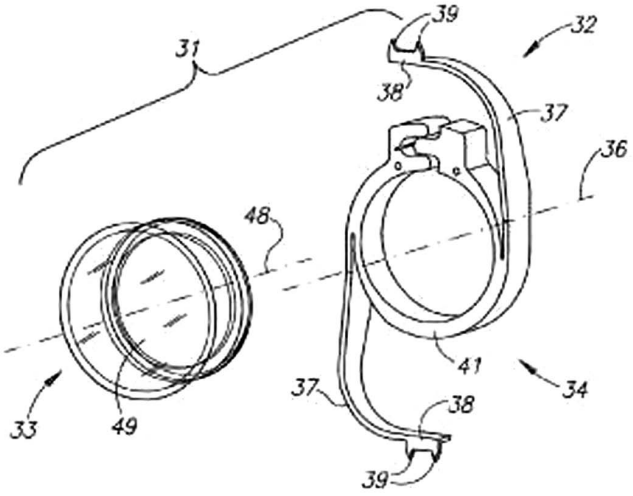
APPARATUS, SYSTEM AND METHOD OF DETERMINING ONE OR MORE PARAMETERS OF A REFRACTIVE ERROR OF A TESTED EYE

Some demonstrative embodiments include apparatuses, systems and/or methods of determining one or more parameters of a refractive error of a tested eye. For example, a computing device may be configured to process depth mapping information to identify depth information of a tested eye; and to determine one or more parameters of a refractive error of the tested eye based on the depth information of the tested eye.

US2021259826 (A1) — 2021-08-26

ACCOMMODATING INTRAOCULAR LENS ASSEMBLIES AND ACCOMMODATION MEASUREMENT IMPLANT

The present invention pertains to accommodating intraocular lens (AIOL) assemblies including a haptics system for self-anchoring implantation in a human eye's annular ciliary sulcus for retaining an AIOL at a desired position along the human eye's visual axis, and an accommodation measurement implant (AMI) for determining accommodation and accommodation forces in an experimental set-up including an animal's eye.





СПАСАТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ОЧАГЕ ИНФЕКЦИИ И ВОСПАЛЕНИЯ





ЛСР-006467/09 ОТПУСК ПО РЕЦЕПТУ

КОМБИНИЛ®

ципрофлоксацин 0,3% дексаметазон 0,1%

Бактерицидное действие ципрофлоксацина[1]

Отсутствие перекрестной резистентности с антибактериальными препаратами других групп[2]

- **Водный раствор**
- **Содержит гидроксипропил-ß-циклодекстрин, обеспечивающий лучшее проникновение дексаметазона во влагу передней камеры глаза[3]**

* ГПβЦД – гидроксипропил-β-циклодекстрин.

1. Инструкция по применению препарата Комбинил®.
2. Бердникова Н.Г. Значимость применения ципрофлоксацина в клинической практике. РМЖ. 2007;5:351.
3. Loftsson T., Stefansson E. Cyclodextrins in eye drop formulations: enhanced topical delivery of corticosteroids to the eye. Acta Ophthalmol Scand. 2002;4.80(2):144-50.

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

ВЫКЛЮЧЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И БОЛИ





БРОКСИНАК®

бромфенак 0,09%

Действие в заднем отрезке глаза в течение 24 часов[1]

Уменьшает развитие макулярного отека, в том числе и у пациентов с диабетической ретинопатией[2,3,4]

Не снижает чувствительность роговицы[5]



ЛСР-006467/09 ОТПУСК ПО РЕЦЕПТУ

1. Baklayan GA, Patterson HM, Song CK, et al., 24-hour evaluation of the ocular distribution of (14)C-labeled bromfenac following topical instillation into the eyes of New Zealand White rabbits, J Ocul Pharmacol Ther, 2008;24:392–8.
2. Sheppard John, Topical bromfenac for prevention and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery: a review. Clinical Ophthalmol. 2016;10:2099–2111.
3. Walter Keith A et al. Management of Ocular Inflammation following Routine Cataract Surgery—Topical Corticosteroid (Prednisolone) versus Topical Non-steroidal (Bromfenac). US Ophthlmic reviw. 2011;4(2):97–100.
4. Pinna Antonio et al. Bromfenac eyedrops in the treatment of diabetic macular edema: a pilot study. Eur J Ophthalmol. 2016.
5. Yanai K. et al. Corneal sensitivity after topical bromfenac sodium eye-drop instillation. Clin Ophthalmol. 2013;7:741-744.
6. Cho Hyung et al. New look at ocular inflammation control-powerful and fast-acting twice-daily Bromfenac for a Novel standard in the treatment of inflammation. European ophthalmic review. 2011;5(1):20–65.

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

NIDEK

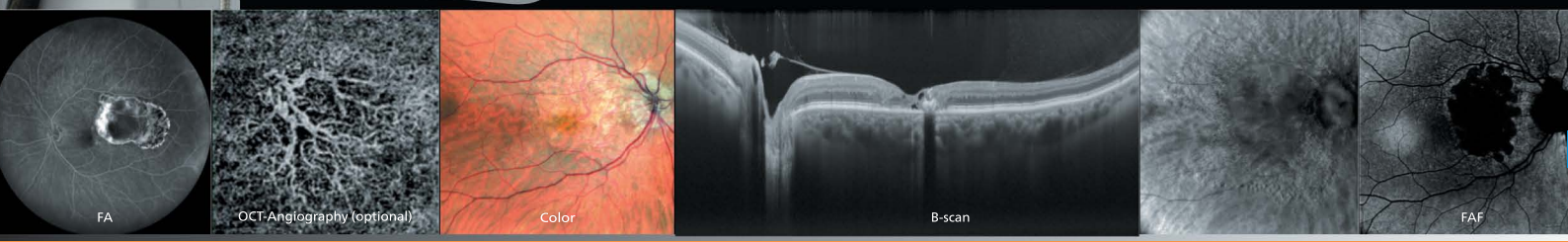
Сканирующий лазерный офтальмоскоп Mirante



Мультимодальная универсальная ультра 4K HD система для визуализации глазного дна и переднего сегмента. Mirante позволяет использовать несколько различных технологий визуализации в одном приборе: оптическая когерентная томография (OCT) с высоким разрешением и конфокальный сканирующий лазерный офтальмоскоп (cSLO), обе технологии с возможностью ультраширокой визуализации; OCT - ангиография (OCTA); цветная фотография глазного дна, флюоресцентная (FA) и индоцианин-зеленая ангиография (ICGA); аутофлуоресценция глазного дна (FAF) в зеленом и синем свете; ретро режим.

cSLO имеет 4 отдельных лазерных источника, способных проникать на разную глубину, что позволяет использовать их в разных технологиях диагностики. Синий лазер участвует в формировании цветного изображения глазного дна, используется для FAF в синем свете и при FA. Зеленый лазер участвует в формировании цветного изображения глазного дна и используется для FAF в зеленом свете. Красный лазер участвует в формировании цветного изображения глазного дна и используется в системе фиксации. Инфракрасный лазер применяется для визуализации в ретро-режиме (создание псевдо-3D изображения), для инфракрасной визуализации глазного дна и для ICGA.

Благодаря программному обеспечению NAVIS-EX возможно интегрировать данные, полученные с помощью системы Mirante, с другими диагностическими приборами компании NIDEK.



Mirante
FA/ICG/OCT

MD vision

Компания МД ВИЖН
эксклюзивный дистрибьютор NIDEK Co. Ltd
в России и странах СНГ
117312, Россия, Москва, ул.Губкина, д.14
Тел.:+7 (495) 988-22-67 (многоканальный)
www.nidek.ru



Высокое качество постоянного зрения на всех расстояниях

Увеличение диапазона фокуса

Некорригированная острота зрения[1]

91.2% пациентов — **20/25** расстояние вдаль

96.6% пациентов — **20/25** среднее расстояние

84.4% пациентов — **20/32** расстояние вблизи

Превосходная контрастность изображения

Контрастность изображения сравнима с показателями у монофокальной ИОЛ[1] благодаря активной коррекции хроматической аберрации[2]

Низкий уровень нежелательных оптических эффектов[1]

90% случаев — без ореолов

7.5% Умеренно **2.7%** Сильно

98% случаев — без бликов ночью

2.0% Умеренно **0%** Сильно

95% случаев — без вспышек

3.4% Умеренно **1.4%** Сильно

Обеспечение удобства использования

TECNIS Symfony® высокоустойчива к астигматизму и децентрации[3,4]

TECNIS
Symfony®
ИОЛ с увеличенным диапазоном фокуса

Открывая новые горизонты



Справочные источники

1. TECNIS Symfony® DFU Z311406 версия. A. Октябрь 2019. США.
2. «ФПК TECNIS Symfony® и других моделей ИОЛ» - Автор: Вибер Х.. 23 июня 2017.
3. «Пороговое значение коррекции остаточного астигматизма и степень удовлетворенности пациентов при использовании интраокулярных линз: бифокальных, трифокальных, с расширенной глубиной фокуса» - Автор: Кароне Ф., «Журнал офтальмологии», 2017;7(01):1-7.
4. «Устойчивость ИОЛ TECNIS Symfony® к децентрации» - Автор: Пирс П., Вибер Х.. 30 июня 2016

Информация для медицинских специалистов.

Регистрационное удостоверение № РЗН 2019/9009 от 04 октября 2019.

TECNIS® и TECNIS Symfony® являются торговыми марками компании Johnson & Johnson Surgical Vision, Inc.
ООО "Джонсон & Джонсон". 2020 г. | PP2020CT4160

Johnson & Johnson VISION

BAUSCH+ Health



Окувайт® Форте

СИЛЬНЕЕ ВРЕМЕНИ



ДС №МГ RU.001.П4420 от 14.05.2021
СГР № RU.77.99.88.003.R.000500.02.20 от 20.02.2020 г.

Помогает улучшать функциональное состояние сетчатки

Сбалансированная формула основана на крупных международных исследованиях*

Технология микрокапсулирования способствует постепенному высвобождению действующих веществ, что помогает компонентам лучше всасываться

РЕКЛАМА
RUS-OPH-OCU-OCU-01-2021-2801
Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, беременность, кормление грудью.
Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

* AREDS (2001 г., 3640 чел.); AREDS2 (2013 г., 4203 чел.): субстанция, в дальнейшем используемая для производства ОКУВАЙТ, предоставлена компанией Bausch+Lomb в рамках программы R&D. Исследования на продукте Окувайт: LUNA (2007 г., 136 чел.); CARMA: (2009 г., 433 чел.).
Полную информацию Вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр.5.
Тел.: +7 (495) 510 28 79; bauschhealth.ru

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:

- мониторирования: 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 факоэмульсификацию 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

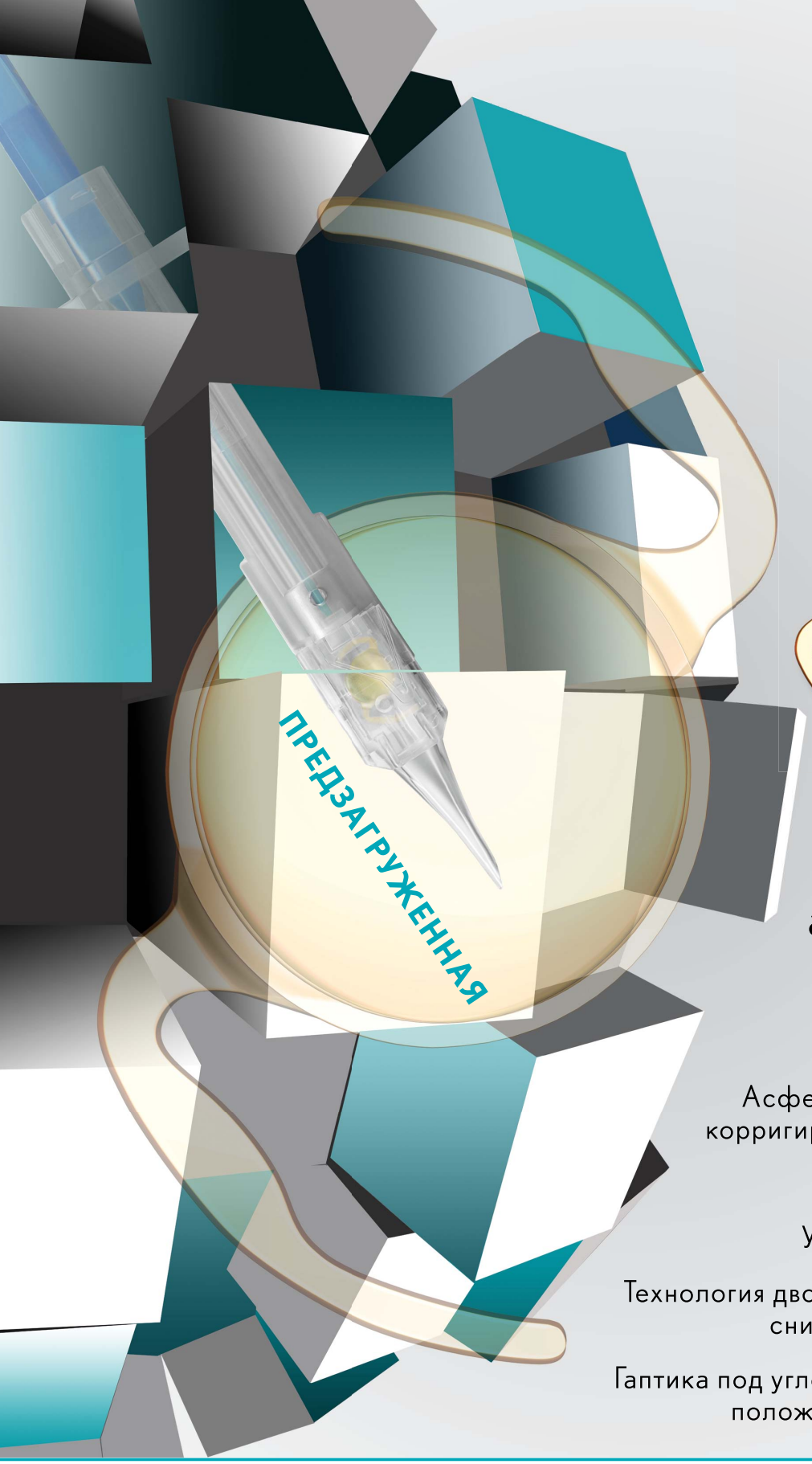
РЕКЛАМА

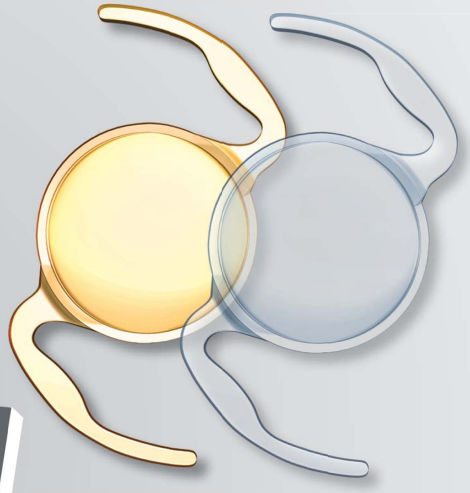
ООО «Бауш Хелс»
Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д.31, стр. 5.
Тел./факс: +7 495 510 28 79,
www.bauschhealth.com
Система офтальмологическая микрохирургическая Стелларис/Стелларис ПС (Stellaris/Stellaris PC) РУ 06.04.2020 / РЗН 2017/6430
Информация предназначена для медицинских работников

BAUSCH + LOMB

EyeCee* ONE PRELOADED

EyeCee ONE CRYSTAL PRELOADED





Гидрофобная акриловая ИОЛ

- Полностью готова к имплантации
- Асферическая аберрационно-корригирующая (-0,13 µm) оптика
- Квадратный край 360°
- УФ и фильтр синего света
- Технология двойной полимеризации для снижения риска глистенинга
- Гаптика под углом 90° для оптимального положения в капсульном мешке

ООО «Бауш Хелс»
Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел./факс: +7 (495) 510 28 79
www.bauschsurgical.ru
Регистрационное удостоверение № РЗН 2021/14132 от 23.04.2021.
Линзы интраокулярные заднекамерные псевдофакичные EyeCee®:
EyeCee® One, EyeCee® One preloaded, EyeCee® One crystal, EyeCee® One crystal preloaded

BAUSCH + LOMB
See better. Live better.

*EyeCee One preloaded - Ай-Си уан преоадед, EyeCee One crystal preloaded - Ай-Си уан кристал преоадед,
See better,Live better - Видеть лучше,Жить лучше

RUS-SRG-IOL-IOL-06-2021-3029

Гранд Оптикс

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ И РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ



BAUSCH + LOMB

Офтальмологическая хирургическая система Stellaris



TOPCON

Офтальмологический трехмерный оптический когерентный томограф DRI OCT Triton



Лазерный фотодеструктор «Q-Las»



TOPCON

Операционный микроскоп OMS-800

Интраокулярная линза ENVISTA® / ENVISTA® TORIC

Линза Akreos AO

Линза Akreos AO MI60

ООО «ГРАНД ОПТИКС»
РФ, 127055, г. Москва, ул. Образцова, д. 3
www.grand-optics.ru

info@grand-optics.ru
тел.: +7 (495) 737-08-40
факс: +7 (495) 737-08-41

R-OPTICS

TOPCON



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

URSAPHARM
Arzneimittel GmbH

Ваш эксперт в решении проблем «сухого глаза»

Уже более 10 лет инновационные продукты для увлажнения глаз

HYLO®
ЗАБОТА О ГЛАЗАХ



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

РЕКЛАМА

УРСАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ
107996, Москва, ул. Гиляровского, д. 57, стр. 4. Тел./факс: (495) 684-34-43
E-mail: ursapharm@ursapharm.ru www.ursapharm.ru

* ИНСАЙТ ХЕЛС (Май 2014)
** Результаты исследования Федеральной ассоциации фармацевтов Германии (BVDA)

SENJU

Японская фармацевтическая компания
представляет в России свои
офтальмологические препараты



Японское качество.
Для уверенного взгляда в будущее.

НАКВАН®
Капли глазные 0,09%

НПВС, действующее вещество - Бромфенак (капли глазные)

КАТАЛИН®
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ РАСТВОР

Антикатарактный препарат, действующее вещество - Пиреноксин (офтальмологический раствор)