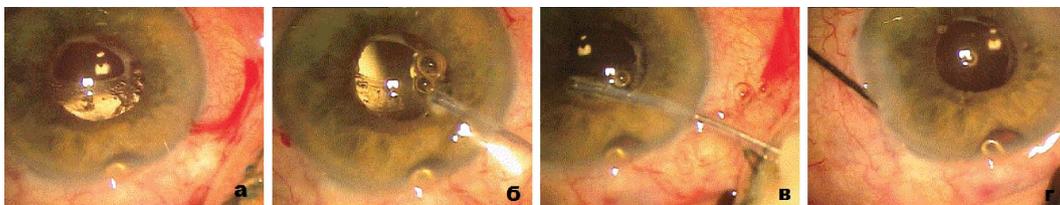


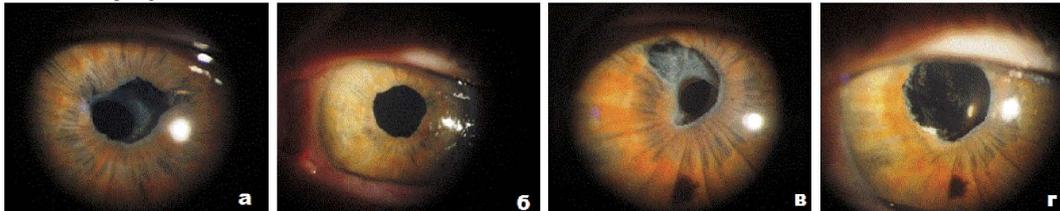
ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY IN RUSSIA

Volume 18, Number 4 (December), 2021

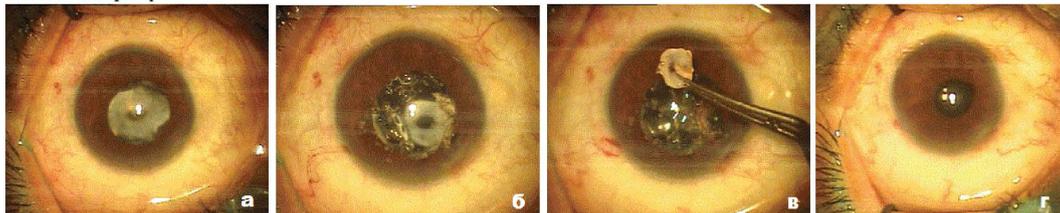
Том 18, номер 4 (декабрь), 2021 год



Клинический пример 1

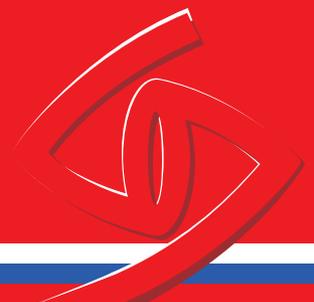


Клинический пример 2



Клинический пример 3

*Применение плазменной энергии для расширения капсулорексиса
при контракционном капсулярном синдроме
Enlargement of Phimotic Capsulorhexis Using Plasma Energy (p. 979)*



ЯСНЫЙ ВЗГЛЯД!

Северная
ЗВЕЗДА 



АЛЬФА-АДРЕНОМИМЕТИК

Фенилэфрин-СЗ

капли глазные

2,5%  5 мл

**ПРОТИВОГЛАУКОМНОЕ
СРЕДСТВО**

Латанопрост

капли глазные

0,005%  2,5 мл



Больше
информации
на сайте

Реклама

ОТПУСКАЮТСЯ ПО РЕЦЕПТУ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

Том 18, номер 4, 2021

Volume 18, Number 4, 2021

© журнал «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ»

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

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

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

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

Периодичность издания 4 номера в год.

Тираж 1000 экземпляров.

Адрес редакции:

121609 Москва, Рублевское шоссе, 48/1

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

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

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

Научный редактор:

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

Реклама и распространение:

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

ПОДПИСНА НА ЖУРНАЛ «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ»

Подписку на журнал «Офтальмология» можно оформить в интернет-каталоге www.pressa-rlf.ru и www.akc.ru или через ГК Урал-Пресс, связавшись с отделом подписки по электронной почте/телефону. Подписной индекс — 84205

Статьи публикуются в полнотекстовом варианте на сайте журнала

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

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

Отпечатано в ООО «Издательство "Триада"»:

пр-т Чайковского, 9, оф. 514, Тверь, 170034, Российская Федерация.

Подписано в печать: 09.12.2021

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

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

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

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

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

Иностранцы члены редакционной коллегии

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

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

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

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

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

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

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

Том 18, номер 4, 2021

Volume 18, Number 4, 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

You can subscribe to the journal "Ophthalmology in Russia" in the Internet catalog www.pressa-rf.ru and www.akc.ru or via Ural-Press Group of Companies, by contacting the subscription department by e-mail / phone. Subscription index 84205

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

Printed by Publishing House Triada, Ltd.
Address: 9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russian Federation.
Signed for printing: December 9, 2021.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Vladimir N. Trubilin — PhD, MD, Professor, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Head of the of Ophthalmology Department, Moscow, Russia

Founder/Publisher

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

Deputy Editor-in-chief

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

Executive director of Ophthalmology publishing group

Elizabeth G. Polunina — PhD, MD, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Department of Ophthalmology, Professor, Moscow, Russia

Editorial council

Sergei E. Avetisov — PhD, MD, Professor, Academician of Russian Academy of Science, Institute of Eye Diseases, Director on Science, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Ophthalmology, Chief, Moscow, Russia

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

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

Natalia I. Kuryшева — PhD, MD, Professor, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Consulting and Diagnostic Department, Chief, Moscow, Russia

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

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

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

Vardan R. Mamikonyan — PhD, MD, Professor, Head of the Ophthalmology Department Medical Scientific and Educational Center of Moscow State University M.V. Lomonosov, Director, Moscow, Russia

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

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

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

Igor G. Ovechkin — PhD, MD, Professor, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Consulting and Diagnostic Department, Chief, Moscow, Russia

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

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

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

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

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

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

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

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

IN RUSSIA

Том 18, номер 4, 2021

Volume 18, Number 4, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

С.В. Сдобникова Закономерности естественной эволюции пролиферативного процесса при диабетической ретинопатии. Понятие ремиссии пролиферативной диабетической ретинопатии	763
А.Н. Куликов, Е.В. Даниленко, А.Р. Кузнецов Биометрия и силиконовая тампонада витреальной полости глаза. Обзор	769
Д.Ю. Майчук, А.А. Тарханова Преимущества «мягких стероидов» в лечении воспалительных заболеваний глаз. Обзор	778
Е.Н. Матюхина Применение бромфенака в офтальмологической практике (обзор литературы)	784
А.В. Петраевский, К.С. Тришкин, И.А. Гндоян Идиопатическая внутричерепная гипертензия: современные нейроофтальмологические аспекты	791
Д.Ф. Покровский Эффективность и безопасность бинокулярной факоемульсификации катаракты	801
Р.Р. Хубиева Микропериметрия в детской практике	807

ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ

В.Н. Казайкин, А.Ю. Клейменов, Е.М. Мурашова, В.Г. Чащин Метод расчета длины циркулярной ленты при лечении отслойки сетчатки для создания оптимального вала вдавления склеры	815
М.Е. Коновалов, К.В. Бурдель, М.Л. Зенина, А.Б. Резникова, М.М. Коновалова Удовлетворенность пациента в зависимости от результатов имплантации ИОЛ	822
А.Н. Куликов, Е.В. Даниленко, А.А. Дзилихов Оценка влияния имплантации внутрикапсульного кольца на положение интраокулярной линзы в отдаленном периоде после неосложненной факоемульсификации	827
Н.В. Майчук, И.А. Мушкова, Л.Т. Шамсетдинова, М.Р. Образцова К вопросу об астигматизме после кераторефракционных операций	833
Е.Ю. Маркова, Г.В. Авакянц, Е.В. Кечин Кератоконус у детей. Современные возможности лечения	840
К.Б. Першин, Н.Ф. Пашинова, А.Ю. Цыганков, Е.А. Корнеева Анализ эффективности и безопасности имплантации новой асферической гидрофобной акриловой монофокальной ИОЛ в краткосрочном периоде наблюдения	845
М.А. Альноелати Альмасри, В.С. Стебнев Использование однофокусной торической интраокулярной линзы для коррекции астигматизма в процессе хирургии катаракты: рефракционное состояние и острота зрения	852

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.И. Курышева, Л.В. Лепешкина Оценка морфофункциональных изменений в определении прогрессирования начальной стадии первичной глаукомы	857
В.Г. Лихванцева, О.А. Анурова, С.Е. Астахова, М.В. Верещагина, В.Э. Ованесян, Е.В. Степанова Рецептор VEGF-R1/Flt-1 как характеристика ангиогенного фенотипа увеальной меланомы	866
В.О. Пономарев, В.Н. Казайкин, А.В. Марахонов, А.С. Вохминцев, И.А. Вайнштейн, С.В. Дежуров, В.В. Марышева Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 660 и биокомпьютеров на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование. Часть 2 (1-й этап)	876
Н.А. Бакунина, Л.Н. Колесникова, Ж.М. Салмаси, Л.М. Балашова Патогенетическое обоснование нового взгляда на лечение закрытоугольной глаукомы	885
И.В. Зольникова, В.В. Кадышев, А.В. Марахонов, А.Б. Черняк, С.В. Милаш, Ю.А. Бобровская, Н.А. Уракова, Н.Ш. Кокоева, С.И. Куцев, Р.А. Зинченко Клинико-генетические корреляции при наследственных заболеваниях сетчатки с мутациями в гене ABCA4 у пациентов российской популяции	897
А.Ю. Конькова, Э.С. Горювич, Т.В. Гаврилова, М.В. Черешнева Видовой состав микробиоты и биологические свойства доминантных видов бактерий в слезной жидкости у пациентов с эндогенными увеитами	908
В.Г. Лихванцева, О.А. Анурова, С.Е. Астахова, М.В. Верещагина, В.Э. Ованесян, Е.В. Степанова Экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия в увеальной меланоме	914
Е.Ю. Маркова, Р.С. Исабеков, Л.В. Венедиктова Прогрессирование миопии у детей школьного возраста после домашнего карантина в связи с COVID-19	922
И.Г. Овечкин, В.Е. Юдин, Е.И. Ковригина, А.А. Будко, В.В. Матвиенко Методологические принципы разработки опросника «качества жизни» у пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома	926

ОФТАЛЬМОФАРМАКОЛОГИЯ

Е.Л. Ефимова, В.В. Бржеский Новые возможности антибактериальной терапии блефароконъюнктивита у детей	932
Д.Ю. Майчук, А.О. Лошкарева, А.А. Тарханова Оценка эффективности применения антиоксиданта в комплексной терапии для снижения степени выраженности синдрома сухого глаза у пациентов с сопутствующим токсико-аллергическим компонентом и тяжелой формой роговично-конъюнктивального кератита	938
С.Н. Сахнов, В.В. Мясникова, К.И. Мелконян, С.В. Кравченко Оценка эффективности плазмафереза как способа профилактики болезни трансплантата у пациентов с кератопластикой	946
А.С. Апостолова, А.В. Малышев, А.А. Башко, А.А. Сергиенко, Е.В. Кудрявцева Особенности первичной глазной инвалидности в Краснодарском крае в 2016–2018 годах	955
Е.П. Тарутта, О.В. Проскурина, Е.Н. Иомдина Контроль миопии в реальной клинической практике: результаты экспертного исследования	962

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В. Кумар Опыт применения плазменной энергии для расширения капсулорексиса при контракционном капсулярном синдроме (клинические случаи)	972
Е.В. Майчук, И.А. Мушкова, М.Р. Образцова Клинический случай двухэтапной зрительно-функциональной реабилитации пациента с постинфекционным помутнением роговицы центральной локализации в сочетании со смешанным астигматизмом методами лазерной кераторефракционной хирургии	981

ПАТЕНТЫ

988

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

IN RUSSIA

Том 18, номер 4, 2021

Volume 18, Number 4, 2021

CONTENTS OVERVIEW

S.V. Sdobnikova Regularities of the Natural Evolution of the Proliferative Process in Diabetic Retinopathy. The Concept of Remission of Proliferative Diabetic Retinopathy	763
A.N. Kulikov, E.V. Danilenko, A.R. Kuznetsov Biometry in Silicone Oil Filled Eyes. A Review	769
D.Yu. Maychuk, A.A. Tarkhanova Advantages of "Soft Steroids" in the Treatment of Inflammatory Eye Diseases. Overview	778
E.N. Matyukhina The Use of Bromfenac Ophthalmic Solution in Clinical Practice (Literature Review)	784
A.V. Petrayevsky, K.S. Trishkin, I.A. Gndoyan Idiopathic Intracranial Hypertension: Current Neuroophthalmologic Points	791
D.F. Pokrovsky Efficiency and Safety of Binocular Cataract Phacoemulsification	801
R.R. Khubieva Microperimetry in Children's Practice	807

OPHTHALMOSURGERY

V.N. Kazaykin, A.Yu. Kleymenov, E.M. Murashova, G.V. Chashchin A Method of Circular Scleral Buckle Length Calculation in Retinal Detachment Surgery	815
M.E. Kononov, K.V. Burdel, M.L. Zenina, A.B. Reznikova, M.M. Kononova Patient Satisfaction Based on IOL Implantation Results	822
A.N. Kulikov, E.V. Danilenko, A.A. Dzilikhov Assessment of the Capsular Tension Ring Implantation Effect on the IOL Position in the Long Term Period after Uncomplicated Phacoemulsification	827
N.V. Maychuk, I.A. Mushkova, L.T. Shamsedinova, M.R. Obratsova Regarding the Question of Postoperative Asthenopia	833
E.Yu. Markova, G.V. Avakyants, E.V. Kechin Keratoconus in Children. Modern Treatment Options	840
K.B. Pershin, N.F. Pashinova, A.Iu. Tsygankov, E.A. Korneeva Efficacy and Safety Analysis of the New Aspheric Hydrophobic Acrylic Monofocal IOL Implantation at Short-Term Follow-Up	845
M.A. Alnoelaty Almasri, V.C. Stebnev Correction of Astigmatism by a Single-Focus Toric Intraocular Lens during Cataract Surgery: Refractive State and Visual Acuity	852

CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH

N.I. Kuryshva, L.V. Lepeshkina The Assessment of Morphological and Functional Changes in the Detection of the Initial Stage of Primary Glaucoma	857
V.G. Likhvantseva, O.A. Anurova, S.E. Astakhova, M.V. Vereshchagina, V.E. Ovanesyan, E.V. Stepanova VEGF-R1/Flt-1 Receptor as a Characteristic of the Angiogenic Phenotype of Uveal Melanoma	866
V.O. Ponomarev, V.N. Kazaykin, A.V. Lizunov, A.S. Vokhmintsev, I.A. Vainshtein, S.V. Dezhurov, V.V. Marysheva Evaluation of the Ophthalmotoxic Effect of Quantum Dots InP/ZnSe/ZnS 660 and Bioconjugates Based on Them in Terms of the Prospects for the Treatment of Resistant Endophthalmitis. Experimental Research. Part 2 (Stage 1)	876
N.A. Bakunina, L.N. Kolesnikova, J.M. Salmasi, L.M. Balashova Pathogenetic Justification of a New View on the Treatment of Angle-Closure Glaucoma	885
I.V. Zolnikova, V.V. Kadyshch, A.V. Marakhonov, A.B. Chernyak, S.V. Milash, Yu.A. Bobrovskaya, N.A. Urakova, N.Sh. Kokoeva, S.I. Kutsev, R.A. Zinchenko Clinical and Genetic Correlations of Inherital Retinal Disease with Mutations in the ABCA4 Gene by Patients of the Russian Population	897
A.Yu. Konkova, E.S. Horowitz, T.V. Gavrilova, M.V. Cheresheva The Species Composition of Microbiota and Biological Properties of Dominant Bacterial Species in the Lacrimal Fluid in Patients with Endogenous Uveitis	908
V.G. Likhvantseva, O.A. Anurova, S.E. Astakhova, M.V. Vereshchagina, V.E. Ovanesyan, E.V. Stepanova Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Uveal Melanoma	914
E.Yu. Markova, R.S. Isabekov, L.V. Venediktova The Myopia Progression in School-Age Children after Home Quarantine Due to COVID-19	922
I.G. Ovechkin, V.E. Yudin, E.I. Kovrigina, A.A. Budko, V.V. Matvienko Methodological Principles for the Development of a Questionnaire "Quality of Life" in Patients with Computer Visual Syndrome	926

OPHTHALMOPHARMACOLOGY

E.L. Efimova, V.V. Brzheskiy New Possibilities of Antibiotic Therapy for Blepharconjunctivitis in Children	932
D.Yu. Maychuk, A.O. Loshkareva, A.A. Tarkhanova Evaluation of the Antioxidant Effectiveness in Reduction of the Dry Eye Syndrome among Patients with Relevant Toxicallergic Component and a Severe Case of Corneal-Conjunctival Xerosis	938
S.N. Sakhnov, V.V. Myasnikova, K.I. Melkonyan, S.V. Kravchenko To Evaluate the Effectiveness of Plasmapheresis as a Method for the Graft Disease Prevention in Patients with Keratoplasty	946
A.S. Apostolova, A.V. Malyshev, A.A. Bashko, A.A. Sergienko, E.V. Kudryavceva Features of Primary Ocular Disability in the Krasnodar Region in 2016–2018	955
E.P. Tarutta, O.V. Proskurina, E.N. Iomdina The Myopia Control in Real Clinical Practice: The Results of an Expert Study	962

CLINICAL CASE

V. Kumar Enlargement of Phimotic Capsulorhexis Using Plasma Energy: A Case Series	972
N.V. Maychuk, I.A. Mushkova, M.R. Obratsova A Clinical Case of Two-Stage Visual-Functional Rehabilitation of a Patient with Postinfectious Central Corneal Opacity in Combination with Mixed Astigmatism Using Laser Keratorefractive Surgery	981

PATENTS

988

Закономерности естественной эволюции пролиферативного процесса при диабетической ретинопатии. Понятие ремиссии пролиферативной диабетической ретинопатии



С.В. Сдобникова

Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова
Ломоносовский пр., 27, стр. 10, Москва, 119192, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):763–768

Анализируемые в настоящем обзоре данные свидетельствуют о том, что важной особенностью естественной эволюции диабетической ретинопатии (ДР) является возможность обратного развития основных ее признаков, включая новообразованные сосуды. Термин «спонтанная ремиссия», предложенный M.D. Davis, может быть корректным для констатации данного состояния. Спонтанная ремиссия может быть стойкой, а ее частота может существенно превосходить общепринятые 10 %. Признаками ремиссии пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР), независимо от причины возникновения (спонтанной или возникшей в результате лечения), являются отсутствие офтальмоскопически выявляемых неососудов; усиление/появление фиброзного компонента пролиферации, что сопровождается тракционной деформацией сетчатки. В связи с этим шкала, отражающая стадии эволюции новообразованных сосудов, и шкала тяжести, отражающая степень угрозы зрительным функциям при ПДР, не могут быть идентичны. Поскольку развитие и регресс неососудов являются отражением разнонаправленных процессов, выявление фазы эволюции ПДР является принципиальным при формировании дизайна исследований. В связи с возможностью применения искусственного интеллекта для анализа «больших данных» эффективность подхода к изучению ДР во многом будет определяться адекватностью группировки исходных данных. В связи с этим актуальным является анализ предшествующего опыта, позволяющий совершенствовать некоторые принципы систематизации результатов. **Заключение:** констатация фазы эволюции неососудов при ПДР, их развития или регресса, является принципиальной при эпидемиологических и научных исследованиях. Выявление признаков, указывающих на вероятность развития спонтанной ремиссии ДР/ПДР, позволит обеспечить дифференцированный подход к лечению, а также изучить ассоциацию с динамикой соматического статуса пациента.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, ремиссия, шкала тяжести

Для цитирования: Сдобникова С.В. Закономерности естественной эволюции пролиферативного процесса при диабетической ретинопатии. Понятие ремиссии пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмология*. 2021;18(4):763–768. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-763-768>

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

Конфликт интересов отсутствует



Regularities of the Natural Evolution of the Proliferative Process in Diabetic Retinopathy. The Concept of Remission of Proliferative Diabetic Retinopathy

S.V. Sdobnikova

Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University
Lomonosovskiy ave., 27, bld. 10, Moscow, 119192, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):763–768

The data analyzed in this review indicate that an important feature of the natural evolution of diabetic retinopathy (DR) is the possibility of reverse development of its main signs, including newly formed vessels. The term “spontaneous remission”, proposed by M.D. Davis, may be correct for stating this condition. Spontaneous remission can be persistent and its frequency can significantly exceed the generally accepted 10 %. Signs of remission of proliferative diabetic retinopathy (PDR), regardless of the cause of occurrence (spontaneous or resulting from treatment) are: absence of ophthalmoscopically detectable neovessels; increased/appearance of the fibrous component of proliferation, which is accompanied by traction deformation of the retina. Therefore, the scale reflecting the stages of evolution of newly formed vessels and the scale of severity reflecting the degree of threat to visual functions in PDR cannot be identical. Since the development and regression of neovessels is a reflection of multidirectional processes, the identification of the phase of PDR evolution is fundamental in the formation of research design. Due to the possibility of using artificial intelligence for the analysis of “big data”, the effectiveness of the approach to the study of DR will largely be determined by the adequacy of the grouping of the source data. In this regard, the analysis of previous experience is relevant, which allows us to improve some principles of systematization of results. Conclusion: The statement of the phase of evolution of neovessels in PDR is fundamental in epidemiological and scientific studies. The identification of signs indicating the likelihood of spontaneous remission of DR/PDR will allow us to provide a differentiated approach to treatment, as well as to study the association with the dynamics of the patient's somatic status.

Keywords: diabetic retinopathy, remission, severity scale

For citation: Sdobnikova S.V. Regularities of the Natural Evolution of the Proliferative Process in Diabetic Retinopathy. The Concept of Remission of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):763–768. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-763-768>

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

There is no conflict of interests

В современной литературе встречается мнение о том, что, однажды сформировавшись, сосудистые и бессосудистые эпиретинальные мембраны имеют тенденцию к прогрессированию, даже когда влияния первоначальных раздражителей уменьшаются или устраняются, поскольку ее клетки могут вырабатывать факторы, привлекающие другие клетки и стимулирующие их пролиферацию [1]. Однако данные длительных клинических наблюдений за естественным течением диабетической ретинопатии (ДР) свидетельствуют об иной хронологии событий.

Наблюдения пациентов с непролиферативной ДР, выполненные еще в начале — середине прошлого века, показали, что ее основные клинические признаки не нарастают у большинства пациентов [2], они появляются и исчезают без каких бы то ни было влияний [3, 4]. Отличительной особенностью ДР, которая практически не обсуждается в современной литературе, является возможность обратного развития ее признаков, включая новообразованные сосуды, без применения местного лечения. Регресс новообразованных сосудов при ДР часто бывает стойким; он был описан в 1950–1960-х годах до появления панретинальной лазеркоагуляции (ПЛК); наиболее содержательным по данному вопросу можно считать отчет M.D. Davis (1965) [5].

В пользу данной особенности течения ДР свидетельствуют и многие эпидемиологические отчеты. В исследовании Blue Mountains Eye Study [6] показано, что после

5-летнего наблюдения ДР только в 25,9 % случаев прогрессировала, в 11,5 % регрессировала, осталась на том же уровне у 62,6 % пациентов. Периоды уменьшения клинических проявлений ДР бывают длительными. Выявить какие-либо четкие закономерности, объясняющие такое улучшение, авторам не удалось.

Особое клиническое значение имеют данные о частоте спонтанной ремиссии на пролиферативной стадии ДР (ПДР). Чтобы составить представление о естественном течении ПДР, мы вынуждены обращаться к опыту предшествовавших исследователей.

При анализе 847 последовательных случаев только пролиферативной ретинопатии, за которыми наблюдали в течение 30 лет в клинике Джослин (Joslin Clinic, США), независимо от возраста на момент постановки диагноза ПДР, слепота от заболевания была ниже 30 %, в разных возрастных группах она составила, в среднем, 25 % [7]. В исследовании W.P. Beetham [8] 50 % пациентов с ПДР в процессе наблюдения сохраняли хорошее зрение: 6/6–6/12 (0,5–1,0); у 30 % была констатирована юридическая слепота (они имели остроту зрения 6/60 (0,1) или меньше); 7 % ослепли (от светоощущения до 0); у 10 % пациентов наблюдали стойкое улучшение зрения после длительного и выраженного его снижения. При 1-м типе сахарного диабета (СД) ПДР встречается намного чаще и протекает тяжелее, особенно при раннем начале заболевания [7]. Однако даже при сочетании

С.В. Сдобникова

неблагоприятных факторов — наличии неососудов ДЗН и СД 1 типа, возникшем в детском возрасте, частота слепоты не превышала 50 % [2, 9, 10]. Безусловно, частота слепоты при ПДР, составляющая в зависимости от тяжести процесса 25–50 %, является высокой, и причины ее прогрессирования требуют самого пристального изучения. Тем не менее сложно корректно изучать патофизиологию процесса, опираясь только на признаки прогрессирования и игнорируя факты о его стабилизации или обратном развитии.

При изучении естественной эволюции новообразования сосудов при ДР S. Hanum были обобщены собственные и предыдущие наблюдения, которые показали, что на начальном этапе развития неоваскуляризации опорная соединительная ткань почти прозрачна [11]. Переход к стадии, в которой преобладает фиброзная ткань, представляет собой последний этап развития данного процесса [12]. Постепенно сведения о прекращении развития патологических сосудов на разных стадиях ПДР с формированием на их месте фиброзной ткани стали накапливаться. Первые документальные подтверждения исчезновения новообразованных сосудов как на ДЗН, так и на сетчатке при помощи последовательных фотографий были представлены H.W. Larsen [13]. Описано рассасывание кровоизлияний и улучшение зрения на поздних стадиях ПДР, которое сохранялось в течение многих лет [8, 12, 14].

Как свидетельствуют данные литературы, новообразованные сосуды могут «исчезнуть» без каких бы то ни было офтальмоскопических признаков [5]. Показана взаимосвязь не только между регрессом неососудов и возникновением фиброза, но и между размерами неососудов и выраженностью фиброза: чем короче время их существования и чем они меньше, тем меньше была выраженность фиброзных изменений [15]. J.H. Dobree считал, что превращения эпиретинальной ткани при ПДР похожи на 3 стадии развития грануляционной ткани: новообразованные сосуды, образование соединительной ткани и фиброз [12]. Появление фиброзного компонента свидетельствовало о новом этапе пролиферативного процесса: постепенной инволюции неососудов и проявлении контрактивных свойств эпиретинальной мембраны, результатом этого являлась тракционная деформация сетчатки [16]. В исследованиях, выполненных современными методами ОКТ-ангиографии, также показана связь между контракцией эпиретинальной ткани при ПДР и отсутствием активности пролиферативного процесса [17, 18].

Результаты наблюдений свидетельствуют о том, что регресс неососудов сопровождается характерными изменениями клинической картины фоновой ретинопатии в виде побледнения ДЗН, сужения ретинальных сосудов, прекращения кровоизлияний [5, 19–21], что давно наводит авторов на мысль о задействовании при ремиссии механизмов уменьшения ретинального кровотока [19, 21]. Однако четкие клинические критерии «активной» и «не активной» ПДР в существующих

классификациях так и не были определены. В соответствии с этим в настоящее время неизвестно, какие признаки фоновой ДР являются наиболее прогностически значимыми для констатации начала регрессии ПДР; также неизвестно, каким образом ремиссия ретинопатии ассоциирована с общим состоянием пациента.

Впервые термин «спонтанная ремиссия» ПДР был предложен М. Дэвис [5]. Под спонтанной ремиссией он подразумевал полное исчезновение неососудов на начальных стадиях их развития. Автор указывал, что возможна стабилизация процесса с улучшением зрения на разных стадиях ПДР. Так же как и предшествующие исследователи, автор показал связь между уменьшением количества неососудов, появлением соединительной ткани и уменьшением признаков фоновой ретинопатии. Несмотря на то что под спонтанной ремиссией ПДР автор понимал только начальные стадии неоваскуляризации, при которых неососуды «исчезали» бесследно, она встречалась у 10 % пациентов с ПДР. Примечательно, что сроки наблюдения были относительно небольшими: 65 % пациентов наблюдались от 6 месяцев до 1 года и только 15 % — более 2 лет. Прогрессирование ПДР было выявлено лишь у трети пациентов (у 10 % из них к прогрессированию относили длительно не рассасывающийся гемофтальм). Еще у 47 % всех обследованных пациентов наблюдение показало стойкую стабилизацию процесса, но с наличием тракционной отслойки сетчатки. M.D. Davis отметил, что при отсутствии вовлечения макулы в зону отслойки сетчатки зрение сохранялось, но не опубликовал данных о соотношении числа отслоек сетчатки с вовлечением и без вовлечения макулярной зоны. Тем не менее, исходя из представленных M.D. Davis данных, очевидно, что количество случаев спонтанной ремиссии с сохранением зрительных функций при ПДР может существенно превышать 10 %. Помимо описания признаков ремиссии ПДР, M.D. Davis показал, что имеется прямая связь между процессами спонтанного регресса новообразованных сосудов и прогрессированием отслойки стекловидного тела.

S. Charles и соавт. при наблюдении пациентов с ПДР и экстремакулярной тракционной отслойкой сетчатки также показали, что у 76,5 % из них в течение 3 лет тракционная отслойка сетчатки не прогрессировала, и макулярная область не вовлекалась в зону отслойки [22]. Таким образом, спонтанная ремиссия может быть стойкой, а активная стадия при естественном течении ПДР конечна [23]. При активной ПДР для перехода от легкой степени поражения к тяжелой в среднем требуется около 5 лет, однако скорость прогрессирования процесса у разных пациентов сильно отличается [8].

Очевидно, что патофизиологические механизмы обратимости поражения сосудов при естественном течении ПДР не могут быть удовлетворительно объяснены с позиций «теории ишемии», поскольку неперфузируемые зоны при ремиссии сохраняются. В соответствии с этим интересным представляется исследование J. Ditzel

и соавт. [24, 25]. Учитывая потенциальную важность в развитии ДР венозных изменений, J. Ditzel и соавт. изучали сосуды в бульбарной конъюнктиве, где веноулярная дилатация во многих случаях была обратимой и изменялась лишь «с некоторой зависимостью от степени метаболических нарушений». В связи с обратимостью они считали веноулярную дилатацию частью сосудистых реакций. Расширение венул в конъюнктиве чаще встречалось у молодых пациентов, реже в среднем возрасте и редко у пожилых. Такое же распределение по возрастным группам степени венодилатации было выявлено авторами в сетчатке [25, 26]. По совокупности полученных результатов авторы предположили, что обратимые изменения в венах играют важную роль в развитии ДР и в их основе лежат аномальные вазомоторные реакции [26]. Почти через 30 лет исследования J.E. Grunwald доказал возможность восстановления при ПДР практически нормальной реакции ретинальных сосудов на вдыхание кислорода после панретиальной лазеркоагуляции сетчатки (ПЛК) [27]. Многие авторы также отмечали способность к обратимости явлений аномальной гемодинамики при ПДР после ПЛК, что сопровождалось значительным снижением объемного кровотока и сужением ретинальных сосудов [28, 29].

Интересной в обсуждаемом контексте является история появления панретиальной лазеркоагуляции при ПДР. Было замечено, что после коагуляции новообразованных сосудов проявления фоновой ДР могут уменьшаться в необработанных зонах [30]. Ключевым звеном в цепочке рассуждений авторов являлось наблюдение за офтальмоскопическими признаками спонтанной ремиссии ПДР, в которых они отметили черты снижения глазного кровотока. Поскольку при наличии обширных очагов хориоретиальной атрофии на средней периферии глазного дна (при хориоретинитах, миопии и т.д.) также имелись признаки снижения кровотока, авторы предположили, что воспроизведение таких очагов с помощью лазеркоагуляции позволит добиться необходимой реакции сосудов сетчатки [31]. Интересно, что селективная лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки была недостаточной при минимальных проявлениях ПДР [32]. Современные исследования показали, что клетки ретинальных микрососудов (эндотелиоциты и перициты), нейроны сетчатки, глиа и микроглиа (макрофаги) формируют единый нервно-сосудистый аппарат, который участвует в регуляции кровотока и анатомо-функциональной поддержке нормальной жизнедеятельности клеток [33, 34].

Имеются и более поздние многочисленные свидетельства «спонтанного» прекращения развития ПДР. Отмечается также, что иногда неососуды «полностью регрессируют, не оставляя никаких следов их предыдущего присутствия» [23, 35]. Некоторые авторы связывают регресс неоваскуляризации ДЗН и сетчатки с нормализацией метаболического контроля [36–40], однако существуют примеры спонтанной ремиссии, возникшей

без видимых причин [35, 41–43]. Безусловно, «спонтанная» ремиссия имеет предпосылки, которые, по всей вероятности, связаны с системным влиянием. Однако похоже, что к настоящему моменту не все из них известны.

В основе отсутствия четких представлений о клинических признаках ремиссии ПДР может лежать мнение о том, что неоваскуляризация и фиброзная пролиферация являются относительно независимыми процессами [15, 21]. Поэтому решающие аргументы могли быть получены при изучении клинко-морфологической корреляции стадий развития ПДР. Такое исследование было предпринято и опубликовано нашей научной группой в 1996–2002 гг. На основании клинко-морфологического сопоставления было показано, что фиброзный компонент пролиферации появляется вслед за сосудистым, с его появлением начинается процесс редукции новообразованных сосудов. Увеличению фиброзного компонента в эпиретинальной ткани соответствовала нарастающая дегенерация эндотелия с появлением на поздних стадиях «теней» тонкостенных, малоклеточных, неспадающихся сосудов. Было сделано заключение, что явления фиброза на фоне редукции неососудов можно считать конечной стадией процесса [16]. Практически во всех эпиретинальных мембранах, удаленных в ходе витрэктомии при ПДР, в которых неососуды не офтальмоскопировались в толще фиброзной ткани, они были обнаружены при патоморфологическом исследовании [16, 23]. Следует отметить, что образование фиброзной ткани при регрессе неососудов является достаточно универсальным процессом и наблюдается при других вариантах ангиогенеза.

Одной из причин недостаточного изучения особенностей ремиссии ПДР может быть то, что в применяемых классификациях ДР отсутствует определение стойкой ремиссии ПДР и описание стадий ее развития [44, 45]. Классификация Airlie House и ее последующие модификации (классификации Diabetic Retinopathy Study (DRS) и Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS)) создавались ведущими авторитетами ретинологии [46]. Авторы вышеупомянутых классификаций отлично знали о существовании спонтанной ремиссии ПДР и ее клинических признаках. Достаточно упомянуть, что M.D. Davis, впервые предложивший термин «спонтанная ремиссия ПДР», состоял в составе рабочей группы при разработке классификаций O'Hare, Airlie House, DRS и EDTRS. Данные классификации были созданы для решения определенной практической задачи — сравнительного исследования влияния разных методов лечения на состояние сетчатки при ДР/ПДР, и прежде всего на сохранение зрительных функций. Поэтому фиброзная стадия заняла позицию, не соответствующую хронологии событий при ПДР: стадия фиброза, являющаяся конечной в эволюции неососудов, заняла среднее положение между препролиферативной диабетической ретинопатией и появлением новообразованных сосудов. С точки зрения создания шкалы тяжести данный подход был полностью оправдан, поскольку фиброзные

изменения не представляют угрозы снижения зрения, в отличие от неососудов. Однако общепринятой классификации, отражающей хронологию событий при ПДР, так и не было создано. Поэтому постепенно представления о естественной эволюции поражения сосудистой системы сетчатки при СД могли утрачиваться. Тем не менее они представляются очень важными. Например, при формировании дизайна научных исследований целесообразно учитывать фазы течения ДР/ПДР (развития и регресса), поскольку они могут характеризоваться разнонаправленными проявлениями.

Вместе с тем некоторые признаки, которые могут указывать на ремиссию пролиферативного процесса, такие как прогрессирование высоты заднегидроидной отслойки (ЗГО) [5] или субгидроидные/интравитреальные кровоизлияния, в оценочной шкале DRS/EDTRS во всех случаях расценивались как негативные, поскольку данные изменения могли привести к снижению зрения. Вместе с тем острота зрения часто не коррелирует с тяжестью ПДР и, как следует из представленных данных, не отражает фазы течения пролиферативного процесса (ремиссии или развития). Формулировка показаний и оценка эффективности лечения в классификациях DRS/EDTRS была основаны на том, что ПДР у всех пациентов развивается по единому сценарию [47]. Такой подход на определенном этапе исследований был оправдан. Однако темпы развития ПДР сильно различаются у разных пациентов, что указывает на то, что прогрессирование данного состояния также может иметь принципиально различные варианты.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что пациенты с ДР/ПДР представляют собой неоднородную группу. Четкое разделение разных фаз течения ДР может позволить не только выявить их морфофункциональные признаки, но и изучить ассоциацию с изменением соматического статуса пациента.

Таким образом, при изучении патогенеза ПДР целесообразно учитывать все вероятные сценарии эволюции процесса. Формулировка признаков, указывающих на вероятность развития спонтанной ремиссии, может обеспечить дифференцированный подход к лечению. Введение понятия и определение признаков стойкой ремиссии ПДР позволит дифференцировать случаи с конечной стадией эволюции пролиферативного процесса, что особенно важно при сохранении зрительных функций. Принципиальным является также выявление фазы эволюции ПДР при эпидемиологических и научных исследованиях, поскольку очевидно, что развитие и регресс неососудов представляют собой разнонаправленные процессы. В связи со значимостью гемодинамических нарушений при ДР особое значение это имеет при изучении экстра- и интраульбарного кровотока.

В настоящее время эффективным инструментом при анализе «больших данных» стал искусственный интеллект, при этом анализ цифрового изображения глазного дна при ДР является одним из наиболее

перспективных направлений. Однако эффективность подхода к изучению заболеваний сетчатки во многом будет определяться адекватностью группировки исходных данных, в связи с этим особую актуальность имеет анализ предшествующего опыта, позволяющий совершенствовать некоторые основополагающие принципы систематизации результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Важнейшая особенность естественной эволюции ДР/ПДР, которая является одной из ключевых в патогенезе этого состояния, — возможность обратного развития основных ее признаков, включая новообразованные сосуды, без применения местного лечения. Мелкие неососуды при наступлении ремиссии могут не оставлять офтальмоскопических признаков. Термин «спонтанная ремиссия», предложенный M.D. Davis, может быть корректным при констатации данного состояния.

2. Признаками ремиссии ПДР, независимо от причины возникновения (спонтанной, после ПЛК, витректомии или интравитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза), являются усиление/появление фиброзного компонента пролиферации и отсутствие офтальмоскопически выявляемых неососудов. В связи с контрактивными свойствами фиброзной ткани регресс новообразованных сосудов может сопровождаться снижением зрительных функций в результате тракционной деформации сетчатки и/или гемофтальма. Таким образом, шкала, отражающая стадии эволюции новообразованных сосудов, и шкала, отражающая степень угрозы зрительным функциям при ПДР, не могут быть идентичны.

3. Активная стадия при естественном течении ПДР конечна, поэтому спонтанная ремиссия ПДР может быть стойкой. Стойкая спонтанная ремиссия ПДР является важнейшим скрининговым понятием, поскольку такое состояние при наличии удовлетворительных зрительных функций не нуждается в лечении.

4. Выявление признаков, указывающих на вероятность развития спонтанной ремиссии ДР/ПДР, позволит обеспечить дифференцированный подход к лечению, а также дать возможность изучить ассоциацию с изменением соматического статуса пациента.

5. При эпидемиологических и научных исследованиях выявление фазы эволюции ПДР является принципиальным, поскольку развитие и регресс неососудов представляют собой разнонаправленные процессы и могут характеризоваться диаметрально противоположными признаками.

6. В связи с возможностью применения искусственного интеллекта для анализа «больших данных» эффективность подхода к изучению СД и ДР в большой степени будет определяться адекватностью группировки исходных данных. В связи с этим особую актуальность имеет анализ предшествующего опыта, позволяющий совершенствовать некоторые основополагающие принципы систематизации результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bringmann A., Wiedemann P. Involvement of Müller glial cells in epiretinal membrane formation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(7):865–883 (In German). DOI: 10.1007/s00417-009-1082-x
- Caird F.L., Pirie A., Ramsell T.G. *Diabetes and the Eye*. Oxford, Blackwell Scientific Publications; 1969.
- Hammes H.P., Porta M. *Experimental approaches to diabetic retinopathy*. Basel. Karger; 2010.
- Беккер В. Офтальмологические осложнения сахарного диабета. В кн.: Вильямс Р. *Диабет*. Пер. с англ. М.: «Медицина»; 1964. С. 454–469. [Becker V. *Ophthalmological complications of diabetes mellitus*. In: Williams RH, editor. *Diabetes*. Moscow: Medicine. 1964. P. 454–469 (In Russ.).]
- Davis M.D. Vitreous contraction in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1965;74(6):741–751. DOI: 10.1001/archophth.1965.00970040743003
- Cikamatana L., Mitchell P., Rochtchina E. Five-year incidence and progression of diabetic retinopathy in a defined older population: the Blue Mountains Eye Study. *Eye (Lond)*. 2007;21(4):465–471. DOI: 10.1038/sj.eye.6702771
- Roth H.F. Proliferative retinopathy in diabetes mellitus. *Journal of the American Medical Association*. 1959;169(9):903. DOI: 10.1001/jama.1959.03000260001001
- Beetham W.P. Visual prognosis of proliferating diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1963;47(10):611–619. DOI: 10.1136/bjo.47.10.611
- Deckert T., Simonsen S.E., Poulsen J.E. Prognosis of proliferative retinopathy in juvenile diabetics. *Diabetes*. 1967;16(10):728–733. DOI: 10.2337/diab.16.10.728
- Patz A., Berkow J.W. Visual and systemic prognosis in diabetic retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1968;72:253–257.
- Hanum S. Diabetic retinitis. Clinical studies of 195 cases of retinal changes in diabetics. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1939; 19: 16.
- Dobree J.H. Proliferative diabetic retinopathy: evolution of the retinal lesions. *Br J Ophthalmol*. 1964;48(12):637–649. DOI: 10.1136/bjo.48.12.637
- Larsen H.W. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1959; 36:Suppl.55. Cit. ex ibid.
- Fisher F. Ungewöhnliche remissionen bei retinitis diabetica proliferans. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1961;163:397–402.
- Yassar Y., Pickle L.W., Fine S.L. Optic disc neovascularisation in diabetic retinopathy: II. Natural history and results of photocoagulation treatment. *Br J Ophthalmol*. 1980;64(2):77–86. DOI: 10.1136/bjo.64.2.77.
- Сдобникова С.В., Мазурина Н.К., Столяренко Г.Е. Современный подход к лечению пролиферативной диабетической ретинопатии. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2002; 99(3):105. [Sdobnikova S.V., Mazurina N.K., Stoljarenko G.E. A modern approach to the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2002;99(3):105 (In Russ.).]
- Vaz-Pereira S., Zarranz-Ventura J., Sim D.A. Optical coherence tomography features of active and inactive retinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2016;36:1132–1142. DOI: 10.1097/iae.0000000000000869
- Vaz-Pereira S., Morais-Sarmento T., Esteves Marques R. Optical coherence tomography features of neovascularization in proliferative diabetic retinopathy: a systematic review. *Int J Retina Vitreous*. 2020;26(6). DOI: 10.1186/s40942-020-00230-3
- Little H.L. *Pathogenesis. Blood rheology*. In: L'Esperance F.A., James W.A., editors. *Diabetic retinopathy*, St Louis-Toronto-London: C.V. Mosby Co. 1981. P. 58–89.
- Ramsay W.J., Ramsay R.C., Purple R.L., Knobloch W.H. Involuntional diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1977;84(6):851–858. DOI: 10.1016/0002-9394(77)90509-8
- Лукодед С.В., Пивоваров Н.Н., Симонова К.К. Роль гемодинамики сетчатки в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 1981;4:71–73. [Glukhoded S.V., Pivovarov N.N., Simonova K.K. The role of retinal hemodynamics in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii* 1981; 4:71–73. (In Russ.).]
- Charles S., Flinn C.E. The natural history of diabetic extramacular traction retinal detachment. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(1):66–68. DOI: 10.1001/archophth.1981.03930010068003
- Danis R.P., Davis M.D. *Proliferative Diabetic Retinopathy*. In: Duh E.J., editor. *Diabetic retinopathy*. Humana Press, a part of Springer Science + Business Media, LLC; 2008. P. 29–65. DOI: 10.1007/978-1-59745-563-3
- Ditzel J. Angioscopic changes in smaller blood vessels in diabetes mellitus and their relationship to aging. *Circulation*. 1956;14(3):386–397. DOI: 10.1161/01.cir.14.3.386
- Ditzel J., Camerini-Davalos R. Reversibility of venular dilatation and congestion in diabetic subjects over a period of hours. *Exp Biol Med*. 1958;97(2):475–477. DOI: 10.3181/00379727-97-23778
- Ditzel J., Sargeant L., Hadley W.B. Relationship of Abnormal Vascular Responses to Retinopathy and Nephropathy in Diabetics. *AMA Arch Intern Med*. 1958;101(5):912–920. DOI: 10.1001/archinte.1958.00260170068009
- Grunwald J.E., Riva C.E., Brucker A.J. Altered retinal vascular response to 100 % oxygen breathing in diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1447–1452. DOI: 10.1016/s0161-6420(84)34124-0
- Feke G.T., Green G.J., Goger D.G., McMeel J.W. Laser Doppler measurements of the effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow. *Ophthalmology*. 1982;89(7):757–762. DOI: 10.1016/s0161-6420(82)34726-0
- Grunwald J.E., Riva C.E., Brucker A.J. Effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1986;93(5):590–595. DOI: 10.1016/s0161-6420(86)33691-1
- Okun E. The effectiveness of photocoagulation in the therapy of proliferative diabetic retinopathy (PDR) (a controlled study in 50 patients). *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1968;72(2):246–252.
- Beetham W.P., Aiello L.M., Balodimos M.C., Koncz L. Ruby laser photocoagulation of early diabetic neovascular retinopathy preliminary report of a long-term controlled study. *Arch Ophthalmol*. 1970;83(3):261–272. DOI: 10.1001/archophth.1970.00990030263001
- Muqit M.M., Marcellino G.R., Henson D.B. Optosguided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(3):251–258. DOI: 10.1111/a.1755-3768.2011.02307.x
- Сдобникова С.В., Кулыбышева В.С., Сидамонидзе А.Л. Состояние нейросенсорного аппарата глаза при сахарном диабете. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5):263–269. [Sdobnikova S.V., Kulybyшева V.S., Sidamonidze A.L. The state of ocular neurosensory apparatus in diabetes mellitus. *Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftalmologii*. 2018;134(5):263–269 (In Russ.).] DOI: https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051263
- Moran E.P., Wang Z., Chen J. Neurovascular cross talk in diabetic retinopathy: Pathophysiological roles and therapeutic implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(3):H738–749. DOI: 10.1152/ajpheart.00005.2016
- Bandello F., Gass J.D., Lattanzio R., Brancato R. Spontaneous regression of neovascularization at the disk and elsewhere in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1988;105(6):494–501. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)72108-7
- Irsigler K., Kritz H., Najemnik C., Freyler H. Rückbildung einer floriden proliferativen diabetischen retinopathie durch 5 monate lang dauernde normoglykämie mittels eines tragbaren insulinosiergerätes. *Wien Klin Wochenschr*. 1980;92(8):270–276 (In German).
- Irsigler K., Kritz H., Najemnik C., Freyler H. Reversal of florid diabetic retinopathy. *Lancet*. 1979;17(2):1068. DOI: 10.1016/s0140-6736(79)92458-9
- Rosenlund E.F., Haakens K., Brinchmann-Hansen O. Spontaneous proliferative diabetic retinopathy during intensified insulin treatment. *Am J Ophthalmol*. 1988;105(6):618–625. DOI: 10.1016/0002-9394(88)90054-2
- Scott J.D. Arrest and regression of retinal neovascularization. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1981;101:209–211.
- Segato T., Midena E., Piermarocchi S. The effect of continuous insulin infusion treatment on proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1982;94(5):685–686. DOI: 10.1016/0002-9394(82)90023-x
- Han J.R., Ju W.K., Park I.W. Spontaneous regression of neovascularization at the disk in diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol*. 2004;18(1):41–46. DOI: 10.3341/kjo.2004.18.1.41
- Fischer F. Spontaneous regression of diabetic retinopathy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1976;169:602–605.
- Pingault C., Bonnet M. Spontaneous improvement of diabetic retinopathy. *Bull Soc Ophthalmol Fr*. 1980;80:167–168.
- Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified airline house classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98(5):786–806. DOI: 10.1016/s0161-6420(13)38012-9
- Diabetic retinopathy study research group: report 7. A modification of the airline house classification of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;21(1 Pt 2):210–226.
- Solomon S.D., Goldberg M.F. ETDRS grading of diabetic retinopathy: still the gold standard? *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):190–195. DOI: 10.1159/000501372
- Cunha-Vaz J.G. *Diabetic retinopathy*. World Scientific Publishing Co Pte Ltd; 2011.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.
Сдобникова Светлана Владиленовна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
Ломоносовский пр., 27, стр. 10, Москва, 119192, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHOR

Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University.
Sdobnikova Svetlana V.
PhD, senior researcher
Lomonosovsky ave., 27, bld. 10, Moscow, 119192, Russian Federation

С.В. Сдобникова

768

Контактная информация: Сдобникова Светлана Владиленовна sdobnikova_sv@mail.ru

Закономерности естественной эволюции пролиферативного процесса при диабетической ретинопатии...

Биометрия и силиконовая тампонада витреальной полости глаза. Обзор



А.Н. Куликов



Е.В. Даниленко



А.Р. Кузнецов

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):769-777

Представление о «золотом стандарте» современной витреоретинальной хирургии неразрывно связано с использованием силиконовой тампонады витреальной полости глаза. Одним из осложнений длительного (по данным разных авторов, от 2 недель до 2 лет) пребывания силиконового масла в витреальной полости глаза является помутнение хрусталика. В этом случае среди причин, ведущих к развитию катаракты, выделяют гидрофобность полидиметилсилоксанов, непосредственный контакт с передним фронтом силиконового пузыря, макрофагальная и токсическая реакция, трофические нарушения. Это делает актуальной проблему катарактальной хирургии и предварительного расчета интраокулярной линзы на фоне пребывания силиконового масла перед его выведением из витреальной полости наряду с затруднениями при визуализации глазного дна и минимизацией количества операций путем проведения комбинированных вмешательств. Известно, что основная ошибка в расчете силы искусственного хрусталика связана с погрешностями в измерении переднезадней оси как наиболее значимой составляющей расчета интраокулярной линзы. В условиях силиконовой тампонады погрешность измерений, а следовательно, и планирование послеоперационной рефракции остается до конца не решенной проблемой. Ряд авторов публикуют сведения, сообщающие о 58 % случаев достижения запланированной рефракции после комбинированного лечения. Некоторые исследователи указывают на то, что после выполнения фактоэмульсификации на авитреальных глазах и планирования имплантации искусственного хрусталика средняя ошибка в расчете его силы составляет 0,8 дптр, несмотря на широкое применение оптической биометрии. Она представлена несколькими методиками: частичной когерентной интерферометрией, оптической низкокогерентной рефлектометрией и оптической когерентной томографией, которые реализованы в таких приборах, как IOLMaster 500, Lenstar LS 900 и IOLMaster 700, имеющих свои особенности и точность измерения. Исследование их преимуществ, а также разработка точного метода расчета интраокулярной линзы на фоне силиконовой тампонады для снижения ошибок в достижении целевой рефракции демонстрирует медико-социальное значение этой проблемы.

Ключевые слова: оптическая биометрия, катаракта, силиконовая тампонада, силиконовое масло, расчет силы интраокулярной линзы

Для цитирования: Куликов А.Н., Даниленко Е.В., Кузнецов А.Р. Биометрия и силиконовая тампонада витреальной полости глаза. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2021;18(4):769-777. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-769-777>

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

Конфликт интересов отсутствует



Biometry in Silicone Oil Filled Eyes. A Review

A.N. Kulikov, E.V. Danilenko, A.R. Kuznetsov

Medical Military Academy named after S.M. Kirov
Academician Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):769–777

Background. The “gold standard” of modern vitreoretinal surgery is silicone oil tamponade of the vitreous cavity. The lens opacity development is in the list of complications of prolonged silicone oil eye filling (from 2 weeks to 2 years). Polydimethylsiloxanes hydrophobicity, direct contact with the front of the silicone bladder, macrophage and toxic reaction, trophic disturbances are the causes leading to the cataract initiation. This makes the problem of cataract surgery and preliminary intraocular lens calculation in silicone oil filled eyes before its removing very relevant as well as cloudy retina visualization and the necessity of minimization of number of operations through their combination. Certainly, the main error in IOL power calculation is associated with axial length measurement inaccuracy, as the most significant term of an equation. Silicone oil filled eyes biometry errors, and, consequently, postoperative refraction biases remain unresolved problem until now. To date authors report only 58 % of cases in which target refraction was achieved after combined surgery. Some researchers figure out that average calculation error after phacoemulsification with IOL implantation in avitreous eyes was 0.8 D despite of the optical biometry usage. Today it is represented by several methods: partial coherent interferometry, optical low-coherence reflectometry and optical coherence tomography, which are implemented in devices such as IOLMaster 500, Lenstar LS 900 and IOLMaster 700, which have their own characteristics and measurement accuracy. Their advantages as well as creation an accurate IOL calculation method for silicone oil filled eyes could reduce postoperative refraction error that outline significant medical and social problem.

Keywords: optical biometry, cataract, silicone oil filled eye, silicone oil, intraocular lens power calculation

For citation: Kulikov A.N., Danilenko E.V., Kuznetsov A.R. Biometry in Silicone Oil Filled Eyes. A Review. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):769–777. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-769-777>

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

There is no conflict of interests

О современной хирургии стекловидного тела (СТ) и сетчатки сложно говорить без упоминания о различных тампонирующих соединениях (перфторорганические жидкости, газообразные фторсодержащие вещества, полидиметилсилоксаны в различных комбинациях) [1]. Развитие катаракты на фоне пребывания силиконового масла (СМ) в стекловидной камере глаза (СКГ), трудности визуального контроля глазного дна, а также стремление к уменьшению числа проводимых операций [2–6] диктуют необходимость замены помутневшего хрусталика на интраокулярную линзу (ИОЛ) одновременно с выведением СМ [2–4, 7, 8]. Погрешность измерения переднезадней оси (ПЗО) как наиболее значимой составляющей расчета ИОЛ [9–11] в условиях тампонады витреальной полости заменителями стекловидного тела и планирование послеоперационной рефракции остаются до сих пор до конца не решенными вопросами. В современной литературе авторы сообщают лишь о 58 % случаев достижения запланированной рефракции и безуспешном определении предикторов ее достижения после комбинированного лечения [12]. Рассчитано также, что средняя ошибка в силе ИОЛ составляет 0,8 дптр после факоэмульсификации на авитреальных глазах [13]. Совершенствование технологий катарактальной и витреоретинальной хирургии (ВРХ) привело к ужесточению требований в достижении целевой рефракции. Кроме того, постоянно возрастающий уровень ожидания достижения высокой некорригированной (без дополнительных средств оптической коррекции) остроты зрения после операции говорит о необходимости появления надежных алгоритмов расчета даже

в случае сложности и многоэтапности хирургического вмешательства. Разработка нового подхода к расчету искусственного хрусталика на фоне силиконовой тампонады для минимизации рефракционных ошибок после комбинированной хирургии, помимо восстановления прозрачности оптических сред, в результате достижения запланированной рефракции может обеспечить скорейшее восстановление социальной и профессиональной адаптации пациентов.

Одним из основных осложнений силиконовой тампонады СКГ является развитие и прогрессирование уже имеющейся катаракты [2, 3, 7, 14–24] за счет непосредственного пропитывания капсулы хрусталика во время продолжительного контакта с передним фронтом силиконового пузыря [23], трофических нарушений на фоне гидрофобности СМ [1], токсического воздействия [16, 22, 24–27] и макрофагальной реакции [14, 28, 29]. Исследователи в разное время отмечали, что помутнение хрусталика неизбежно развивается при контакте с тампонирующим агентом в сроки от 2 недель до 2 лет в 60–100 % случаев [1, 21, 30, 31], через 1 год после удаления СМ — в 49 % случаев, а через 2 года — в 60–74 % наблюдений [16, 20, 32].

Первые сообщения о применении полидиметилсилоксанов в офтальмологической практике появились в 60-е годы XX века [33, 34]. С 1971 года их стали часто использовать в витреоретинальной хирургии как заменители СТ [15, 35, 36]. Определяющими качествами при выборе этих жидкостей явились прозрачность, отсутствие токсичности (условная токсичность), большая сила поверхностного натяжения, приемлемый диапазон

А.Н. Куликов, Е.В. Даниленко, А.Р. Кузнецов

Контактная информация: Кузнецов Александр Романович pit-ark@mail.ru

Биометрия и силиконовая тампонада витреальной полости глаза. Обзор

вязкости и длительная стабильность [37]. Одновременно с совершенствованием витреоретинального оборудования росла эффективность и популярность СМ в хирургии отслойки сетчатки, особенно осложненной пролиферативной витреоретинопатией. Почти сразу после широкого внедрения силиконового масла в офтальмохирургическую практику специалисты столкнулись с осложнениями его применения [2, 3, 7, 15–17, 19, 21]. В их числе была и так называемая «силиконовая катаракта» [38]. Развитие помутнения хрусталика на фоне силиконовой тампонады на этапах становления катарактальной хирургии все чаще ставило вопрос о биометрии таких глаз при расчете силы ИОЛ.

В настоящее время биометрия глазного яблока — измерение осевых интраокулярных расстояний [39] — осуществляется двумя основными способами: ультразвуковым и оптическим. В обоих случаях пребывание СМ в СКГ вносит погрешность в измерение ПЗО.

Ультразвуковой метод биометрии в медицине применяется с 1950 года [40]. Удельный вес и вязкость СМ отличаются от показателей СТ. Это снижает скорость прохождения в нем звукового сигнала или даже препятствует его распространению в среде и затрудняет выполнение биометрии для получения верного значения ПЗО [6, 11, 41–52]. К.К. Нoffer утверждал, что средняя скорость ультразвуковой волны в глазных средах обратно пропорциональна линейному количеству СМ, ею пройденного, а ПЗО глаза с СМ прямо пропорциональна аксиальному размеру без СМ [9]. Перерасчет прибором скорости сигнала приводит к завышению истинных значений ПЗО [6, 42, 53, 54] и создает так называемое «псевдодлинение» [37] за счет сагиттального размера СК, заполненной полидиметилсилоксаном. В связи с этим некоторые исследователи пытались усилить на 3 дптр ИОЛ, рассчитанную на эмметропическую рефракцию [30] (рис. 1). Другие данные говорят об ослаблении полученной в послеоперационном периоде рефракции на 4,8–5,4 дптр от прогнозированной [19, 30].

Были также сделаны попытки рассчитать скорость ультразвука для СМ с различной вязкостью. Например, предлагался коэффициент увеличения ПЗО на СМ 1000 сСт, равный 0,71 для формулы SRK/T, и скорость ультразвуковой волны 987 м/с [9, 55, 56]. Кроме того, использовались поправочные коэффициенты 0,64 и 0,62 к размеру СКГ для СМ вязкостью 1000 и 1300 сСт [42]. После этого пересчитанные размеры СКГ складывали с оставшимися расстояниями вдоль оптической оси, которые были измерены в стандартных условиях. Помимо использования эмпирических поправок, разрабатывались и теоретические формулы для расчета ПЗО. Одним из таких способов было использование коэффициента, связанного с изменением скорости ультразвука в СМ:

$$ПЗО_{ист.} = V_{корр.} / V_{некорр.} \times ПЗО_{некорр.}$$

где $ПЗО_{ист.}$ — «истинная», вычисляемая ПЗО, $V_{корр.}$ — скорость звука с поправкой, $V_{некорр.}$ — скорость звука

без поправки, $ПЗО_{некорр.}$ — исходная, без поправки ПЗО. Таким образом, удавалось улучшить рефракционные результаты, обусловленные ПЗО, в 13 % случаев (8 % для гиперметропических и 5 % для миопических глаз) [9].

Тем не менее переводные коэффициенты рекомендовано было использовать с осторожностью и только если другие методы расчета ИОЛ были недоступны, а глубину передней камеры (ПК), толщину хрусталика и длину СКГ невозможно было измерить [6, 42]. В связи с этим некоторые предложенные поправки не имели широкого распространения, поскольку были выведены при расчетах на всей длине глаза, в то время как СМ заполнена только СКГ [57]. Так как исследования с помощью А-сканирования проводились у пациентов в том числе и в положении лежа, а СМ было легче воды, образовывалось так называемое ретросиликоновое пространство (РСС). В этих случаях часто применяли формулу Мелдрума [56, 58] для трансформации скорости ультразвука в СКГ, заполненной СМ, и расчета ПЗО с применением коэффициента:

$$ПЗО (мм) = L_{ПО} + L_{СК+СМ} \times 0,634 + L_{РСС},$$

где $L_{ПО}$ — длина переднего отрезка (глубина ПК + толщина хрусталика), $L_{СК+СМ}$ — осевая длина СКГ с СМ, $L_{РСС}$ — длина РСС.

Было отмечено, что данный способ расчета приводил к более точным результатам по сравнению

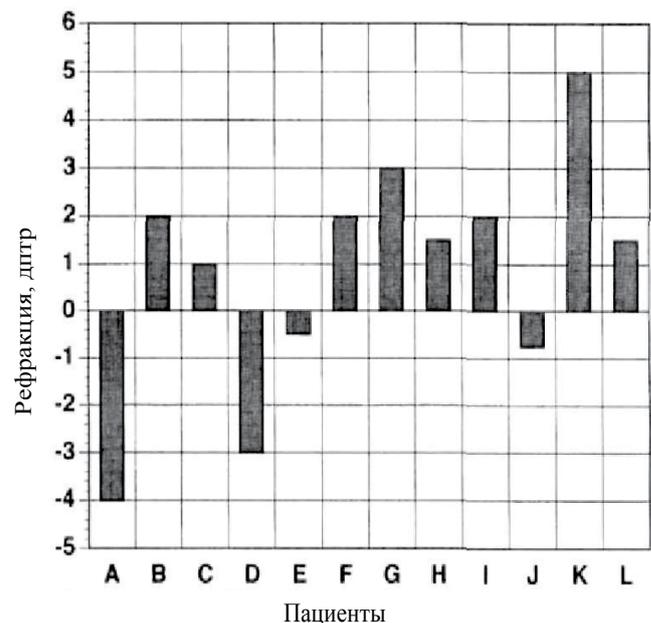


Рис. 1. Рефракция после силиконовой тампонады и имплантации искусственной линзы. Результаты послеоперационной рефракции после комбинированной операции на 12 глазах. К силе ИОЛ, рассчитанной на эмметропию, добавляли 3 дптр [30] (авторский перевод с немецкого)

Fig. 1. Refraction after silicone oil tamponade termination and IOL implantation. The results of postoperative refraction after combined surgery in 12 eyes. IOL power calculated for emmetropia amplified by 3 diopters [author's translation from German]

с альтернативной методикой доктора R. Effert, связанной с усилением планируемой ИОЛ на 3 дптр [30]. Обращалось также внимание на роль задней поверхности ИОЛ при контакте с передним фронтом СМ.

Использование ультразвуковой биометрии может давать серьезные погрешности, особенно при стафиломах заднего полюса глаза у лиц с высокой осевой миопией (для которых характерна большая частота отслойки сетчатки), а также при наличии патологии макулярной области. Кроме того, значительную погрешность в расчет ИОЛ вносит вдавливание роговицы при аппланации [59, 60]. Погрешность ультразвуковой биометрии заметно уменьшилась после появления приборов с селективным использованием скорости звуковой волны в разных средах, но остальные недостатки метода, связанные с контактным измерением и внеосевым прохождением

волны, по-прежнему вносят существенную ошибку. В связи с этим уже более 17 лет назад ультразвуковой метод [40, 61] на посту «золотого стандарта» биометрии сменила частично когерентная интерферометрия [10, 39, 62–65], представленная в виде коммерческой версии прибора IOLMaster в сентябре 1999 года [66]. На рисунке 2 представлена схема одного из первых офтальмологических лазерных интерферометров [65].

Частичная когерентная интерферометрия в приборе IOLMaster осуществляется благодаря инфракрасному полупроводниковому мультимодальному светодиодному лазеру с длиной волны 780 нм [67] (рис. 2), принцип его работы основан на интерферометре Майкельсона [68] (рис. 3).

Лазерный луч от источника L разделяется на два коаксиальных (1 и 2) при взаимодействии с разделительной пластинкой P_1 , один из которых (2) используется для измерения ПЗО при прохождении через оптическую систему глаза до пигментного эпителия по траектории L-A-C-A-O (рис. 2), отражаясь последовательно от разделительной пластинки P_1 по направлению A-C, зеркала S_2 и формируя луч в направлении A-O. Другой (1), распространяющийся по траектории L-A-B-A-O, проходя через разделительную пластинку P_1 , отражается последовательно от зеркала S_1 и от разделительной пластинки P_1 и формирует также луч по направлению A-O. Так как обе волны (1 и 2) распространяются по направлению A-O, имеют одинаковую природу из источника L, то они когерентны и могут интерферировать друг с другом¹. P_2 является компенсационной пластинкой, необходимой для нивелирования добавочной разности хода, так как луч 2 пересекает пластинку P_1 три раза, а луч 1 — один раз. При наложении отраженного от границ сред сигнала и просто отраженного пучка от референтного зеркала возникает интерференционная картина. По времени ее появления и времени хода волны заданной длины в искомой среде можно рассчитать измеряемое расстояние. Еще один источник света, отражаясь от 6 гексагонально расположенных точек на передней поверхности роговицы в 2,3-миллиметровой центральной зоне, служит для кератометрии. Фиксированный к метке взгляд пациента позволяет получить измерение строго по зрительной оси и после использования специальной формулы произвести расчет истинного ПЗО [69]:

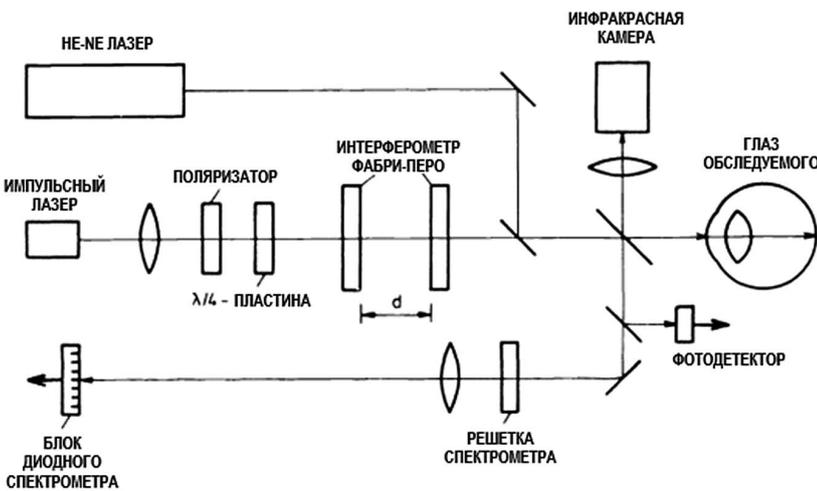


Рис. 2. Интерферометр для измерения осевой длины глаза (авторский перевод с английского) [65]

Fig. 2. Interferometer for measuring the axial optical length of the eye

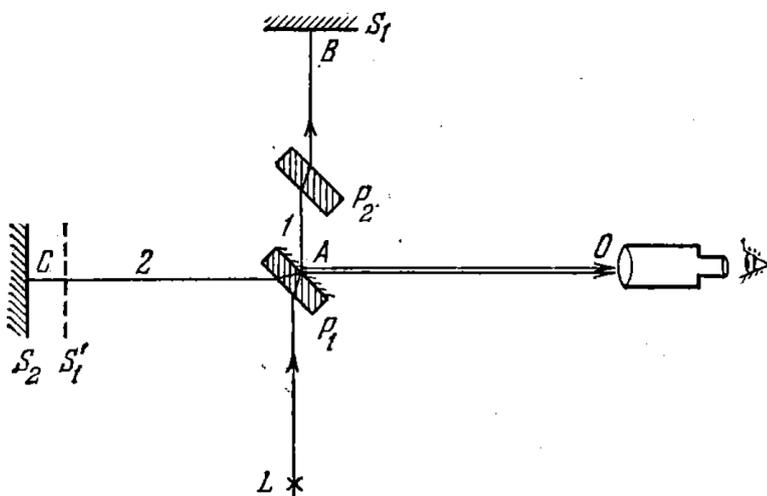


Рис. 3. Схема интерферометра Майкельсона¹ (объяснение в тексте)

Fig. 3. Michelson interferometer scheme

¹ Ландсберг Г.С. Оптика. Учебное пособие. Для вузов. 6-ое издание. М.: Физматлит, 2003. 848 с.

$$ПЗО_{PCI} = (ПЗО_{OPL} / 1,3549 - 1,3033) / 0,9571,$$

где $ПЗО_{PCI}$ — длина ПЗО (мм), откалиброванная с помощью иммерсионной ультразвуковой биометрии; $ПЗО_{OPL}$ — значение аксиальной длины, полученное с помощью оптической биометрии. Вместе с тем средний показатель преломления глаза, являясь производным от средней скорости ультразвуковой волны, может также использоваться для измерения зрительной оси:

$$ПЗО_{PCI} = ПЗО_{OPL} / nPCI,$$

где $nPCI$ — средний индекс преломления для факического глаза, который составляет 1,3549. При наличии псевдофакии с акриловой ИОЛ средний рефракционный индекс меняется на 1,3530.

Внедренный в практику метод оптической лазерной биометрии характеризуется безопасностью², точностью, комфортом и отсутствием непосредственного контакта с пациентом [70, 71], а также быстротой и высокой воспроизводимостью результатов, которые превосходят данные ультразвуковой биометрии, в том числе и при силиконовой тампонаде [72]. Данные качества в клинической практике дают повышение надежности и эффективности измерений, оптимизацию диагностического процесса [10; 73]. Впоследствии IOLMaster 500 (Carl Zeiss Meditec, Германия) до определенного времени неоднократно претерпевал усовершенствования и перевыпуск программного обеспечения без изменения тактики проводимых измерений и пересчетов расстояний с использованием среднего коэффициента преломления оптических сред без дифференцировки внутриглазных структур вдоль зрительной оси [74]. Если сравнивать А-сканирование со стандартным ультразвуковым преобразователем, имеющим частоту 10 МГц, и IOLMaster 500, то первое обладает малой точностью (100–200 мкм) и низкой разрешающей способностью (200 мкм) [39, 75, 76] по сравнению с частично когерентной интерферометрией (0,3–10 и 12 мкм соответственно) [10, 60, 64, 73, 77–79].

Необходимость в более точном методе оптической биометрии, особенно в случае применения тампонирующих веществ внутри глаза, при относительно менее прозрачных оптических средах и сопутствующей глазной патологии наталкивала на поиск новых технологий измерения внутриглазных расстояний. Таким образом, биометрия прошла путь от возможности ультразвукового посегментного измерения ПЗО к различным видам оптической биометрии нового поколения, позволяющим также измерять отдельные внутриглазные домены. Среди них выделяют оптическую когерентную рефлектометрию и оптическую когерентную томографию (ОКТ) с технологией SWEPT Source Biometry™ (SS) [39], которая заменила частичную когерентную интерферометрию в IOLMaster 700 (Carl Zeiss Meditec AG, Германия)

и позволила ему стать первым биометром такого типа. Технологическая особенность новой методики заключается в расширении возможностей ОКТ лазерным источником с перестраиваемой длиной волны (SS) 1055 нм и скоростью 2000 сканов в секунду, что позволяет визуализировать сагиттальный оптический срез на всем протяжении глазного яблока и нивелирует нежелательные движения пациента. Благодаря визуализации глазных структур на всем протяжении ПЗО измерение ее сегментов стало возможным по границам раздела сред непосредственно на изображении, а не между пиками преломления света, как это было представлено в IOLMaster 500 и Lenstar LS 900, и позволяет точнее определять границы измеряемых внутренних отрезков, а также визуализировать анатомические особенности и признаки некоторых патологических состояний на пути аксиального среза (атипичное расположение хрусталика, помутнение стекловидного тела, патология витреомакулярного интерфейса и т.д.). Особенно выгодной опцией стала возможность получения изображения макулярной области сетчатки, что позволяет свести к минимуму проблемы при фиксации взгляда пациента, научить испытуемого смотреть на метку или в случае macula off — попытаться вывести измерение вдоль оптической оси. Методика SS значительно расширила возможности, превосходящие «эталонные» биометры по скорости и проникновению в ткани [80, 81]. Благодаря телецентрической, независимой от расстояния, кератометрии (запатентованная технология Total Keratometry) и возможности В-сканирования по шести осям одновременно прибор нового поколения позволяет точнее определять оптическую силу и индивидуальную кривизну задней поверхности роговицы, измерять ПЗО у пациентов с более плотной катарактой при расчете оптической силы ИОЛ [82]. Упомянутый способ биометрии призван улучшить послеоперационные рефракционные показатели, расширить диагностический диапазон клинических случаев и, возможно, стать представителем нового поколения «золотого стандарта» в оптической биометрии.

Новая технология стала также серьезным конкурентом другому виду бесконтактной биометрии — оптической низкокогерентной рефлектометрии, осуществляемой с помощью аппарата Lenstar LS 900 с 2008 года (Haag-Streit, Швейцария) [83], с помощью которого первым после ультразвуковых биометров стало возможным измерять все расстояния внутри глазного яблока: от толщины роговицы до толщины сетчатки [69]. Настоящий прибор оснащен рефлектометром и суперлюминесцентным диодным лазером, обладающим длиной волны 820 нм, который служит в качестве фиксационной метки и измерительного луча. При прохождении световой волны разделение отраженных сигналов на границе преломления происходит одновременно и позволяет получить соответствующие значения длин внутриглазных структур [84]. Благодаря 32 отраженным точкам на передней поверхности роговой оболочки,

² Dawson Sh., Hogan S., Kirk R., Paterson M. MSAC's assessment of partial coherence interferometry. In: Optical biometry using partial coherence interferometry prior to cataract surgery; 2003. 77 p.

выстроенным в виде двух колец 1,65 и 2,3 мм в диаметре, выполняется кератометрия. Дополнительная опция T-cone Toric Platform вместе с видео высокого разрешения при участии программного пакета EyeSuite позволяет достигать точного расчета ИОЛ с торическим компонентом [69].

Оптическая биометрия имеет свои особенности при использовании заполненных СМ глазах. Так, рефракционный индекс СМ имеет значение 1,405 [37] (кроме тяжелого силикона Densiron® 68 (Fluoron®, Германия — 1,387)), в то время как у СТ данное значение составляет 1,334–1,336 [21, 39]. До появления оптических биометров с возможностью поsegmentного измерения поправочный коэффициент применялся ко всей ПЗО, тогда как в современных приборах эта погрешность учитывается только на отрезке СКГ.

Несмотря на явные преимущества, не всегда возможно выполнение оптической биометрии при патологии, сопровождающейся снижением прозрачности оптических сред (выраженные помутнения роговицы, хрусталика, СТ), при выраженной эпиретинальной мембране, отслойке сетчатки с захватом макулярной области, нарушении фиксации зрения, а также при трудностях контакта с пациентом [11]. На этом фоне не исключается использование УЗИ-биометрии как дополняющего метода, требующегося в 10–17 % сложных случаев [11, 45, 48], когда ПЗО не поддается измерению оптическим методом или имеется риск ошибки из-за соразмерности полученного сигнала и шума.

Точное измерение ПЗО и кератометрия неразрывно связаны с правильно рассчитанной силой ИОЛ и ожидаемой послеоперационной рефракцией [11, 72, 85], чего в большей степени можно достигнуть только при использовании оптической биометрии за счет ее преимуществ, в том числе и при силиконовой тампонаде СКГ глаза [31, 86]. Несмотря на доказанное превосходство оптической биометрии в большинстве клинических случаев [45], ультразвуковой метод не может быть исключен [48] из клинической практики измерения ПЗО для расчета ИОЛ.

Помимо ультразвуковых и оптических приборов для измерения внутриглазных расстояний в разное время были предложены и другие альтернативные методики. Среди них компьютерная томография [87–89], внедренная Rushton еще в начале 70-х годов XX века [90], и магнитно-резонансная томография [49]. Причинами отсутствия широкого применения данных лучевых методов, по всей видимости, явились высокая стоимость, необходимость выделения больших площадей и подготовки персонала, большие габариты оборудования, вероятность несовпадения среза с ПЗО глазного яблока, лучевая нагрузка при компьютерной томографии.

Несмотря на стремительный прогресс и совершенствование методов биометрии, до сих пор не достигнуто абсолютного попадания в прогнозируемую рефракцию. Так, в 10–17 % случаев при различной патологии

не удается применить частичную когерентную интерферометрию [45, 48]. Сформированное ранее мнение, что отклонение послеоперационной рефракции на 0,5–1,0 дптр от заданной является показателем точности биометрии [91], в 2009 году позволило Gale и соавт. [92] предложить «эталонные стандарты», утвержденные и включенные в «Руководство по хирургии катаракты Королевского Офтальмологического колледжа» в 2010 году³. Они остаются актуальными до настоящего времени⁴ и диктуют необходимость достижения запланированного сферического эквивалента в пределах 1,0 дптр в 85 % случаев факкоэмульсификации по поводу неосложненной катаракты, а 55 % случаев отклонение не должно превышать 0,5 дптр. В 2018 году Lundström [93] при оценке 282 811 операций по поводу катаракты, зарегистрированных в Европе, сообщил, что у 73 % пациентов удавалось достичь погрешности не более 0,5 дптр рефракции, у 93 % — менее 1,0 дптр. Среди причин назывались низкая острота зрения до операции, наличие сопутствующих глазных заболеваний и предшествующие операции на глазном яблоке. Несмотря на явные преимущества новых видов биометрии, они также пока не позволяют достичь 100 % успеха [81, 94, 95]. К тому же не накоплен опыт применения биометров новейшего поколения в случаях силиконовой тампонады, что создает повод для дальнейших исследований в этом направлении.

В связи с этим использование альтернативных методов в целом и в присутствии различных тампонирующих веществ в частности не теряют своей актуальности. Среди них метод «наилучшего предположения» с использованием среднестатистического глаза Gullstrandt [96] или биометрических показателей контрлатерального глаза [6, 42], УЗИ-биометрия, не получившие широкого применения лучевые методики (МРТ и КТ), рассмотрение возможности повторной имплантации ИОЛ (реимплантации) в случае рефракционных погрешностей [57] или двухэтапное лечение в объеме выведения СМ и вторичной имплантации ИОЛ [86].

Нам представляется целесообразным рассмотреть необходимость расчета поправочного коэффициента к формулам с учетом природы (перфторорганические жидкости, полидиметилсилоксаны) и свойств тампонирующего материала (удельный вес, вязкость, рефракционный индекс), а также ПЗО и полноты заполнения СКГ [58]. Тот факт, что современные формулы расчета ИОЛ не учитывают афакический статус некоторых клинических случаев, также должен быть изучен. Высокие запросы и ожидания пациентов после оперативного лечения стандартной катаракты приводят к необходимости научного и практического поиска способов достижения прогнозируемой послеоперационной рефракции за счет

³ Cataract Surgery Guidelines. The Royal College of Ophthalmologists. September 2010. <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2010-SCI-069-Cataract-Surgery-Guidelines-2010-SEPTEMBER-2010-1.pdf>

⁴ Cataracts in adults: management. Full guideline. NICE Guideline NG77. Methods, evidence and recommendations. October 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng77/evidence/full-guideline-pdf-4655997901>

минимизации ошибок в расчетах ИОЛ при сопутствующей патологии витреоретинального интерфейса и силиконовой тампонаде СКГ и, следовательно, достижения наивысшей некорригированной остроты зрения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Куликов А.Н. — концепция и дизайн;
Даниленко Е.В. — концепция, дизайн и перевод;
Кузнецов А.Р. — сбор и обработка материала, написание текста, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Касьянов А.А., Сдобникова С.В., Троицкая Н.А., Рыжкова Е.Г. Расчет оптической силы интраокулярной линзы у пациентов с силиконовой тампонадой. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(5):26–31. [Kas'yanov A.A., Sdobnikova S.V., Troitskaya N.A., Ryzhkova E.G. Intraocular lens power calculation in silicone-filled eyes. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2015;131(5):26–31 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131526-31
- Baer R.M., Aylward W.G., Leaver P.K. Cataract extraction following vitrectomy and silicone oil tamponade. *Eye*. 1995;9:309–312. DOI: 10.1038/eye.1995.60
- Jonas J.B., Budde W.M., Panda-Jonas S. Cataract surgery combined with transpupillary silicone oil removal through planned posterior capsulotomy. *Ophthalmology*. 1998;105(7):1234–1237. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)97026-9
- Larkin G.B., Flaxel C.J., Leaver P.K. Phacoemulsification and silicone oil removal through a single corneal incision. *Ophthalmology*. 1998;105(11):2023–2027. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)91119-8
- Frau E., Lautier-Frau M., Labétoulle M., Hutchinson S., Offret H. Phacoemulsification combined with silicone oil removal through posterior capsulorhexis. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(12):1406–1407. DOI: 10.1136/bjo.83.12.e1403
- Murray D.C., Durrani O.M., Good P., Benson M.T., Kirkby G.R. Biometry of the silicone oil-filled eye. II. *Eye*. 2002;16(6):727–730. DOI: 10.1038/sj.ey.6700176
- Federman J.L., Schubert H.D. Complications associated with the use of silicone oil in 150 eyes after retina-vitreous surgery. *Ophthalmology*. 1988;95(7):870–876. DOI: 10.1016/S0161-6420(88)33080-0
- Assi A., Woodruff S., Gotzaridis E., Bunce C., Sullivan P. Combined phacoemulsification and transpupillary drainage of silicone oil: results and complications. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:942–945. DOI: 10.1136/bjo.85.8.942
- Hoffer K.J. Ultrasound velocities for axial eye length measurement. *J Cataract Refract Surg*. 1994;20(5):554–562. DOI: 10.1016/S0886-3350(13)80237-4
- Drexler W., Findl O., Menapace R., Rainer G., Hitzinger C.K., Fercher A.F. Partial coherence interferometry: a novel approach to biometry in cataract surgery. *American Journal of Ophthalmology*. 1998;126(4):524–534. DOI: 10.1016/S0002-9394(98)00113-5
- Lege B.A., Haigis W. Laser interference biometry versus ultrasound biometry in certain clinical conditions. *Gräfe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(1):8–12. DOI: 10.1007/s00417-003-0672-2
- Al-Habboubi H.F., Al-Zamil W., Al-Habboubi A.A., Khandekar R. Visual Outcomes and Refractive Status after Combined Silicone Oil Removal/Cataract Surgery with Intraocular Lens Implantation. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018;13(1):17–22. DOI: 10.4103/jovr.jovr_252_16
- Пантелеев Е.Н., Бессарабов А.Н., Малышев В.В. Миопический сдвиг клинической рефракции после факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ в случае авитрии. *Офтальмология*. 2013;10(2):35–37. [Panteleev E.N., Bessarabov A.N., Malyshev V.V. Myopic shift of clinical refraction following cataract phacoemulsification with IOL implantation in an avitreal eye. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2013;10(2):35–37 (In Russ.)].
- Юодкайте Г.Ю. Изменение тканей глаза при введении силикона в стекловидное тело. *Офтальмологический журнал*. 1971;2:96–98. [Yuodkajte G.Yu. Changes in eye tissue with the introduction of silicone into the vitreous. *Journal of Ophthalmology (Ukraine) = Ovtal'mologitschekij zhurnal*. 1971;2:96–98 (In Russ.)].
- Grey R.H., Leaver P.K. Silicone oil in treatment of massive preretinal traction. I. Results in 105 eyes. *Br J Ophthalmol*. 1979;63(5):355–360. DOI: 10.1136/bjo.63.5.355
- Leaver P.K., Grey R.H., Garner A. Silicone oil injection in the treatment of massive preretinal traction. II. Late complications in 93 eyes. *Br J Ophthalmol*. 1979;63(5):361–367. DOI: 10.1136/bjo.63.5.361
- Gonvers M. Temporary silicone oil tamponade in the management of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1985;100(2):239–245. DOI: 10.1016/0002-9394(85)90788-3
- Lucke K.H., Foerster M.H., Laqua H. Long-term results of vitrectomy and silicone oil in 500 cases of complicated retinal detachments. *Am J Ophthalmol*. 1987;104(6):624–633. DOI: 10.1016/0002-9394(87)90176-0
- McCartney D.L., Miller K.M., Stark W.J., Guyton D.L., Michels R.G. Intraocular lens style and refraction in eyes treated with silicone oil. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(10):1385–1387. DOI: 10.1001/archophth.1987.01060100087033
- Franks W.A., Leaver P.K. Removal of silicone oil — rewards and penalties. *Eye*. 1991;5:333–337. DOI: 10.1038/eye.1991.53
- Grinbaum A., Treister G., Moisseiev J. Predicted and actual refraction after intraocular lens implantation in eye with silicone oil. *J Cataract Refract Surg*. 1996;22(6):726–729. DOI: 10.1016/S0886-3350(96)80311-7
- Tanner V., Haider A., Rosen P. Phacoemulsification and combined management of intraocular silicone oil. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24(5):585–591. DOI: 10.1016/S0886-3350(98)80250-2
- Batra A., Vemuganti G.K., Das T., Singh S., Jalali S. Does silicone oil penetrate the lens capsule? *Retina*. 2001;21:275–277. DOI: 10.1097/00006982-200106000-00019
- Oner H.E., Durak I., Saatci O.A. Phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation in eyes filled with silicone oil. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2003;34(5):358–362.
- Hutton W.L., Azen S.P., Blumenkranz M.S., Lai M.Y., McCuen B.W., Han D.P., Flynn H.W.Jr., Ramsay R.C., Ryan S.J. The effect of silicone oil removal. *Silicone Study Report 6. Arch Ophthalmol*. 1994;112(6):778–785. DOI: 10.1001/archophth.1994.01090180076038
- Koch F.H., Cusumano A., Seifert P., Mougharbel M., Augustin A.J. Ultrastructure of the anterior lens capsule after vitrectomy with silicone oil injection. Correlation of clinical and morphological features. *Doc Ophthalmol*. 1995–1996;91(3):233–242. DOI: 10.1007/bf01204174
- Weinberger D., Kremer I., Lichter H., Axer-Siegel R., Yassur Y. Extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation in eyes filled with silicone oil. *J Cataract Refract Surg*. 1996;22(4):403–406. DOI: 10.1016/S0886-3350(96)80032-0
- Юодкайте Г.Ю. Изменение в глазах кролика при введении различных количеств силиконового жидкости в стекловидное тело. *Офтальмологический журнал*. 1971;2:98–101. [Yuodkajte G.Yu. Change in the eyes of a rabbit with the introduction of different amounts of silicone fluid into the vitreous. *Journal of Ophthalmology (Ukraine) = Ovtal'mologitschekij zhurnal*. 1971;2:98–101 (In Russ.)].
- Kampik A., Hoing C., Heidenkummer H.P. Problems and timing in the removal of silicone oil. *Retina*. 1992;12(3):11–16. DOI: 10.1097/00006982-199212031-00004
- Effert R., Lommatzsch A., Wessing A. Klinische Erfahrungen nach Implantation verschiedener Linsentypen bei Silikonöltamponade. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1996;208(6):467–471. [Effert R., Lommatzsch A., Wessing A. Clinical Experience after Implantation of an Artificial Lens in Silicone Oil filled Eyes. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1996;208(6):467–471 (In German.)]. DOI: 10.1055/s-2008-1035265
- Elbendary A.M., Elwan M.M. Predicted versus actual intraocular lens power in silicon-oil-filled eyes undergoing cataract extraction using automated intraoperative retinoscopy. *Current Eye Research*. 2012;37(8):694–697. DOI: 10.3109/02713683.2012.671437
- Casswell A.G., Gregor Z.J. Silicone oil removal I. The effect on the complications of silicone oil. *Br J Ophthalmol*. 1987;71(12):893–897. DOI: 10.1136/bjo.71.12.893
- Armalý M.F. Ocular tolerance to silicones. *Arch Ophthalmol*. 1962;68(3):390–396. DOI: 10.1001/archophth.1962.00960030394013
- Cibis P.A., Becker B., Okun E., Canaan S. The use of liquid silicone in retinal detachment surgery. *Arch Ophthalmol*. 1962;68:590–599. DOI: 10.1001/archophth.1962.00960030594005
- Machemer R. A new concept for vitreous surgery. 2. Surgical technique and complications. *Am J Ophthalmol*. 1972;74(6):1022–1033. DOI: 10.1016/0002-9394(72)90719-2
- Kanski J.J., Daniel R. Intravitreal silicone injection in retinal detachment. *Br J Ophthalmol*. 1973;57(8):542–545. DOI: 10.1136/bjo.57.8.542
- Балашевич Л.И., Анкудинова С.В. Влияние витреоретинальных вмешательств на оптическую систему глаза. *Офтальмологические ведомости*. 2008;1(2):28–34. [Balashevich L.I., Ankudinova S.V. The Effect of Vitreoretinal Surgery on the Optical System of the eye. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie vedomosti*. 2008;1(2):28–34 (In Russ.)].
- Бегимбаева Г.Е. Интраокулярная коррекция в хирургии силиконовой катаракты. *Медицина и экология*. 2010;2:59–61. [Begimbayeva G.E. Intraocular correction in surgery of silicone cataract. *Medicina i ekologiya = Medicine and Ecology journal*. 2010;2:59–61 (In Russ.)].
- Grukowski L., Liu J.J., Zhang J.Y., Potsaid B., Jayaraman V., Cable A.E., Duker J.S., Fujimoto J.G. Reproducibility of a long-range swept-source optical coherence tomography ocular biometry system and comparison with clinical biometers. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2184–2190. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.04.007
- Jansson F. Measurements of intraocular distances by ultra-sound. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1963;74:1–51.
- Cynthia J.K. *Ophthalmic echography: axial length measurement*. Wolfe C.P. ed. SLACK Incorporated; 1990. P. 57–106.
- Murray D.C., Potamitis T., Good P., Kirkby G.R., Benson M.T. Biometry of the silicone oil-filled eye. *Eye*. 1999;13:319–324. DOI: 10.1038/eye.1999.82
- Berges O., Puech M., Assouline M., Letenneur L., Gastellu-Etchegorry M. B mode-guided vector-A-mode versus A-mode biometry to determine axial length and intraocular lens power. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24:529–535. DOI: 10.1016/S0886-3350(98)80297-6
- Byrne S.F., Green R.L. *Axial Eye Length Measurements (A-Scan Biometry): Ultrasound of the Eye and Orbit*. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. 575.
- Burnham W.P. *Optical coherence biometry*. In: Wallace R.B. III ed. *Refractive Cataract Surgery and Multifocal IOLs*. Thorofore: Slack; 2001. P. 21–35.
- Vogel A., Dick H.B., Krummenauer F. Reproducibility of optical biometry using partial coherence interferometry: intraobserver and interobserver reliability. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(12):1961–1968. DOI: 10.1016/S0886-3350(01)01214-7
- Ghoraba H.H., El-Dorghamy A.A., Atia A.F., Ismail Yassin Ael-A. The problems of biometry in combined silicone oil removal and cataract extraction: a clinical trial. *Retina*. 2002;22(5):589–596. DOI: 10.1097/00006982-200210000-00009
- Tehrani M., Krummenauer F., Blom E., Dick H.B. Evaluation of the practicality of optical biometry and applanation ultrasound in 253 eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(4):741–746. DOI: 10.1016/S0886-3350(02)01740-6

49. Bencic G., Vatavek Z., Marotti M., Loncar V.L., Petric I., Andrijevic-Derk B., Skunca J., Mandic Z. Comparison of A-scan and MRI for the measurement of axial length in silicone oil-filled eyes. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:502–505. DOI: 10.1136/bjo.2008.147868
50. Patwardhan S.D., Azad R., Sharma Y., Chanana B., Tyagi J. Intraoperative retinoscopy for intraocular lens power estimation in cases of combined phacoemulsification and silicone oil removal. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(7):1190–1192. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.04.015
51. Farahat H.G., Ahmed K.S., Marey H.M.G., Fouad M.A. Intraocular lens master optical biometry versus conventional ultrasound biometry in intraocular lens power calculations in highly myopic eyes. *Moufua Med J*. 2017;30(2):485–491. DOI: 10.4103/1110-2098.215434
52. Mathur V., Chaturvedi P., Karan S. A comparative study of biometric values of laser interferometry vs conventional ultrasonic biometry in eyes undergoing cataract surgery. *Indian J Appl Res*. 2018;8(2):54–55. DOI: 10.36106/ijar
53. Clemens S., Kroll P., Rochels R. Ultrasonic findings after treatment of retinal detachment by intravitreal silicone instillation. *Am J Ophthalmol*. 1984;98(3):369–373. DOI: 10.1016/0002-9394(84)90330-1
54. Shugar J.K., de Juan E.Jr., McCuen B.W. 2nd, Tiedeman J., Landers M.R. 3rd, Machemer R. Ultrasonic examination of the silicone-filled eye: theoretical and practical considerations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1986;224(4):361–367. DOI: 10.1007/bf02150030
55. McLeod D., Hillman J., Restori M. Ultrasound. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1981;101(1):137–145.
56. Meldrum M.L., Aaberg T.M., Patel A., Davis J. Cataract extraction after silicone oil repair of retinal detachments due to necrotizing retinitis. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(7):885–892. DOI: 10.1001/archoph.1996.01100140099022
57. Bolger J. Biometry of the silicone oil-filled eye. *Eye*. 2000;14:118–120. DOI: 10.1038/eye.2000.36
58. Nepp J., Krepler K., Jandrasits K., Hauff W., Hanselmayer G., Veliky-Parel M., Osoinog K.C., Wedrich A. Biometry and refractive outcome of eyes filled with silicone oil by standardized echography and partial coherence interferometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(10):967–972. DOI: 10.1007/s00417-004-1117-2
59. Olsen T. Sources of error in intraocular lens power calculation. *J Cataract Refract Surg*. 1992;18(2):125–129. DOI: 10.1016/s0886-3350(13)80917-0
60. Findl O., Drexler W., Menapace R., Heinzl H., Hitzengerger C.K., Fercher A.F. Improved prediction of intraocular lens power using partial coherence interferometry. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(6):861–867. DOI: 10.1016/s0886-3350(00)00699-4
61. Haigis W. *Biometrie*. In: Straub W, Kroll P, Kuchle HJ (eds). *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. Enke: Stuttgart; 1995. P. 255–304.
62. Rohrer K., Frueh B.E., Walti R., Clemetson I.A., Tappeiner C., Goldblum D. Comparison and evaluation of ocular biometry using a new noncontact optical low-coherence reflectometer. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2087–2092. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.04.019
63. Eleftheriadi H. IOLMaster biometry: refractive results of 100 consecutive cases. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(8):960–963. DOI: 10.1136/bjo.87.8.960
64. Haigis W., Lege B., Miller N., Schneider B. Comparison of immersion ultrasound biometry and partial coherence interferometry for intraocular lens calculation according to Haigis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2000;238(9):765–773. DOI: 10.1007/s004170000188
65. Fercher A.F., Roth E. Ophthalmic laser interferometer. *Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers*. 1986;658:48–51. DOI: 10.1117/12.938523
66. Kiss B., Findl O., Menapace R., Wirtitsch M., Drexler W., Hitzengerger C.K., Fercher A.F. Biometry of cataractous eyes using partial coherence interferometry: clinical feasibility study of a commercial prototype I. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(2):224–229. DOI: 10.1016/s0886-3350(01)01272-x
67. Srinivasan S. Optical biometry: Every little bit helps. *J. Cataract Refract. Surg*. 2015;41(7):1345–1346. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.07.004
68. Drexler W., Hitzengerger C.K., Baumgartner A., Findl O., Sattmann H., Fercher A.F. Investigation of dispersion effects in ocular media by multiple wavelength partial coherence interferometer. *Exp Eye Res*. 1998;66(1):25–33. DOI: 10.1006/exer.1997.0401
69. Киселева Т.Н., Оганесян О.Г., Романова Л.И., Милаш С.В., Пенкина А.В. Оптическая биометрия глаза: принцип и диагностические возможности метода. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017;12(1):35–42. [Kiseleva T.N., Oganesyanyan O.G., Romanova L.I., Milash S.V., Penkina A.V. Optical biometry of the eye: the principle and the diagnostic potential of the method. *Russian Pediatric Ophthalmology = Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2017;12(1):35–42 (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1993-1859-2017-12-1-35-42
70. Packer M., Fine I.H., Hoffman R.S., Coffman P.G., Brown L.K. Immersion A-scan compared with partial coherence interferometry; outcomes analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(2):239–242. DOI: 10.1016/s0886-3350(01)01259-7
71. Findl O., Kriechbaum K., Sacu S., Kiss B., Polak K., Nepp J., Schild G., Rainer G., Maca S., Petternel V., Lackner B., Drexler W. Influence of operator experience on the performance of ultrasound biometry compared to optical biometry before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(10):1950–1955. DOI: 10.1016/s0886-3350(03)00243-8
72. Parravano M., Oddone F., Sampalmieri M., Gazzaniga D. Reliability of the IOLMaster in axial length evaluation in silicone oil-filled eyes. *Eye*. 2007;21(7):909–911. DOI: 10.1038/sj.eye.6702452
73. Santodomingo-Rubido J., Mallen E.A., Gilmartin B., Wolffsohn J.S. A new non-contact optical device for ocular biometry. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(4):458–462. DOI: 10.1136/bjo.86.4.458
74. Dietlein T.S., Roessler G., Lüke C., Dinslage S., Roters S., Jacobi P.C., Walter P., Krieglstein G.K. Signal quality of biometry in silicone oil-filled eyes using partial coherence laser interferometry. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(5):1006–1010. DOI: 10.1016/j.jcrs.2004.09.049
75. Schachar R.A., Levy N.S., Bonney R.C. Accuracy of intraocular lens powers calculated from A-scan biometry with the Echo-oculometer. *Ophthalmic Sur*. 1980;11(12):856–858.
76. Olsen T. The accuracy of ultrasonic determination of axial length in pseudophakic eyes. *Acta Ophthalmol*. 1989;67(2):141–144. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1989.tb00743.x
77. Findl O., Drexler W., Menapace R., Hitzengerger C.K., Fercher A.F. High precision biometry of pseudophakic eyes using partial coherence interferometry. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24(8):1087–1093. DOI: 10.1016/s0886-3350(98)80102-8
78. Haigis W. Optical coherence biometry. *Dev Ophthalmol*. 2002;34:119–130. DOI: 10.1159/000060791
79. Nemeth J., Fekete O., Psztenlehrer N. Optical and ultrasound measurement of axial length and anterior chamber depth for intraocular lens power calculation. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(1):85–88. DOI: 10.1016/s0886-3350(02)01500-6
80. Gao R., Chen H., Savini G., Miao Y., Wang X., Yang J., Zhao W., Wang Q., Huang J. Comparison of ocular biometric measurements between a new swept-source optical coherence tomography and a common optical low coherence reflectometry. *Sci Rep*. 2017;7(1):2484. DOI: 10.1038/s41598-017-02463-z
81. Reitblat O., Levy A., Kleinmann G., Assia E.I. Accuracy of intraocular lens power calculation using three optical biometry measurement devices: the OA-2000, Lenstar-LS900 and IOLMaster-500. *Eye*. 2018;32(7):1244–1252; DOI: 10.1038/s41433-018-0063-x
82. Akman A., Asena L., Güngör S.G. Evaluation and comparison of the new swept source OCT-based IOL-Master 700 with the IOLMaster 500. *Br. J. Ophthalmol*. 2016;100(9):1201–1205. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307779
83. Buckhurst P., Wolffsohn J., Shah S., Naroo S.A., Davies L.N., Berrow E.J. A new optical low coherence interferometry device for ocular biometry in cataract patients. *Br. J. Ophthalmol*. 2009;93:949–953. DOI: 10.1136/bjo.2008.156554
84. Стебнев С.Д., Складчикова Н.И. Эффективность использования оптического биометра «LENSTAR LS 900, Haag-Streit» в достижении «рефракции цели» при имплантации интраокулярных линз «премиум-класса» фирмы Alcon. *Современные технологии в офтальмологии*. 2014;3:89. [Stebnev S.D., Skladchikova N.I. The effectiveness of the use of optical biometer «LENSTAR LS 900, Haag-Streit» to achieve “target refraction” in the implantation of “premium” intraocular lenses Alcon. *Modern technologies in ophthalmology Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2014;3:89 (In Russ.)].
85. Olsen T. Calculation of intraocular lens power: a review. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(5):472–485. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2007.00879.x
86. Kunavisarut P., Poopattanakul P., Intarated C., Pathanapitoun K. Accuracy and reliability of IOL master and A-scan immersion biometry in silicone oil-filled eyes. *Eye*. 2012;26:1344–1348. DOI: 10.1038/eye.2012.163
87. Hahn F.J., Chu W.K. Ocular volume measured by CT scans. *Neuroradiology*. 1984;26(6):419–420. DOI: 10.1007/bf00342674
88. Ieshima A., Kisa T., Yoshino K., Takashima S., Takeshita K. A morphometric CT study of Down's syndrome showing small posterior fossa and calcification of basal ganglia. *Neuroradiology*. 1984;26(6):493–498. DOI: 10.1007/bf00342687
89. Takei K., Sekine Y., Okamoto F., Hommura S. Measurement of axial length of eyes with incomplete filling of silicone oil in the vitreous cavity using x ray computed tomography. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(1):47–50. DOI: 10.1136/bjo.86.1.47
90. Duke-Elder S., David A. *Ophthalmic optics and refraction*. In: Duke-Elder S., ed. *System of ophthalmology*. London: Henry Kimpton, 1970:5:93–150.
91. Gale R.P., Saha N., Johnston R.L. National Biometry Audit II. *Eye*. 2006;20(1):25–28. DOI: 10.1038/sj.eye.6701778
92. Gale R.P., Saldana M., Johnston R., Zuberbuhler B., McKibbin M. Benchmark standards for refractive outcomes after NHS cataract surgery. *Eye*. 2009;23(1):149–152. DOI: 10.1038/sj.eye.6702954
93. Lundström M., Dickman M., Henry Y., Manning S., Rosen P., Tassignon M.J., Young D., Stenevi U. Risk factors for refractive error after cataract surgery: analysis of 282 811 cataract extractions reported to the European Registry of Quality Outcomes for cataract and refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2018;44(4):447–452. DOI: 10.1016/j.jcrs.2018.01.031
94. Einan-Lifshitz A., Rozenberg A., Wang L., Koch D.D., Shoshany N., Zadok D., Avni I., Abulafia A. Accuracy and feasibility of axiallength measurements by a new optical low-coherence reflectometry-based device in eyes with posterior subcapsular cataract. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(7):898–901. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.04.035
95. Hirschall N., Varsits R., Doeller B., Findl O. Enhanced penetration for axial length measurement of eyes with dense cataracts using swept source optical coherence tomography: a consecutive observational study. *Ophthalmol Ther*. 2018;7(1):119–124. DOI: 10.1007/s40123-018-0122-1
96. Gullstrand A. Optical imaging in heterogeneous media the diopter of human crystalline. *K. Sven. Vetenskapsakad Handl*. 1908;43:1–32. [Gullstrand A. Die Optische Abbildung in heterogen Medien die Dioptrik der Kristallin des Menschen. *K. Sven. Vetenskapsakad Handl*. 1908;43:1–32 (In German)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Куликов Алексей Николаевич
доктор медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы, начальник кафедры и клиники офтальмологии им. В.В. Волкова
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Даниленко Екатерина Владимировна
кандидат медицинских наук, начальник офтальмологического отделения (неотложной помощи)
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Кузнецов Александр Романович
врач-офтальмолог офтальмологического отделения (неотложной помощи)
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-6384-0117>

ABOUT THE AUTHORS

Medical Military Academy named after S.M. Kirov
Kulikov Alexey N.
MD, Associate Professor, colonel of medical services, head of Ophthalmology chair and V. Volkov clinic
Academician Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

Medical Military Academy named after S.M. Kirov
Danilenko Ekaterina V.
PhD, head of the ophthalmological department (emergency care)
Academician Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

Medical Military Academy named after S.M. Kirov
Kuznetsov Alexandr R.
ophthalmologist
Academician Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6384-0117>

**ОФТАЛЬМОЛОГИЯ**

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

**ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО
ВЫГОДНЫЕ УСЛОВИЯ**

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

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



г.Москва, Научный проезд, д.8, стр.1
+7 495 334 7344, www.vidacom.ru

Преимущества «мягких стероидов» в лечении воспалительных заболеваний глаз. Обзор



Д.Ю. Майчук



А.А. Тарханова

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):778–783

Цель — по данным литературы оценить преимущества «мягких стероидов» в лечении воспалительных заболеваний глаз. Обзор литературы посвящен применению глюкокортикостероидов и комбинированных препаратов на их основе для лечения воспалительных заболеваний глаз. Проанализированы как отечественные, так и зарубежные источники научной литературы за период с 1980 до 2021 г. Для лечения воспалительных заболеваний глаз активно применяются комбинированные препараты, содержащие антибактериальный препарат и глюкокортикостероид (ГКС), что позволяет оказывать сочетанное этиопатогенетическое воздействие на заболевание. Однако ГКС, входящие в состав таких препаратов (преимущественно дексаметазон), нередко способствуют повышению внутриглазного давления. Для преодоления этой проблемы были созданы так называемые «мягкие стероиды», также относящиеся к классу ГКС, которые в меньшей степени вызывают повышение внутриглазного давления и характеризуются высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Одним из представителей группы «мягких стероидов» является фторметолон. В современной литературе имеется обширная доказательная база, подтверждающая гораздо менее выраженное влияние фторметолона на внутриглазное давление по сравнению с дексаметазоном. В то же время противовоспалительная активность фторметолона выше, чем у дексаметазона, а системная иммуносупрессивная активность, напротив, ниже. Кроме того, фторметолон обладает дополнительным преимуществом с точки зрения воздействия на поверхность глаза, вызывая экспрессию муцинов в эпителии конъюнктивы и роговицы. Перечисленные достоинства фторметолона послужили основанием для его включения в состав нового комбинированного препарата Флоас-Т[®], который представляет собой комбинацию тобрамицина 0,3 % + фторметолона 0,1 %. Препарат предназначен для лечения воспалительных заболеваний глаз и их придатков, а также для профилактики воспаления в послеоперационном периоде. Таким образом, комбинированный препарат Флоас-Т[®], содержащий тобрамицин и фторметолон, относящийся к «мягким стероидам», не уступает по эффективности дексаметазону, но в меньшей степени оказывает влияние на повышение внутриглазного давления.

Ключевые слова: воспалительные заболевания глаз, антибактериальные препараты, глюкокортикостероиды, «мягкие стероиды», фторметолон

Для цитирования: Майчук Д.Ю., Тарханова А.А. Преимущества «мягких стероидов» в лечении воспалительных заболеваний глаз. Обзор. *Офтальмология*. 2021;18(4):778–783. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-778-783>

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

Конфликт интересов отсутствует



Advantages of “Soft Steroids” in the Treatment of Inflammatory Eye Diseases. Overview

D.Yu. Maychuk, A.A. Tarkhanova

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):778–783

The purpose to assess the benefits of using soft steroids in the treatment of inflammatory eye disorders according to literature data. **Methods.** The literature review concerning the administration of the gluco-corticosteroids and combination drugs based on gluco-corticosteroid for the treatment of inflammatory eye disorders. Both Russian and foreign sources for the 1980–2021 period were analyzed. **The results.** The combination drugs containing anti-infective drugs and gluco-corticosteroids are actively applied for the treatment of inflammatory eye disorders. That exerts joint ethiopathogenetic effect on the disorder. However, gluco-corticosteroid being a part of such drugs (predominantly dexamethasone) as often as not leads to ocular hypertension. In order to deal with this problem the so-called soft steroids (also classified as gluco-corticosteroids) were introduced. They lessen the possibility of the ocular hypertension and are marked by high efficiency and increased safety profile. One of the representatives of soft steroids is fluorometholone. There is a large evidential base in the modern literature that confirms much lesser influence of fluorometholone on ocular pressure if compared to dexamethasone. At the same time, dexamethasone has a higher anti-inflammatory activity, while on the other hand, its systemic immunosuppressive activity is lower. What is more, in terms of influence on the ocular surfaces, dexamethasone has an additional advantage which is causing mucin expression in conjunctival and corneal epithelium. The above mentioned merits of dexamethasone served as basis for its inclusion into the combination drug called Floas-T which is essentially the combination of tobramycin 0.3 % and fluorometholone 0.1 %. It is used in the treatment of inflammatory eye diseases and diseases of eye appendages, as well as for prophylaxis of the diseases in the postoperative period. **Conclusion.** Combination drugs containing anti-infective components and gluco-corticosteroids seem to be highly promising for the treatment of inflammatory eye diseases. One of them worth highlighting is Floas-T classified as soft steroids containing tobramycin and fluorometholone. It compares to dexamethasone favourably in terms of efficiency, while contributing less to ocular hypertension.

Keywords: inflammatory eye diseases, antimicrobial drugs, glucocorticoid, “soft steroids”, fluorometholone

For citation: Maychuk D.Yu., Tarkhanova A.A. Advantages of “Soft Steroids” in the Treatment of Inflammatory Eye Diseases. Overview. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):778–783. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-778-783>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших проблем офтальмологии являются воспалительные заболевания глаз, что обусловлено их широкой распространенностью, а также частым поражением лиц трудоспособного возраста [1]. По расчетным данным, число больных с воспалительными заболеваниями глаз достигает 18 млн, в том числе больных с конъюнктивитами — 12 млн [2]. Практически во всех регионах нашей страны воспалительные заболевания глаз, по данным амбулаторного приема, занимают 2-е место (от 27 до 64 %) [3]. С воспалительными заболеваниями связано до 80 % случаев временной нетрудоспособности, до 50 % — госпитализаций, до 10–30 % — слепоты [4]. При этом среди всех нозологических форм преобладают конъюнктивиты (до 60 %) и кератиты (10 %)¹.

Лечение воспалительных заболеваний глаз является весьма непростой проблемой в связи с необходимостью подбора индивидуальной терапии с оптимальным соотношением эффективности и безопасности. Это стимулирует специалистов к разработке новых препаратов — одновременно высокоэффективных и безопасных.

Проведен анализ литературы, посвященной применению глюкокортикостероидов (ГКС) и комбинированных препаратов на их основе для лечения воспалительных

заболеваний глаз — как отечественных, так и зарубежных источников, за период с 1980 до 2021 г.

Терапия бактериальных воспалительных заболеваний глаз предусматривает использование различных антибактериальных препаратов, подбор которых осуществляется с учетом возбудителя². Так, в отечественных клинических рекомендациях по конъюнктивиту терапия бактериального конъюнктивита подразумевает назначение глазных капель антибактериальных препаратов хинолонового ряда и аминогликозидов — таких как тобрамицин. Дополнительно рекомендуется назначать антибактериальные препараты хинолонового ряда в виде глазной мази на основе офлоксацина [5].

В настоящее время для лечения воспалительных заболеваний в офтальмологии используются комбинированные средства, содержащие антибактериальный компонент и ГКС. Данные препараты обладают антибактериальным, противовоспалительным, иммуносупрессивным действием. Составной частью таких комбинированных препаратов являются различные антибактериальные препараты и ГКС длительного действия (до 72 часов) — дексаметазон или бетаметазон¹. Взаимодействуя со специфическими цитоплазматическими рецепторами и образуя комплекс, проникающий

¹ Конъюнктивит — 2021–2022–2023 // Клинические рекомендации. М., 2021. 26 с.

² Яни Е.В., Ковалева Л.А. Клиника, диагностика и консервативная терапия бактериальных язв роговицы // Клинические рекомендации. М., 2014. 19 с.

D.Yu. Maychuk, A.A. Tarkhanova

Contact information: Maychuk Dmitry Yu. maychuk@mail.ru

Advantages of “Soft Steroids” in the Treatment of Inflammatory Eye Diseases. Overview

779

в ядро клетки и стимулирующий синтез матричной РНК, они оказывают противовоспалительное, иммуносупрессивное действие, подавляя аллергические реакции. Показаниями к применению комбинированных антибактериальных средств с ГКС являются такие заболевания, как увеит, хронический конъюнктивит, кератит в период реконвалесценции при полной эпителизации роговицы, розацеа-кератит, хронический блефарит и блефароконъюнктивит (бактериальный и демодекозный), халазион, эписклерит, склерит [5–7].

Следует отметить, что ГКС, входящие в состав комбинированных препаратов, отличаются не только высокой эффективностью, но и низкой абсорбцией в кровоток при местном применении. Однако при длительном использовании глюкокортикоидов возможно развитие ряда локальных побочных действий: повышение внутриглазного давления; развитие задней субкапсулярной катаракты, присоединение вторичной инфекции, замедление процессов регенерации [5]. Соответственно, при выборе комбинированного препарата для лечения воспалительных заболеваний глаз необходим индивидуальный подход с учетом профиля эффективности и безопасности.

Первый аспект подразумевает учет этиологии заболевания и чувствительности микрофлоры к антибиотикам [8].

Второй аспект включает в себя учет всех противопоказаний к назначению того или иного комбинированного препарата, а также нежелательных явлений, которые могут сопровождать его применение. В частности, хорошо известно, что применение ГКС приводит к повышению внутриглазного давления (ВГД). По данным ряда исследований, после инстилляций ГКС 3 раза в день в течение 3 недель у 25 % пациентов развилась офтальмогипертензия с повышением ВГД на 6–15 мм рт. ст. У 5 % пациентов офтальмогипертензия развивалась в течение 1-й недели и ВГД повысилось на 16 мм рт. ст. Механизм повышения ВГД в результате действия ГКС связан с повышением сопротивления оттоку. Анализ данных литературы

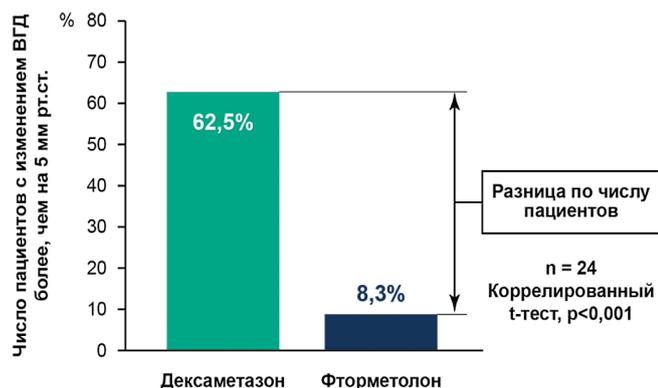


Рис. 1. Сопоставление частоты повышения ВГД при использовании дексаметазона и фторметолона (адаптировано из [11])

Fig. 1. Comparison of the frequency of IOP increase when using dexamethasone and fluorometholone (adapted from [11])

позволяет выделить три основных пути: стероиды могут приводить к физическим и механическим изменениям в микроструктуре трабекулярной сети; быть причиной отложений различных субстанций в трабекулярной сети и ингибиции протеаз и фагоцитоза эндотелиальных клеток трабекулы [9].

Учитывая вышесказанное, возникает закономерный интерес к поиску более безопасных ГКС, которые сочетали бы в себе противовоспалительный эффект и благоприятный профиль безопасности. В настоящее время разработан ряд препаратов ГКС, называемых «мягкими стероидами» из-за их меньшего влияния на повышение ВГД. Эта группа включает такие препараты, как фторметолон, римексолон и лотепреднола этабонат [10]. Среди них особое внимание привлекает фторметолон, поскольку в современной литературе имеется обширная доказательная база его эффективности при различных воспалительных заболеваниях глаз, а также безопасности. В частности, в ряде исследований было показано, что при сопоставимом противовоспалительном действии с дексаметазоном фторметолон в гораздо меньшей степени приводит к повышению ВГД у разных групп пациентов. Так, в работе А.О. Akingbehin было показано, что при местном применении дексаметазона изменение внутриглазного давления более чем на 5 мм рт. ст. было зафиксировано у 62,5 % пациентов, тогда как при лечении фторметолоном — лишь в 8,3 % случаев (рис. 1) [11].

Фторметолон в гораздо меньшей степени вызывал повышение уровня ВГД по сравнению с дексаметазоном у пациентов как с высоким, так и с умеренным ответом на лечение ГКС — об этом свидетельствуют результаты исследования Е. Morrison и соавт. Ни у одного

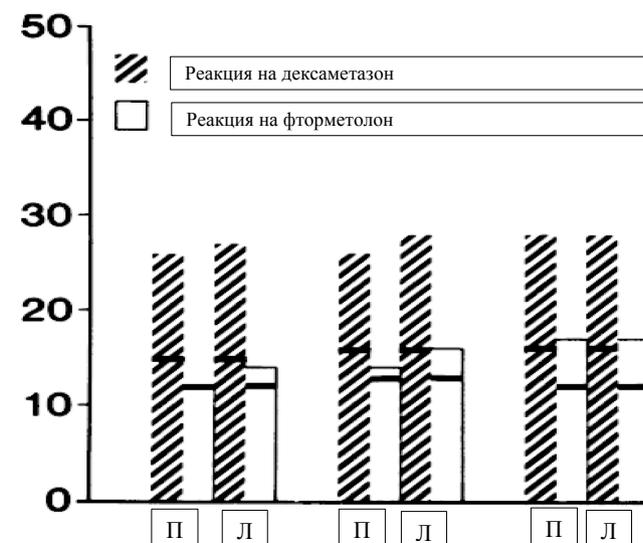


Рис. 2. Сопоставление повышения ВГД при использовании дексаметазона и фторметолона у пациентов с умеренным ответом на лечение глюкокортикоидами (адаптировано из [12])

Fig. 2. Comparison of the increase in IOP when using dexamethasone and fluorometholone in patients with a moderate response to treatment with glucocorticoids (adapted from [12])

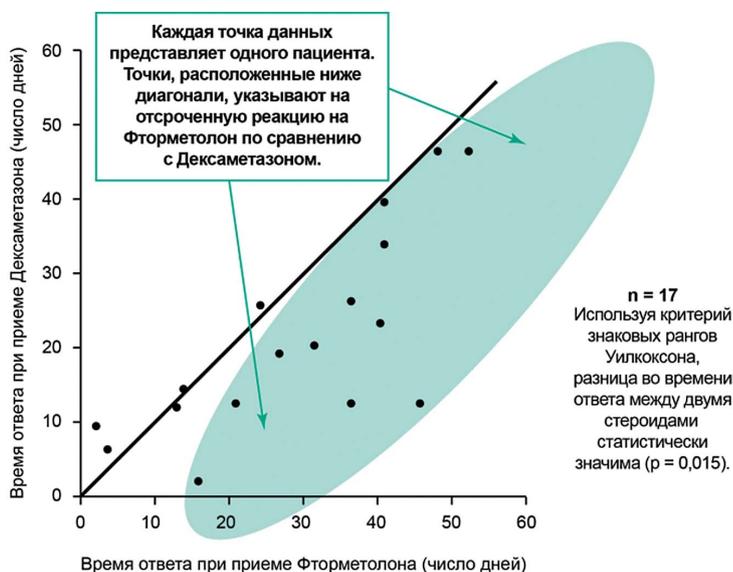
из пациентов со средним ответом на лечение не наблюдалось значительного повышения внутриглазного давления при приеме фторметолон, тогда как в группе дексаметазона такие случаи регистрировались (рис. 2) [13].

Следует также отметить, что даже в случаях, когда применение фторметолон приводит к небольшому повышению ВГД, эта реакция наступает гораздо позже, чем при использовании дексаметазона. Время, необходимое для повышения ВГД на 10 мм рт. ст. при приеме фторметолон, составило в среднем 29,5 дня, а дексаметазона — 22,7 дня (рис. 3) [13].

Таким образом, повышение ВГД при терапии фторметолоном существенно отсрочено по сравнению с лечением дексаметазоном (среднее время повышения ВГД — 4 и 3 недели соответственно; на фторметолон — отсроченная на 1 неделю реакция) [13]. Фторметолон — наиболее предпочтительный топический стероид с точки зрения влияния на повышение ВГД.

Что же касается сопоставления противовоспалительной активности этих препаратов, то в работе Н. Yamauchi и соавт. на модели увеита у кроликов было показано, что фторметолон обладал большей противовоспалительной активностью, чем дексаметазон. При использовании 0,05 % фторметолон в течение 1 мес. максимальная степень тяжести увеита составила $0,5 \pm 0,3$ балла, 0,05 % дексаметазона в течение того же периода — $1,1 \pm 0,4$ балла ($p < 0,05$). В то же время системная иммуносупрессивная активность фторметолон была ниже, чем у дексаметазона. Максимальный титр антител в сыворотке животных, получавших фторметолон, составил $4,3 \pm 0,5$ (\log_2), а в группе дексаметазона — $2,3 \pm 0,3$ (\log_2) [14]. Очевидно, это связано с различиями в строении молекулы дексаметазона и фторметолон.

Немаловажной представляется и способность фторметолон защищать поверхность глаза при воздействии неблагоприятных сред у пациентов с синдромом сухого глаза (ССГ). В исследовании J. Pinto-Fraga и соавт. было показано, что местная терапия 0,1 % фторметолоном в течение 3 недель была эффективна не только в отношении уменьшения поверхностных признаков поражения глаз у пациентов с ССГ, но и особенно в предотвращении обострения, вызванного воздействием факторов внешней среды [15]. Об эффективности фторметолон в лечении ССГ свидетельствуют и результаты другого исследования. Авторы рандомизировали 32 пациента с ССГ на 3 группы: применение фторметолон с препаратами искусственной слезы, только препаратов искусственной слезы и флурбипрофена (нестероидный противовоспалительный препарат) с препаратами искусственной слезы. Все глазные капли пациенты использовали 4 раза в день в течение 30 дней. В результате исследователи отметили, что в группе фторметолон регистрировались гораздо более низкие



Время, необходимое для повышения ВГД на ≥ 10 мм рт. ст. в ответ на использование топических Фторметолон или Дексаметазона

Рис. 3. Сопоставление среднего времени повышения ВГД при использовании фторметолон и дексаметазона (адаптировано из [13])

Fig. 3. Comparison of the average time of IOP increase when using fluorometholone and dexamethasone (adapted from [13])

баллы по тяжести симптомов, окрашиванию флуоресцеином и розовым бенгальским красителем. Кроме того, в этой группе реже выявлялись HLA-DR-положительные клетки, а также было существенно больше бокаловидных клеток в образцах для цитологического исследования по сравнению с пациентами в двух других группах [16]. В свою очередь, J. Taniguchi и A. Sharma доказали, что фторметолон увеличивает экспрессию генов MUC1, MUC4, MUC16 и MUC19 в эпителиальных клетках конъюнктивы и роговицы за счет активации глюкокортикоидных рецепторов. Повышенная экспрессия муцинов может быть дополнительным возможным механизмом, способствующим благотворному воздействию фторметолон при ССГ в дополнение к его хорошо известным противовоспалительным эффектам [17].

Итак, фторметолон достоверно в меньшей степени приводит к повышению внутриглазного давления, чем дексаметазон, обладает хорошо изученным противовоспалительным эффектом, а также усиливает экспрессию муцинов в эпителии роговицы.

Все перечисленные преимущества фторметолон перед дексаметазоном, а также другими «мягкими стероидами» стали основанием для включения его в состав нового препарата Флоас-Т®, который представляет собой уникальную комбинацию — тобрамицин 0,3 % + фторметолон 0,1 % (глюкокортикостероид для местного применения и противомикробное средство). Показаниями к назначению препарата являются воспалительные заболевания глаза и его придатков, вызванные чувствительными к препарату возбудителями, а также профилактика и лечение воспалительных

явлений в послеоперационном периоде. Препарат выпускается в виде глазных капель с близким к нейтральному значению pH — 6,5 [18].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛОАС-Т®

По данным анализа характера поражения при воспалении глаза различной этиологии и применяемой терапии в условиях отечественной офтальмологической практики можно предположить следующие направления применения Флоас-Т®. Конечно, прежде всего препарат может быть использован при терапии бактериальных конъюнктивитов³. Следующая область применения — начало терапии аллергических поражений глаз в сочетании с противоаллергической терапией. В этом случае достигается санирование глазной поверхности при крайне вероятном вторичном бактериальном инфицировании воспаленной ткани. Крайне востребованным препарат является при начале терапии синдрома сухого глаза. Традиционно терапия синдрома сухого глаза на первом этапе включает кортикостероидную противовоспалительную терапию, короткий курс антибактериальной терапии и применение искусственной слезы. Выбор комбинированного препарата тобрамицин 0,3 % + фторметолон 0,1 % повышает безопасность использования кортикостероидов без снижения эффективности лечения.

Применение кортикостероидных препаратов крайне затруднено у пациентов с глаукомой. Однако именно у этой группы пациентов в связи с токсическим действием противоопухотворных препаратов часто возникают конъюнктивиты смешанной инфекционно-аллергической этиологии. Короткий курс Флоас-Т® является относительно безопасным с точки зрения повышения внутриглазного давления.

Применение Флоас-Т® обосновано при подготовке пациентов к хирургическим вмешательствам на глазах,

³ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Флоас-Т®.

в том числе и при планирующейся хирургии катаракты и глаукомы. Показанием к назначению Флоас-Т® является подострое воспаление глазной поверхности, которое может осложнять послеоперационную реабилитацию пациента. Применение Флоас-Т® за несколько дней до операции способствует санации глазной поверхности и снижению признаков воспаления: гиперемии, отека. То же можно отнести и к отдаленному послеоперационному периоду — через один месяц после проведения операции и дальше, при появлении воспалительной реакции (чаще на фоне синдрома сухого глаза) применение комбинированного препарата коротким курсом крайне эффективно. Что же касается не рефракционных лазерных операций, то Флоас-Т® может быть использован и сразу после их выполнения.

Потенциальным является применение с осторожностью Флоас-Т® в случаях дистрофических или нейротрофических кератитов, таких как нитчатый кератит или рецидивирующая эрозия роговицы. Применение кортикостероидов у данной группы пациентов необходимо, но использование дексаметазона опасно и, следовательно, ограничено [19, 20].

Таким образом, применение для лечения воспалительных заболеваний глаз комбинированных препаратов, содержащих глюкокортикостероиды нового поколения («мягкие стероиды»), сочетает в себе высокую эффективность и безопасность. Препаратами выбора являются средства, содержащие фторметолон, поскольку он не уступает по эффективности традиционным глюкокортикостероидам, но имеет преимущества с точки зрения безопасности и наличия дополнительного эффекта при профилактике ССГ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Майчук Д. Ю. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных; критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания; окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;

Тарханова А. А. — сбор, интерпретация данных; подготовка статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Акопова Э.Б., Майчук Д.Ю., Лошкарёва А.О., Симонова Т.А. Анализ характеристики и резистентности бактериальной микрофлоры у больных с конъюнктивитами и кератоконъюнктивитами. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018;4:16–18. [Akorova E.B., Maychuk D.Yu., Loshkareva A.O., Simonova T.A. Analysis of character and resistance of bacterial microflora in patients with conjunctivitis and keratoconjunctivitis. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2018;4:16–18 (In Russ.).]
- Яковлев С.В. (ред.) Рациональная антимикробная терапия: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2015. 1040 с. [Yakovlev S.V. (ed.) Rational antimicrobial therapy: a guide for practitioners. Moscow: Litterra, 2015. 1040 p. (In Russ.).]
- Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Зайнутдинова Г.Х., Матюхина Е.Н. Анализ динамики некоторых воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза в Республике Башкортостан. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2016;1:34–39. [Bikbov M.M., Babushkin A.E., Zaynutdinova G.H., Matyuhina E.N. Analysis of the dynamics of some inflammatory diseases of the anterior segment of the eye in the Republic of Bashkortostan. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2016;1:34–39 (In Russ.).]
- Яковлев В.П., Яковлев С.В. (ред.) Рациональная антимикробная фармакотерапия. М.: Литтерра, 2007. 284 с. [Yakovlev V.P., Yakovlev S.V. (ed.) Rational antimicrobial pharmacotherapy. Moscow: Litterra, 2007. 284 p. (In Russ.).]
- Дев Л.А., Белькова А.Г., Малахова А.И., Войтова С.П. Применение комбинированных антибактериальных средств в офтальмологии. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2012;1:71–73 [Dev L.A., Bel'kova A.G., Malahova A.I., Vojtova S.P. The use of combined antibacterial agents in ophthalmology. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy = Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii*. 2012;1:71–73 (In Russ.).]
- Каспарова Е.А. Гнойные язвы роговицы: этиология, патогенез, классификация. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(5):87–97. [Kasparova E.A. Purulent corneal ulcers: etiology, pathogenesis, classification. *Annals of ophthalmology = Vestnik Oftalmologii*. 2015;131(5):87–97 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma2015131587-97
- Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Клещева Е.А., Лошкарёва А.О., Семенова Т.В. Рекомендации по ведению пациентов с герпетическим кератитом/кератоконъюнктивитом затяжного течения: от проблем к решению. *Офтальмология*. 2019;16(4):537–545. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Kleshcheva E.A., Loshkareva A.O., Semenova T.V. Guidelines for the Management of Patients with Herpetic Keratitis/Keratouveitis in the Long Term: from Problem to Solution. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2019;16(4):537–545 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2019-4-537-545
- Ковалевская М.А., Майчук Д.Ю., Бржеский В.В., Майчук Ю.Ф., Околов И.Н. Синдром «красного глаза»: Практическое руководство для врачей-офтальмологов. Майчук Д.Ю., ред. М., 2010. 108 с. [Kovalevskaya M.A., Majchuk D. Yu., Brzheskij V.V., Majchuk Yu.F., Okolov I.N. *Red Eye Syndrome: A Practical Guide for Ophthalmologists*. Majchuk D.Yu., ed. M., 2010. 108 p. (In Russ.).]
- Воронцова Т.Н., Михайлова М.В., Бржеский В.В., Азарова М.Е., Смольянинова Т.В. Эффективность комбинированных антибактериальных препаратов в терапии воспалительных заболеваний глаз у детей. *Российская детская офтальмология*. 2013;4:27–29. [Voroncova T.N., Mihajlova M.V., Brzheskij V.V., Azarova M.E., Smolyaninova T.V. The effectiveness of combined antibacterial drugs in

- the treatment of inflammatory eye diseases in children. Russian ophthalmology of children = *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya*. 2013;4:27–29 (In Russ.).
10. Витовская О.П. Медикаментозно индуцированная глаукома. *Офтальмологические ведомости*. 2014;VII(3):58–62 [Vitovskaya O.P. Medically induced glaucoma. *Ophthalmology journal = Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2014;VII(3):58–62 (In Russ.).]
 11. Babu K., Mahendradas P. Medical Management of Uveitis — Current Trends. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2013;61(6):277–284. DOI: 10.4103/0301-4738.114099
 12. Akingbehin A.O. Comparative study of the intraocular pressure effects of fluorometholone 0.1 % versus dexamethasone 0.1 %. *British journal of ophthalmology*. 1983;67(10):661–663. DOI: 10.1136/bjo.67.10.661
 13. Morrison E., Archer D.B. Effect of fluorometholone (FML) on the intraocular pressure of corticosteroid responders. *British journal of ophthalmology*. 1984;68(8):581–584. DOI: 10.1136/bjo.68.8.581
 14. Stewart R.H., Smith J.P., Rosenthal A.L. Ocular pressure response to fluorometholone acetate and dexamethasone sodium phosphate. *Current eye research*. 1984;3(6):835–839. DOI: 10.3109/02713688409000796
 15. Yamauchi H., Iso T., Iwata H. Ocular anti-inflammatory and systemic immunosuppressive effects of topically applied fluorometholone. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 1979;29(1):87–92. DOI: 10.1254/jjp.29.87
 16. Pinto-Fraga J., López-Miguel A., González-García M. J. Topical Fluorometholone Protects the Ocular Surface of Dry Eye Patients from Desiccating Stress. A Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123:141–153. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.09.029
 17. Avunduk A.M., Avunduk M.C., Varnell E.D., Kaufman H.E. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(4):593–602. DOI: 10.1016/S0002-9394(03)00326-X
 18. Taniguchi J., Sharma A. Fluorometholone modulates gene expression of ocular surface mucins. *Acta Ophthalmol*. 2019;97:e1082–e1088. DOI: 10.1111/aos.14113
 19. Яни Е.В., Голикова В.А. Комплексный подход к терапии бактериальных язв роговицы. *Офтальмология*. 2020;17(4):796–803. [Yani E.V., Golikova V.A. Complex Approach to the Bacterial Corneal Ulcers Treatment. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2020;17(4):796–803 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2020-4-796-803
 20. Пронкин И.А., Майчук Д.Ю. Рецидивирующая эрозия роговицы: этиология, патогенез, методы диагностики и лечения. *Офтальмохирургия*. 2015;1:62–67. [Pronkin I.A., Maychuk D.Yu. Recurrent corneal erosion: etiologie, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftal'mokhirurgiya*. 2015;1:62–67 (In Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Майчук Дмитрий Юрьевич
доктор медицинских наук, заведующий отделом терапевтической офтальмологии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Тарханова Анастасия Андреевна
аспирант отдела терапевтической офтальмологии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Maychuk Dmitry Yu.
MD, PhD, head of ophthalmology therapeutic department
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Tarkhanova Anastasia A.
postgraduate at ophthalmology therapeutic department
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

Применение бромфенака в офтальмологической практике (обзор литературы)



Е.Н. Матюхина

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»
ул. Пушкина, 90, Уфа, 450008, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):784–790

В настоящее время огромную роль в лечении воспалительных заболеваний глаз играют нестероидные противовоспалительные препараты. При лечении любого воспалительного процесса перед офтальмологом встает вопрос выбора между глюкокортикоидными препаратами (ГКС) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС). При этом данные группы могут быть использованы как в комбинациях, так и в режиме монотерапии. Глюкокортикоиды широко и эффективно применяются в офтальмологии, но следует помнить о ряде серьезных побочных эффектов данной группы препаратов. При их применении возможно повышение офтальмотонуса, снижение иммунного ответа и репаративных процессов, также ГКС оказывают катарактогенное и язвенное действие, в связи с этим необходимо их осторожное применение. НПВС по противовоспалительной активности уступают глюкокортикоидам. Их механизм действия связан с блокированием циклооксигеназы, угнетением синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты. В связи с этим НПВС являются более предпочтительной группой при лечении воспалительных заболеваний глаз. Применение НПВС дает хороший анальгезирующий эффект, этот класс препаратов эффективен для профилактики макулярного отека различной этиологии и снижения риска развития воспаления в послеоперационном периоде. Одним из наиболее эффективных и наиболее современным НПВС для местного применения является производное фенилуксусной кислоты — бромфенак, который в своей формуле имеет атом брома, что повышает его липофильность, проникающую способность в ткани глаза, а также анальгезирующую и противовоспалительную активность. Бромфенак эффективен для купирования боли и всех признаков воспаления, вызванных заболеванием или хирургическим вмешательством, подавления развития макулярного отека различной этиологии, обладает антимиотическим эффектом. Также данная группа может быть использована после рефракционной хирургии для уменьшения боли и фотофобии, для облегчения зуда при аллергическом конъюнктивите. Двукратное применение данного препарата в течение суток, отсутствие ощущений дискомфорта и минимальное проявление побочных эффектов способствует повышению комплаентности пациента.

Ключевые слова: бромфенак, нестероидные противовоспалительные средства, воспаление, отек макулы

Для цитирования: Матюхина Е.Н. Применение бромфенака в офтальмологической практике (обзор литературы). *Офтальмология*. 2021;18(4):784–790. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-784-790>

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

Конфликт интересов отсутствует



The Use of Bromfenac Ophthalmic Solution in Clinical Practice (Literature Review)

E.N. Matyukhina

Ufa Eye Research Institute the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan
Pushkin str., 90, Ufa, 450008, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):784–790

To this date nonsteroidal anti-inflammatory drugs play a huge role in the treatment of inflammatory eye diseases. Ophthalmologists face the question of choosing between glucocorticoid drugs (GCS) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the treatment of any inflammatory process. At the same time, these groups can be used both in combinations and in monotherapy mode. Glucocorticoids are widely and effectively used in ophthalmology, but it should be remembered about a number of serious side effects of this group of drugs. When using these drugs, it is possible to increase ophthalmotonus, decrease the immune response and reparative processes, also GCS have cataractogenic and ulcerogenic effects, and therefore its careful use is necessary. NSAIDs are inferior to glucocorticoids in anti-inflammatory activity. Its mechanism of action is associated with blocking cyclooxygenase, inhibition of prostaglandin synthesis from arachidonic acid. In this regard, NSAIDs are the preferred group in the treatment of inflammatory eye diseases. The use of NSAIDs gives a good analgesic effect, this class of drugs is effective for the prevention of macular edema of various etiologies and reducing the risk of inflammation in the postoperative period. One of the most effective and most modern NSAIDs for topical use is a derivative of phenylacetic acid — Bromophenac, which in its formula has a bromine atom, which increases its lipophilicity, penetrating ability into the tissues of the eye, as well as analgesic and anti-inflammatory activity. Bromfenac is effective for relieving pain and all signs of inflammation caused by disease or surgery, suppressing the development of macular edema of various etiologies, has an antimiotic effect. Also, this group can be used after refractive surgery to reduce pain and photophobia, to relieve itching in allergic conjunctivitis. Double use of this drug during the day, the absence of discomfort and minimal side effects contribute to improving the patient's compliance.

Keywords: bromfenac, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, inflammation, macular edema

For citation: Matyukhina E.N. The Use of Bromfenac Ophthalmic Solution in Clinical Practice (Literature Review). *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):784–790. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-784-790>

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление — патологический процесс, который возникает в ответ на повреждение тканей или действие патогенного раздражителя. При этом происходит нарушение микроциркуляции с повышением проницаемости сосудов, экссудация и миграция лейкоцитов в место повреждения, а также образование новых тканевых элементов, т.е. пролиферация. Последствия воспалительного процесса можно наблюдать даже после устранения его причины.

Воспалительный процесс в глазу можно подразделять на воспаление переднего сегмента глаза, заднего сегмента глаза, комбинированное (переднего и заднего отрезка глаза) и эндофтальмит [1].

ПАТОГЕНЕЗ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

После действия повреждающего фактора происходит нарушение целостности клетки, высвобождение из лизосом фосфолипазы и ее активация. Далее фосфолипаза активирует каскад арахидоновой кислоты, что запускает цикл оксигеназ — циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) с высвобождением простагландинов, простаглицлинов и тромбоксанов, наряду с этим происходит запуск цикла липооксигеназы и дальнейшее высвобождение лейкотриенов (рис. 1). Простагландины, в свою очередь, действуют на болевые рецепторы, повышая их чувствительность, и сосуды, вызывая экссудацию.

Воспалительный процесс в глазу происходит следующим образом. При увеличении концентрации белка в передней камере глаза происходит повышение внутриглазного давления, нарушается гематоофтальмический барьер, действие цитокинов вызывает миоз и вазодилатацию.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

С целью купирования патологических воспалительных реакций применяются глюкокортикостероиды, а также альтернативная группа препаратов, не имеющих стероидной структуры и, соответственно, лишенных гормональной активности — нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые получили наибольшее распространение при лечении различных воспалительных и болевых синдромов.

Всем известно, что «золотым стандартом» при лечении воспалительных заболеваний глаз являются кортикостероиды. При этом они имеют ряд нежелательных побочных эффектов. При их применении вследствие снижения местного иммунитета повышается риск возникновения инфекции (микробной, вирусной, грибковой), что не наблюдается при использовании НПВС. При применении кортикостероидов также происходит замедление регенерации эпителия и стромы роговицы. У некоторых пациентов на фоне длительного лечения наблюдается повышение внутриглазного давления, а также можно наблюдать образование

E.N. Matyukhina

Contact information: Matyukhina Ekaterina N. ok5882@yandex.ru

The Use of Bromfenac Ophthalmic Solution in Clinical Practice (Literature Review)

785

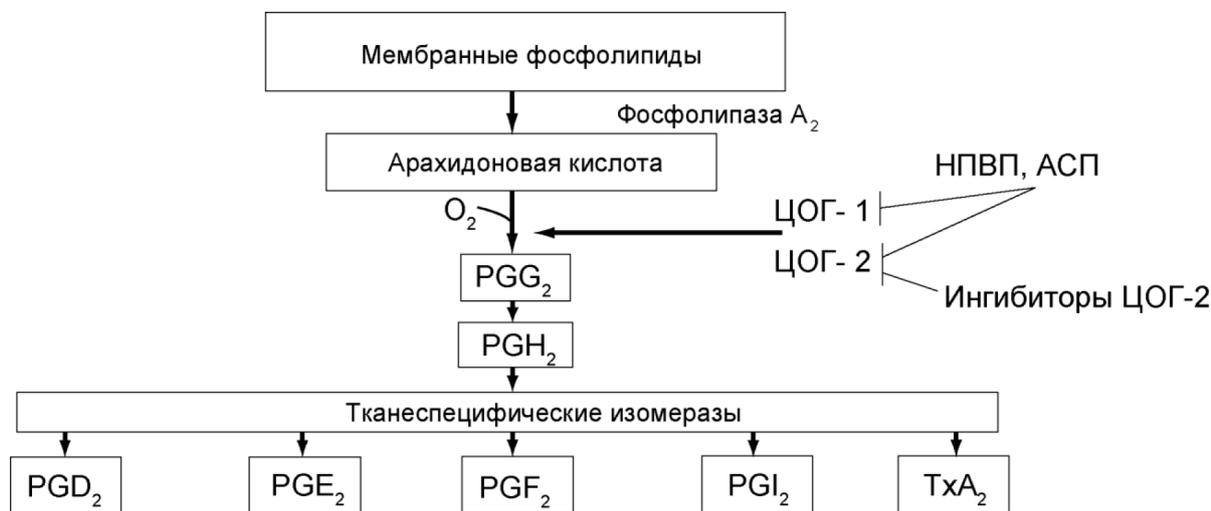


Рис. 1. Биосинтез простагландинов и тромбоксанов [2]

Fig. 1. Biosynthesis of prostaglandins and thromboxanes [2]

заднекапсулярной катаракты [3]. Проведенные сравнительные исследования эффективности лечения с помощью НПВС и кортикостероидов не показали достоверной разницы в результатах [4–6].

S. Asano и соавт. сравнивали эффективность диклофенака и бетаметазона в отношении макулярного отека. В ходе исследования было показано, что на фоне применения диклофенака макулярный отек выявлялся реже, чем при применении бетаметазона [7]. S.J. Wolf определил, что у пациентов после неосложненной хирургии катаракты, которые в послеоперационном периоде использовали только преднизолон, макулярный отек встречался чаще, чем у пациентов, применявших НПВС [8].

В ретроспективном исследовании L. Kessel и соавт. показали, что частота макулярного отека у пациентов, применявших стероиды, составила 25,3 %, в то время как при лечении НПВС — 3,8 % [9].

При применении НПВС в сравнении с кортикостероидами можно наблюдать стабильность ВГД, снижение риска вторичной инфекции, а также нельзя забывать, что НПВС обладают анальгезирующим эффектом.

Механизм действия НПВС достаточно хорошо изучен. Ключевым звеном противовоспалительного эффекта НПВС является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты [10, 11].

В настоящее время в распоряжении офтальмологов имеется достаточно большой арсенал местных НПВС

(табл. 1) [12–16]. Препараты этой группы разделяются по химическому строению.

НПВС являются эффективным медикаментозным средством уменьшения послеоперационного воспаления, поддержания мидриаза, а также предотвращения и лечения макулярного отека различной этиологии [17, 18]. Кроме того, они могут быть использованы для уменьшения боли и фотофобии после рефракционной хирургии и для облегчения зуда, связанного с аллергическим конъюнктивитом [15, 16, 19].

Бромфенак (Накван[®]) является наиболее современным из местных НПВС для использования в офтальмологии. Молекула бромфенака была впервые разработана для применения в офтальмологии японской компанией «Сэндзю Фармацевтикал». Накван[®] обладает хорошей проникающей способностью, выраженным противовоспалительным и анальгезирующим эффектом, имеет достаточно широкий спектр применения.

ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ БРОМФЕНАКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Офтальмологический раствор 0,1 % бромфенака был одобрен в 2000 году в Японии под торговым названием Бронак (Bronuck[®]; Senju Pharmaceutical Co., Ltd., Осака, Япония) и применялся для лечения воспалительных явлений в глазу в послеоперационном периоде, а также при таких заболеваниях, как блефарит, конъюнктивит и склерит. Это был первый нестероидный

Таблица 1. Некоторые НПВС, применяемые в офтальмологии

Table 1. Some nonsteroidal anti-inflammatory drugs used in ophthalmology

МНН / International nonproprietary names	Химический класс / Chemical class	Лекарственная форма / Dosage form
Диклофенак	Производное фенилуксусной кислоты	0,1 % раствор
Непафенак	Производное фенилуксусной кислоты	0,1 % суспензия
Бромфенак	Производное фенилуксусной кислоты	0,09 % раствор
Индометацин	Индолуксусная кислота	0,1 % раствор

противовоспалительный препарат с высокой активностью, который применяли 2 раза в день. В 2005 году в США был зарегистрирован препарат под названием Ксибром (ISTA Pharmaceuticals Inc., Ирвин, Калифорния, США), который имел ту же рецептуру и содержал гидрат-соль бромфенака 0,1 %, эквивалентную бромфенаку 0,09 %. Ксибром выпускался с 2005 по 2011 г. и использовался для лечения послеоперационного воспаления у пациентов после экстракции катаракты. В 2010 году был зарегистрирован препарат, который требовал закапывания 1 раз в сутки, — Бромдей (ISTA Pharmaceuticals Inc.). Препарат был одобрен в США для лечения послеоперационных осложнений и болей у пациентов, перенесших экстракцию катаракты с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы. В 2013 году был одобрен офтальмологический раствор бромфенака 0,07 % — Проленса (Bausch and Lomb Inc., Ирвин, Калифорния, США) для однократного закапывания. Чуть позже на рынке был зарегистрирован первый НПВС для предупреждения болей и лечения воспаления глаз у пациентов после хирургии катаракты — 0,075 % бромфенак (БромСайт). В Российской Федерации оригинальным препаратом бромфенака являются глазные капли Накван*, который производится в Японии компанией-разработчиком «Сэндзю Фармацевтикал».

Проведено достаточно большое количество исследований по эффективности бромфенака 0,09 и 0,07 % для профилактики и лечения послеоперационного воспаления и макулярного отека после удаления катаракты и имплантации интраокулярной линзы у пациентов с сахарным диабетом, воспалительными заболеваниями переднего отдела глаза, а также у пациентов с отеком макулы на фоне возрастной макулярной дегенерации. Кроме того, получены данные об успешном применении бромфенака для профилактики миоза, а также совместно с ингибиторами VEGF для лечения заболеваний сетчатки.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БРОМФЕНАКА

Химическая структура

Структурно бромфенак натрия представляет собой натрий 2-амино-3-(4-бромбензил) фенилацетат полуторагидрат — $C_{15}H_{11}BrNNaO_3 \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$ (рис. 2).

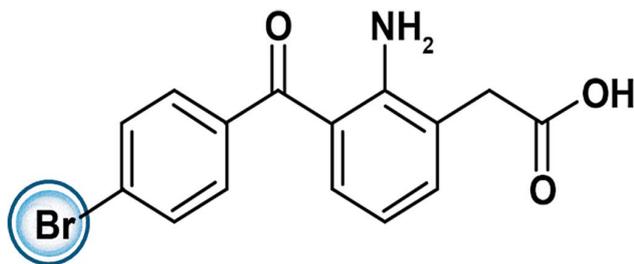


Рис. 2. Молекула бромфенака

Fig. 2. Structure of Bromfenac

В структуре бромфенака при четвертом атоме углерода фенильного кольца присоединен атом брома, вследствие этого молекула бромфенака приобретает несколько важных характеристик, отличающих его от других НПВС. Во-первых, бром облегчает проникновение молекулы через мембраны клеток различных тканей, повышая ее липофильность, следовательно, увеличивает длительность воздействия на ЦОГ-2 и ингибирование активности данного фермента. Во-вторых, наличие брома повышает обезболивающие и противовоспалительные свойства препарата.

Фармакокинетика

Все НПВС различаются по их потенциальной способности ингибировать активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Хотя точную концентрацию бромфенака в плазме крови после местного применения установить невозможно, его относительную активность можно оценить путем определения концентрации, необходимой для ингибирования активности фермента ЦОГ на 50 % (ингибирующая концентрация 50 %, или ИК₅₀). Чем меньше значение ИК₅₀, тем большее ингибирование фермента происходит [20–23]. Так, например, ИК₅₀ бромфенака составляет 23, тогда как диклофенака и амфенака — 85 и 150 соответственно.

Была изучена ИК₅₀ бромфенака и кеторолака в отношении ЦОГ-2 *in vitro* (альвеолярные макрофаги кролика) и выявлено, что ингибирующая способность бромфенака в 18 раз превышает таковую кеторолака: 6,6 и 120 соответственно [21, 22]. В исследованиях каскада арахидоновой кислоты при каррагениновом конъюнктивальном отеке у кроликов установлена значительно более высокая активность бромфенака как ингибитора продукции простагландинов по сравнению с таковой других НПВС — индометацина и пранопрофена [23].

В исследованиях фармакокинетики на животных была оценена проникающая способность и концентрация бромфенака в тканях глаза после трехкратного закапывания (рис. 3). Время достижения пиковых концентраций радиомеченого 0,09 % бромфенака варьировало в разных тканях, причем пиковые уровни достигались через 1 час в склере и сетчатке и через 2 часа во влаге передней камеры, радужке/цилиарном теле, хрусталике и сосудистой оболочке [20, 24–26].

Исследования показали, что применение офтальмологического раствора бромфенака способствует быстрому накоплению препарата в необходимых концентрациях во всех тканях глаза, что дает возможность применять его в лечении воспалительных заболеваний глаз различной локализации.

В ходе доклинических исследований было показано, что раствор бромфенака следует применять именно два раза в день, поскольку IC₅₀ (концентрация полумаксимального ингибирования) бромфенака в тканях глаза сохраняется около 12 часов. У других местных НПВС применять препарат следует чаще, поскольку IC₅₀ достигается

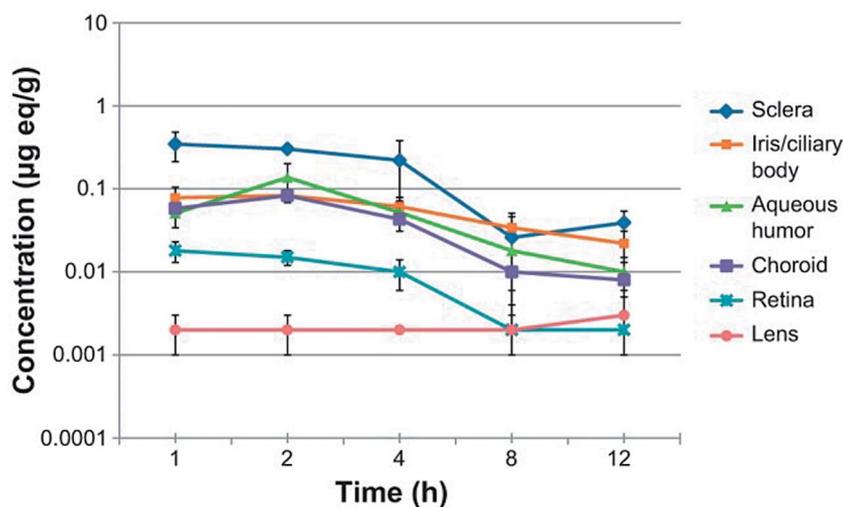


Рис. 3. Проникающая способность и концентрация бромфенака в тканях глаза в эксперименте [Baklayan G.A., Muñoz M., 2008]

Fig. 3. The penetrating power and concentration of bromfenac in the eye tissues in the experiment [Baklayan G.A., Muñoz M., 2008]

быстрее. Следовательно, научно доказано, что бромфенак имеет существенное преимущество относительно кратности закапывания, так как остальные НПВС для достижения терапевтического эффекта необходимо применять чаще, что неудобно для пациента [27].

Длительность абсорбции бромфенака в тканях глаза человека составляет около 15 минут и достигает пика концентрации во внутриглазной жидкости к 150–180-й минуте, ингибирующая способность 50 % ЦОГ-2 (IC_{50}) сохраняется более 12 часов. Благодаря этим характеристикам бромфенак проявляет свою противовоспалительную активность при двукратном закапывании [28–31].

Для пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу катаракты, двукратный прием препарата достаточно удобен, что способствует приверженности терапии. Многочисленные клинические исследования подтверждают, что комплаентность, особенно у пациентов пожилого возраста, улучшается с уменьшением кратности приема препарата.

Использование бромфенака имеет ряд преимуществ перед другими НПВС: офтальмологический раствор бромфенака не требует взбалтывания перед употреблением; двукратное применение бромфенака в течение суток уменьшает влияние консерванта бензалкония хлорида, который может вызывать дисфункцию эпителия роговицы.

ПРИМЕНЕНИЕ БРОМФЕНАКА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Одним из серьезных послеоперационных осложнений после удаления катаракты является отек макулярной области сетчатки (МО), который приводит к необратимому снижению зрительных функций [32–36]. Вследствие хирургической травмы происходит инициация каскада арахидоновой кислоты, приводящая

к выбросу простагландинов, которые, в свою очередь, обуславливают развитие гиперемии, боли, миоза, ухудшения зрения и развития макулярного отека [37]. Анатомически МО проявляется накоплением интратетинальной жидкости в наружном плексиформном и внутреннем ядерном слое сетчатки, что является следствием повреждения гематоретинального барьера [38–40].

По данным разных авторов, частота развития МО варьирует от 1 до 11 % [41, 42], причем при экстракапсулярной экстракции катаракты данное осложнение развивается в 2–6,7 % случаев, при факоэмульсификации — в 0,5 % случаев [43–45]. Однако при наличии у пациента диабета риск развития МО увеличивается до 15 % и более, из них клинически значимый МО наблюдается в 33 % и более случаев. Хронизация процесса имеет место у 9,4–12,8 % пациентов после экстракции катаракты [46].

Применение НПВС достаточно эффективно в профилактике и лечении МО после удаления катаракты как у пациентов с сахарным диабетом, так и без него [47–49, 51–56].

В частности, E.D. Donnenfeld и соавт. показали, что частота развития МО в группе пациентов, у которых применяли бромфенак, была в 4 раза ниже в сравнении с плацебо [49]. Исследование J. Gross показало, что эффективность бромфенака в снижении риска развития МО была на 70 % выше по сравнению с непафенаком [48]. Сравнительный анализ кратности применения НПВС при лечении МО (бромфенак — 2 раза в день, кеторолак — 4 раза в день и диклофенак — 4 раза в день), проведенный D.S. Rho и соавт., показал, что для достижения противовоспалительного эффекта достаточно двукратного применения бромфенака [50].

Оценка воспалительной реакции к 15-му дню после хирургии катаракты показала ее отсутствие у 46,1 % пациентов, применявших бромфенак, и у 26,2 % в группе плацебо. Кроме того, отмечали и более эффективное купирование болевого синдрома (95 % против 70,5 %), что согласуется с данными других авторов [57]. В то же время к 6-й неделе лечения достоверной разницы в остроте зрения, объеме макулы и толщине сетчатки после применения бромфенака один раз в день и непафенака 3 раза в день не наблюдалось. При этом у пациентов, применявших бромфенак, отмечалось достоверное улучшение зрения по сравнению с исходными данными к 6-й неделе лечения [58].

Было изучено влияние бромфенака на скорость эпителизации роговичных разрезов у пациентов после факоэмульсификации катаракты. У пациентов, получавших

в послеоперационном периоде в качестве местной противовоспалительной терапии бромфенак 0,09 % (2-я группа), по сравнению с пациентами, получавшими инстилляцию дексаметазона 0,1 % и диклофенака 0,1 % (1-я группа), отмечали достоверное уменьшение протяженности эпителиальных дефектов в ранние сроки [59]. К. Ohara и соавт. показали, что бромфенак и диклофенак могут применяться при удалении катаракты для ингибирования интраоперационного миоза [60].

Было исследовано применение бромфенака при лечении периферического кератита, эрозии роговицы, ожогах роговицы и конъюнктивы, при нитчатом кератите, ирите, переднем увеите [61, 62]. Установлено, что применение бромфенака способствовало более быстрому исчезновению симптомов заболевания с минимальными побочными эффектами даже при его длительном применении (до 12 недель). Следовательно, бромфенак является потенциально безопасной альтернативой офтальмологическим стероидным препаратам для долгосрочного лечения.

Достоверный клинический эффект бромфенака был достигнут у пациентов с синдромом сухого глаза как по объективным данным (состояние роговицы и конъюнктивы), так и по субъективным ощущениям пациентов [63]. В связи с меньшей выраженностью ощущений жжения пациенты предпочли применение циклопирин в комбинации с бромфенаком, а не кеторолаком [64].

Выявлена эффективность НПВС в лечении сезонного аллергического конъюнктивита [65, 66]. Исследования показали снижение субъективных ощущений (зуд, слезотечение, ощущение инородного тела, выделения из глаз) при закапывании бромфенака всего 2 раза в день, однако объективная оценка статистических различий эффективности препаратов не была проведена.

Некоторыми авторами оценивалась эффективность бромфенака вместе с анти-VEGF препаратами при эксудативной форме возрастной макулярной дегенерации. Так, Grant и соавт. показали, что частота инъекций ранибизумаба в сочетании с местным применением бромфенака была существенно ниже ($1,6 \pm 0,69$), чем в группе пациентов, получавших только ранибизумаб ($4,5 \pm 0,41$) [67]. Эти данные находят подтверждение и у других исследователей. Так, в работе Gomi и соавт. среднее количество эндовитреальных инъекций ранибизумаба при сочетании с местным применением бромфенака составило 2,2 (против 3,2 — только при инъекциях анти-VEGF препарата) [68].

Следовательно, применение бромфенака позволило проводить болезненные и дорогие инъекции реже. К тому же бромфенак обладает обезболивающим эффектом, что является плюсом при проведении болезненной интравитреальной инъекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследованиях доказаны преимущества применения и эффективность 0,09 % офтальмологического раствора бромфенака, обладающего высокой проникающей способностью в ткани глаза и более длительным сроком действия по сравнению с другими офтальмологическими НПВС. Бромфенак эффективен для купирования боли и всех признаков воспаления, вызванных заболеванием или хирургическим вмешательством, для подавления развития макулярного отека различной этиологии, также он обладает возможностью интраоперационного ингибирования миоза. Двукратное применение данного препарата в течение суток, отсутствие ощущений дискомфорта и минимальное проявление побочных эффектов способствуют повышению комплаентности пациента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Anterior Segment Intraocular Inflammation (ASII): Guidelines. Eds BenEzra D., Ohno S, Secchi AG, Ali JL. 2000. 216 p. DOI: 10.1136/bjo.85.4.504a
2. Fitz Gerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl. J. Med.* 2001;345(6):433–442. DOI: 10.1056/NEJM200108093450607
3. McGhee C.N., Dean S., Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf.* 2002;25:33–55.
4. Flach A.J. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42:1–11.
5. El-Harazi S.M., Ruiz R.S., Feldman R.M. A randomized double-masked trial comparing ketorolac tromethamine 0.5 %, diclofenac sodium 0.1 % and prednisolone acetate 1 % in reducing post-phacoemulsification flare and cells. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1998;29:539–544.
6. Roberts C.W., Brennan K.M. A comparison of topical diclofenac with prednisolone for postcataract inflammation. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:725–727.
7. Asano S., Miyake K., Ota I. Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation: multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0.1 % and betamethasone 0.1 %. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:57–63.
8. Wolf E.J., Braunstein A., Shih C. Incidence of visually significant pseudophakic macular edema after uneventful phacoemulsification in patients treated with nepafenac. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1546–1549.
9. Kessel L., Tendal B., Jorgensen K.J. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and NSAID: a systematic review. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1915–1924.
10. Кукес В.Г. Клиническая фармакология М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. 528 с. [Kukes V.G. Clinical pharmacology Moscow: GEOTAR-Medicina, 1999. 528 p. (In Russ.).]
11. Peneva P.T. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for topical ophthalmic administration: contemporary trends. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015;7(9):13–19.
12. Дугина А. Е. Победить воспаление: рациональное применение НПВС в офтальмологии. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2015;3:139–145. [Dugina A.E. Inflammation and rational usage of NSAIDS in ophthalmology. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya.* 2015;3:139–145 (In Russ.).]
13. Bucci F.A., Waterbury L.D., Amico L.M. Prostaglandin E 2 inhibition and aqueous concentration of ketorolac 0.4 % (Acular LS) and nepafenac 0.1 % (Nevanac) in patients undergoing phacoemulsification. *Am. J. Ophthalmol.* 2007;144(1):146–147. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.02.034
14. Hoffman R.S., Braga-Mele R., Donaldson K. Emerick G., Henderson B., Kahook M., Mamalis N., Miller K., Realini T., Shorstein N., Stiverson R., Wiroskott B. Cataract surgery and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Cataract Refract. Surg.* 2016;42(9):1368–1379. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.06.006
15. Kim, S.J., Flach A.J., Jampol L.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv. Ophthalmol.* 2010;55(2):108–133. DOI: 10.1016/j.survophthal.2009.07.005
16. Kim S.J., Schoenberger S.D., Thorne J.E. Ehlers J., Yeh S., Bakri S. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cataract surgery: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2015;122(11):2159–2168. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.05.014
17. Modjtahedi B.S., Paschal J.F., Batech M. Luong T, Fong D. Perioperative topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for macular edema prophylaxis following cataract surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 2017;176:174–182. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.01.006
18. Sivaprasad S., Bunce C., Wormald R. Non-steroidal anti-inflammatory agents for cystoid macular oedema following cataract surgery: a systematic review. *Br. J. Ophthalmol.* 2005;89(11):1420–1422. DOI: 10.1136/bjo.2005.073817
19. Celik T., Turkoglu E.B. Comparative evaluation of olopatadine 0.01 % combined fluorometholone 0.1 % treatment versus olopatadine 0.01 % combined ketorolac 0.4 % treatment in patients with acute seasonal allergic conjunctivitis. *Curr. Eye Res.* 2014;39(1):42–46. DOI: 10.3109/02713683.2013.827213
20. Donnenfeld E.D., Donnenfeld A. Global experience with Xibrom (bromfenac ophthalmic solution) 0.09 %: the first twice-daily ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2006;46(4):21–40. DOI: 10.1097/01.iio.0000212134.83513.11

21. Waterbury L.D., Silliman D., Jolas T. Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular anti-inflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006;22:1133–1140. DOI: 10.1185/030079906X112471
22. Yanni J.M., Graff G., Hellberg M.R. Topically administrable compositions containing 3-benzoylphenylacetic acid derivatives for treatment of ophthalmic inflammatory disorders. Alcon Laboratories, Inc., assignee. US Patent 5,475,034. December 12, 1995.
23. Ogawa T., Miyake K., McNamara T.R. Pharmacokinetic profile of topically applied bromfenac sodium ophthalmic solution 0.1 % in subjects undergoing cataract surgery. Proceedings of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Ft. Lauderdale, FL, April 30–May 4, 2006. A687.
24. Baklayan G.A., Deshmukh H.M., Patterson H. Concentrations of radioactivity in ocular tissues after a single topical dose of C-bromfenac ophthalmic solution. Proceedings of the American Society of Cataract and Refractive Surgery (ASCRS) Meeting, San Francisco, CA, March 17–22, 2006. Abstract p. 227.
25. Baklayan G.A., Muñoz M. The ocular distribution of ¹⁴C-labeled bromfenac ophthalmic solution 0.07 % in a rabbit model. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1717–1724. DOI: 10.2147/OPTH.S66638
26. McNamara T.R., Baklayan G.A., Deshmukh H.M. Concentrations of radioactivity in ocular tissues after a single 0.09 % topical dose of C-bromfenac ophthalmic solution. Proceedings of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Ft. Lauderdale, FL, April 30–May 4, 2006. A687.
27. Kida T., Kozai S., Takahashi H., Isaka M., Tokushige H. Pharmacokinetics and Efficacy of Topically Applied Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Retinohoroidal Tissues in Rabbits. *PLoS ONE* 2014;9(5):e96481. DOI: 10.1371/journal.pone.0096481
28. Baklayan G.A., Patterson H.M., Song C.K., Gow J., McNamara T.R. 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;24:392–398. DOI: 10.1089/jop.2007.0082
29. Donnenfeld E.D., Donnenfeld A. Global experience with Xibrom (bromfenac ophthalmic solution) 0.09 %: the first twice-daily ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2006;46:21–40. DOI: 10.1097/01.iio.0000212134.83513.11
30. FitzGerald G.A., Patron C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl. J. Med.* 2001;345:433–442. DOI: 10.1056/NEJM200108093450607
31. Gamache D.A., Graff G., Brady M.T., Yanni J.M. Nefafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation. I. Assessment of anti-inflammatory efficacy. *Inflammation.* 2000;24:357–370. DOI: 10.1023/a:1007049015148
32. Гобеджшвили М.В., Астахов С.Ю., Куглеев А.А. Макулярный отек при псевдофакии. *Офтальмологические ведомости.* 2011;4(4):57–59. [Gobedzhishvili M.V., Astakhov S.Yu., Kugleev A.A. Macular edema in pseudophakia. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie vedomosti.* 2011;4(4):57–59 (In Russ.)].
33. Миронова Э.М. Прогнозирование развития постэкстракционной макулярной патологии. *Офтальмохирургия.* 1989;3:18–21. [Mironova E.M. Predicting the development of post-extraction macular pathology. *Ophthalmosurgery = Oftalmohirurgiya.* 1989;3:18–21 (In Russ.)].
34. Федоров С.Н., Егорова Э.В. Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика. М.: Медицина. 1992. 244 с. [Fedorov S.N., Egorova E.V. Errors and complications in the implantation of an artificial lens. Moscow: Medicina. 1992. 244 p. (In Russ.)].
35. Gass J.D. Lamellar macular hole: a complication of cystoids macular edema after cataract extraction: a clinicopathologic case report. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1975;73:230–250.
36. Goodman D.E., Stark W.J., Gottsch J.D. Complications of cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmic Surg.* 1989;2(20):132–140.
37. Bakunowicz-Lazarczyk A., Moniuszko T., Sredzinska-Kita D., Chwiecko J. Aqueous humor cytokines concentration in patients operated on cataract. *Klin. Oczna.* 1997;99:235–237.
38. Behndig A., Lundberg B.J. Transient corneal edema after phacoemulsification: comparison of 3 viscoelastic regimens. *J. Cataract Refract. Surg.* 2002;28(9):1551–1556. DOI: 10.1016/s0886-3350(01)01219-6
39. Behndig A., Lundberg B.J. Mydriatic response to different concentrations of intracameral phenylephrine in humans. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010;36(10):1682–1686. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.04.036
40. Bergstrom S., Ryhage R., Samuelsson, Sjoval J. The structure of prostaglandin E F1 and F2. *Acta Chem. Scand.* 1962;16(2):501–502.
41. Родин А.С. Новые клинические возможности метода оптической когерентной томографии. Ранняя диагностика патологии макулы у пациентов с высокой острой зрения. *Офтальмология.* 2004;1(4):24–28. [Rodin A.S. New clinical possibilities of the method of optical coherence tomography. Early diagnosis of macular pathology in patients with high visual acuity. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya.* 2004;1(4):24–28 (In Russ.)].
42. Lebraud P., Adenis J.P., Franco J.L., Peigne G., Mathon C. Cystoid macular edema of pseudophakic patients (retrospective study with 300 pseudophakic patients). *Bull. Soc. Ophthalmol. Fr.* 1987;87(12):1437–1439.
43. Jaffe N.S. Thirty years of intraocular lens implantation: The way it was and the way it is. *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* 1999;25(4):455–459. DOI: 10.1016/s0886-3350(99)80028-5
44. Jaffe N.S. Vitreous traction at the posterior pole of the fundus due to alterations in the posterior vitreous. *Trans. Amer. Acad. Ophthalmol. Otolaryng.* 1967;71(4):642–652.
45. Mentes J., Erakgun T., Afrashi F., Kerici G. Incidence of cystoids macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica.* 2003;217(6):408–412. DOI: 10.1159/000073070
46. Henderson B.A., Pineda R. Essentials of cataract surgery. Slack, Inc., 2007. P. 187–200.
47. Gross J.G. Xibrom (bromfenac) reduces cystoid macular edema associated with vein occlusions, macular epiretinal membrane, diabetic retinopathy and age related macular degeneration. Poster F-3 presented at: Annual Meeting of the Retina Society, September 27–30; Boston.
48. Gross J. Xibrom (bromfenac) reduces macular edema associated with vein occlusion, macular epiretinal membrane, diabetic retinopathy and age related macular degeneration. Poster F-3, 40th Meeting of the Retina Society, Boston, 2007.
49. Donnenfeld E.D., Holland E.J., Stewart R.H., Gow J., Grillone L. Bromfenac ophthalmic solution 0.09 % (Xibrom) for post-operative ocular pain and inflammation. *Ophthalmology.* 2007;114:1653–1662. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.12.029
50. Rho D.S., Soll S.M., Markovitz B.J. Bromfenac 0.09 % versus diclofenac sodium 0.1 % versus ketorolac tromethamine 0.5 % in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006. 47 p.
51. Jones J., Francis P. Ophthalmic utility of topical bromfenac, a twicedaily nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2009;10(14):2379–2385. DOI: 10.1517/14656560903188425
52. Silverstein S.M., Jackson M.A., Goldberg D.F., Muñoz M. The efficacy of bromfenac ophthalmic solution 0.07 % dosed once daily in achieving zero-to-trace anterior chamber cell severity following cataract surgery. *Clin. Ophthalmol.* 2014;8:965–972. DOI: 10.2147/OPTH.S60292
53. Almeida D.R., Johnson D., Hollands H., Smallman D., Baxter S., Eng K., Kratyk V., Hove M., Sharma S., El-Defrawy S. Effect of prophylactic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cystoid macular edema assessed using optical coherence tomography quantification of total macular volume after cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2008;34:64–69. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.08.034
54. Kim S.J., Equi R., Bressler N.M. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2007;114:881–889. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.08.053
55. Kato S., Fukada Y., Hori S., Tanaka Y., Oshika T. Influence of phacoemulsification and intraocular lens implantation on the course of diabetic retinopathy. *J. Cataract Refract. Surg.* 1999;25:788–793.
56. Song S.H. Effect of 0.1 % Bromfenac for Preventing Macular Edema after Cataract Surgery in Patients with Diabetes. *Korean Journal of Ophthalmology: KJO.* 2020;34(1):46–55. DOI: 10.3341/kjo.2019.0044
57. Donnenfeld E.D., Holland E.J., Stewart R. Topical Xibrom 0.1 % an investigational NSAID, significantly and rapidly decreased post-cataract surgery inflammation and reduced ocular pain. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005;46:E-abstract 791.
58. Cable M. Clinical outcomes of BROMDAY Versus Nefafenac, Presented at: Annual Meeting of American Society of Retinal Specialists, Boston, October 2011.
59. Томилова Е.В., Немсидверидзе М.Н., Панова И.Е. Влияние медикаментозной терапии на эпителизацию роговичного разреза после фазоэмульсификации. *Вестник офтальмологии.* 2017;3:6–11. [Tomilova E.V., Nemisidveridze M.N., Panova I.E. Effect of medicinal treatment on epithelial wound healing after phacoemulsification. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii* 2017;3:6–11 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma20171333
60. Ohara K., Ohkubo A., Miyamoto T. Prevention of miosis during cataract surgery by topical bromfenac sodium. *Rinsho Ganka [Jpn J Clin Ophthalmol].* 2004;58:1325–1328.
61. Ocular NSAIDs: a new option. Insert. to *Cataract & Refractive Surgery Today*, March, 2006. P. 8.
62. Usui M., Masuda K. Effect of bromfenac sodium (AHR-10282B) eye drops on anterior uveitis. *J Rev Clin Ophthalmol.* 1997;91:39–44.
63. Ocular Surgery News: Ista announces positive results from phase 2 trial of low-dose bromfenac in dry eye disease, June 9, 2009.
64. Schechter B.A. Ketorolac during the induction phase of cyclosporin-A therapy. *J. Ocular Pharmacol. Ther.* 2006 Apr;22(2):150–154. DOI: 10.1089/jop.2006.22.150
65. Miyake-Kashima M., Takano Y., Tanaka M., Satake Y., Kawakita T., Dogru M., Asano-Kato N., Fukagawa K., Fujishima H. Comparison of 0.1 % bromfenac sodium and 0.1 % pemirolast potassium for the treatment of allergic conjunctivitis. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2004;48:587–590. DOI: 10.1007/s10384-004-0127-2
66. Fujishima H., Fukagawa K., Takano Y., Tanaka M., Okamoto S., Miyazaki D., Yamada J., Fukushima A., Uchio E., Nakagawa Y. Comparison of efficacy of bromfenac sodium 0.1 % ophthalmic solution and fluorometholone 0.02 % ophthalmic suspension for the treatment of allergic conjunctivitis. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009;25(3):265–270. DOI: 10.1089/jop.2008.0121
67. Grant C.A. Combination therapy: lucentis (ranibizumab injection) and xibrom (bromfenac ophthalmic solution) 0.09 % in the treatment of choroidal neovascular membrane secondary to age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49(E-Abstract 563).
68. Gomi F., Sawa M., Tsujikawa M., Nishida K. Topical bromfenac as an adjunctive treatment with intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2012;32(9):1804–1810. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31825be87f

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»
 Матюхина Екатерина Николаевна
 врач-офтальмолог
 ул. Пушкина, 90, Уфа, 450008, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHOR

Ufa Eye Research Institute the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan
 Matyukhina Ekaterina N.
 ophthalmologist
 Pushkin str., 90, Ufa, 450008, Russian Federation

Е.Н. Матюхина

Контактная информация: Матюхина Екатерина Николаевна ok5882@yandex.ru

Применение бромфенака в офтальмологической практике (обзор литературы)

Идиопатическая внутричерепная гипертензия: современные нейроофтальмологические аспекты



А.В. Петраевский



К.С. Тришкин



И.А. Гндоян

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, 400161, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):791–800

Идиопатическая внутричерепная гипертензия (ИВЧГ) представляет собой нейроофтальмологический синдром, главными офтальмологическими симптомами которого являются снижение зрения и двусторонний отек диска зрительного нерва (ДЗН). В статье приведен обзор данных о различных аспектах ИВЧГ. **Эпидемиология:** ИВЧГ отмечается преимущественно у женщин в возрасте 20–45 лет с избыточным весом. Заболеваемость в мире в этой группе пациентов составляет 12–20 на 100 тыс. населения в год, в общей популяции она насчитывает 0,5–2 случая на 100 тыс. населения в год, что демонстрирует восьмикратное гендерное превалирование женщин с ИВЧГ. Этиология до настоящего времени до конца не известна. Достоверно установлена связь заболевания с ожирением у женщин детородного возраста и изменением гормонального статуса в виде нарушения менструального цикла. Вероятными механизмами повышения ВЧД полагают гиперпродукцию спинномозговой жидкости (СМЖ) и нарушение ее абсорбции, механическое давление СМЖ на оболочки зрительного нерва; затруднение венозного оттока из головного мозга из-за нарушения проходимости венозных синусов; стимулирующее влияние витамина А при его избытке в пищевом рационе на образование жировой ткани с развитием ожирения; экспрессию белка аквапорина, участвующего в регуляции массы тела и водного обмена в субарахноидальном пространстве. **Клиническая картина.** Офтальмологические симптомы ИВЧГ: транзиторные нарушения зрения, устойчивое снижение остроты зрения, фотопсии, ретробульбарные боли, диплопия. Неофтальмологические симптомы: головная боль, пульсирующий шум в ушах, снижение слуха, головокружение. **Диагностика.** Ценные данные могут быть получены при исследовании поля зрения, офтальмоскопии с выявлением двустороннего отека ДЗН, оптической когерентной томографии ДЗН и сетчатки, ультразвуковом исследовании орбит, МРТ головного мозга с венографией. **Лечение** включает: немедикаментозную терапию — снижение массы тела, низкокалорийную диету с ограничением поступления жидкости и потребления соли. Медикаментозная терапия включает длительное пероральное применение ингибиторов карбоангидразы (ацетазоламид, топирамат). Для краткосрочного лечения пациентов с молниеносным течением заболевания перед хирургическим вмешательством используют высокие дозы стероидов (метилпреднизон). Хирургическое лечение — шунтирование, стентирование поперечного синуса и фенестрация оболочки зрительного нерва; бариатрическая хирургия с уменьшением объема желудка.

Ключевые слова: идиопатическая внутричерепная гипертензия (ИВЧГ), эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение

Для цитирования: Петраевский А.В., Тришкин К.С., Гндоян И.А. Идиопатическая внутричерепная гипертензия: современные нейроофтальмологические аспекты. *Офтальмология*. 2021;18(4):791–800. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-791-800>

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

Конфликт интересов отсутствует



Idiopathic Intracranial Hypertension: Current Neuroophthalmologic Points

A.V. Petrayevsky, H.S. Trishkin, I.A. Gndoyan

Volgograd State Medical University
Pavshih bortsov sq., 1, Volgograd, 400161, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):791–800

Idiopathic intracranial hypertension (ICH) is a neuroophthalmologic syndrome, the main ophthalmologic symptoms of which are vision loss and bilateral swelling of optic nerve disks (OD). The article provides a review covering various aspects of ICH. **Epidemiology:** ICH occurs mainly in women aged 20–45 years with body overweight. In this group of patients world incidence is 12–20 per 100 000 of population per year. In the total population it represents 0.5–2 cases per 100 000 of population per year. The eightfold gender predominance of women with ICH is observed. **Etiology** is not fully known until present time. The reliable connection between obesity in childbearing age women and menstrual cycle disorders as evidences of hormonal changes has been established. The probable mechanisms of increase of ICP are supposed: hyperproduction of and disturbances of its absorption, CSF mechanical pressure on the optic nerve sheath; restriction of venous outflow from the brain due to the pathology of venous sinuses; stimulating effect of abundant vitamin A in diet resulting in the fat tissue formation with the development of obesity; expression of the protein aquaporin, involved in the regulation of body mass and water metabolism in the subarachnoid space. **Clinical manifestations.** Ophthalmologic symptoms of ICH: transient visual impairment, sustained loss of visual acuity, photops, retrobulbar pain, diplopia. Non-ophthalmologic symptoms: headache, throbbing tinnitus, hearing loss, dizziness. **Diagnostics.** The valuable diagnostic data can be obtained by visual field investigation, ophthalmoscopic examination with revealing of bilateral OD-edema, OD and retinal optical coherent tomography, orbital ultrasound examination, brain MRI with venography. **Treatment.** Non-drug therapy: weight loss, low-calorie diet with limited water and salt intake. Drug therapy: long-term oral use of carbonic anhydrase inhibitors (acetazolamide, topiramate). High doses of steroids (methylprednisone) are used for short-term treatment of patients with fulminant disease type before surgery. Surgery: bypass surgery, cerebral venous sinus stenting and fenestrations of the optic nerve sheath: bariatric surgery with reducing of stomach volume.

Keywords: idiopathic intracranial hypertension (ICH), epidemiology, etiology, clinical manifestations, diagnostics, treatment

For citation: Petrayevsky A.V., Trishkin H.S., Gndoyan I.A. Idiopathic Intracranial Hypertension: Current Neuroophthalmologic Points. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):791–800. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-791-800>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая внутричерепная гипертензия (ИВЧГ) представляет собой нейроофтальмологический синдром, сочетающий повышенное внутричерепное давление (ВЧД) — выше 250 мм вод. ст. при люмбальной пункции, нормальный состав спинномозговой жидкости (СМЖ), двусторонний отек диска зрительного нерва (ДЗН), отсутствие очаговой неврологической симптоматики и каких-либо деформаций желудочковой системы головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1]. К субъективным симптомам, которые заставляют пациентов обратиться к офтальмологу или неврологу, относятся значительное снижение зрения и умеренная по выраженности постоянная головная боль.

Первые упоминания в литературе об ИВЧГ, датированные 1897 г., принадлежат немецкому врачу Квинке [2]. В качестве альтернативного названия данного синдрома используется также предложенный в 1914 г. Уоррингтоном термин *Pseudotumor cerebri*, однако он относится как к идиопатической, так и к вторичной внутричерепной гипертензии [3]. Наименование «доброкачественная внутричерепная гипертензия», имеющее место в Международной классификации болезней 10-го пересмотра и часто встречающееся в литературе,

в настоящее время считается устаревшим. Хотя заболевание и не является злокачественным, но высокая частота стойкой потери зрения у пациентов не совсем согласуется с термином «доброкачественный».

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ИВЧГ отмечается преимущественно у женщин детородного возраста (чаще всего от 30 до 40 лет) с избыточным весом [4]. Заболеваемость в мире в этой группе пациентов составляет 12–20 на 100 тыс. населения в год, однако в общей популяции она насчитывает всего 0,5–2 случая на 100 тыс. в год [5], причем среди пациентов с ИВЧГ отмечено восьмикратное превалирование женщин над мужчинами [4].

Частота встречаемости ИВЧГ варьирует в зависимости от страны: в Японии она составляет 0,03, в США — 0,9, в Великобритании — 1,57 случая на 100 000 населения [6]. В Российской Федерации этот показатель не установлен. В связи с увеличением доли населения, страдающего ожирением, заболеваемость ИВЧГ растет [7]. Учитывая длительное бессимптомное течение ИВЧГ, сложность ее диагностики, а также недостаточную информированность врачей о данной патологии, особенно на первом уровне оказания медицинской помощи, истинная частота ее встречаемости, вероятно, значительно выше официальных статистических данных.

А.В. Петраевский, Н.С. Тришкин, И.А. Гндоян

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология ИВЧГ до конца не известна. Достоверно лишь установлена связь заболевания с ожирением у женщин детородного возраста и изменением гормонального статуса в виде нарушения менструального цикла [8]. Вероятными механизмами повышения ВЧД могут быть гиперпродукция СМЖ, нарушение ее абсорбции или затруднение венозного оттока из черепа [5].

Нормальный уровень ВЧД составляет от 100 до 250 мм водн. ст. и не зависит от веса или роста человека. При кашле, натуживании и задержке дыхания во время проведения люмбальной пункции ВЧД может повышаться [9].

Одна из первых теорий ИВЧГ была основана на физических эффектах увеличения массы живота, что приводит к повышению внутрибрюшного и внутригрудного (плеврального) давления, а также давления сердечного наполнения [10]. Эти эффекты, в свою очередь, приводят к затруднению венозного оттока из мозга и, следовательно, к увеличению внутричерепного венозного давления. Но в соответствии с этой теорией можно было бы ожидать более высокую частоту встречаемости этого синдрома среди лиц с ожирением, в том числе у мужчин, чего в действительности не отмечается. Тем не менее с уменьшением веса у пациентов с ИВЧГ зафиксированы значительное уменьшение ВЧД, отека ДЗН и головной боли [11]. Механизм, с помощью которого снижение веса улучшает течение ИВЧГ, в настоящее время неизвестен.

Имеются попытки объяснить патогенез ИВЧГ стимулирующим влиянием витамина А при повышенном его содержании в пищевом рационе на образование жировой ткани и, таким образом, развитие ожирения [12]. Экспериментальные данные указывают на то, что жировая ткань является активным эндокринным органом с выраженной способностью к постоянному росту в продолжение всей жизни. Недавние исследования *in vitro* и *in vivo* показали роль метаболитов витамина А — ретинальдегида и ретиноловой кислоты — в регуляции метаболизма жировой ткани и ожирении. Ключевыми моментами при этом являлись индуцированные метаболитами витамина А гипертриглицеридемия и дислипидемия. Оказалось, что жировая ткань содержит значительное количество ретинола и его метаболитов, а висцеральные и подкожные жировые отложения резервируют сравнимое количество ретинола. Выдвигалась теория, в соответствии с которой имеется связь между повышенной концентрацией ретинола в СМЖ и ИВЧГ [13]. Однако нельзя не упомянуть результаты недавнего исследования с использованием более точных количественных методов, которые опровергают роль токсичности ретинола в патогенезе ИВЧГ [14].

Разработана гипотеза, указывающая на роль в патогенезе ИВЧГ аквапоринов — мембранных белков, ответственных за избирательное пропускание молекул воды [15]. Аквапорин 1, или «протеин водных каналов», широко распространен в мозге человека и регулирует

секрецию и отток воды в субарахноидальном пространстве. Есть сведения о его участии и в регуляции массы тела. Наряду с этим известно, что средства, применяемые для лечения ИВЧГ, снижают экспрессию аквапорина 1. Вероятно, оба данных факта указывают на его роль в генезе медикаментозно индуцированных случаев ИВЧГ. Чрезмерная экспрессия аквапорина 1 вызывает повышение ВЧД, а подавление его снижает давление, ослабляет симптоматику и уменьшает риск осложнений ИВЧГ.

Отечественные авторы, используя фазоконтрастную МРТ с возможностью количественной оценки потока, установили, что у пациентов с ИВЧГ размеры желудочков мозга на уровне тел достоверно меньше, чем в группе контроля [16]. Кроме того, они отметили наличие ускоренной эвакуации ликвора во внутренней системе. По их данным, ликвор ускоренно покидает полость черепа через отверстия Люшка и большое затылочное отверстие и попадает в уменьшенную по сравнению с нормой мозжечково-мозговую цистерну. Было также выявлено ускоренное перемещение ликвора к местам его всасывания, что, по мнению исследователей, указывает на его избыточное количество, наиболее вероятно за счет интестинального компонента.

Рассматривается значение проходимости венозных синусов головного мозга в патогенезе ИВЧГ, поскольку известно, что в норме СМЖ, проходя через пахионовы грануляции, пассивно всасывается в них [17]. Стеноз дистального отдела одного или обоих поперечных церебральных венозных синусов может приводить к ухудшению венозного оттока, церебральной венозной гипертензии, нарушению резорбции ликвора и в итоге к ИВЧГ.

В ходе проведенных экспериментальных исследований было установлено, что отек зрительного диска при повышенном ВЧД является механическим явлением [18]. В первую очередь это связано с повышением уровня давления СМЖ в оболочке зрительного нерва, что вызывает застой аксоплазматического тока в волокнах зрительного нерва, в слое нервных волокон и в преламинарном отделе ДЗН. Застой приводит к набуханию нервных волокон, следовательно, и ДЗН. Это, в свою очередь, вызывает вторичную компрессию мелких венул в данной области, что рождает венозный стаз и просачивание жидкости, приводя к накоплению ее внеклеточной части. Подтверждает эту теорию тот факт, что отек зрительного нерва, а также клинические симптомы застоя уменьшаются в течение нескольких часов после нормализации ВЧД [19].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомами ИВЧГ являются головная боль (в 92 %), транзиторное снижение зрения (в 72 %), пульсирующий шум в ушах (в 60 %), фотопсии (в 54 %), ретробульбарные боли (в 44 %), диплопия (в 38 %), устойчивое снижение остроты зрения (в 26 %) [20].

Чаще всего пациенты с ИВЧГ жалуются на головную боль, которая может быть пульсирующей или сдавливающей, локализоваться во фронтальной, ретробульбарной

или лобно-орбитальной области [1, 20]. Боль может сопровождаться тошнотой, рвотой, преходящими нарушениями зрения. Диагностика головной боли при ИВЧГ может осложняться наличием мигрени в анамнезе [7]. Головная боль чаще отмечается после пробуждения, усиливается при проведении пробы Вальсальвы и уменьшается после дренирования СМЖ. Часто описываемыми симптомами являются боль в спине, шее и по ходу корешков спинного мозга [5]. Механизм возникновения боли при ИВЧГ достоверно неясен. Он может быть связан с прямым сдавливанием и растяжением твердой мозговой оболочки, а также с изменением калибра мозговых вен или давления в них [3].

Часто головные боли сопровождаются моно- или билатеральными преходящими нарушениями зрения, которые длятся в течение нескольких минут и связаны с отеком зрительного нерва. При этом имеет место снижение остроты зрения, появление темного пятна в поле зрения, размеры которого коррелируют с увеличением слепого пятна, и туннельное зрение.

Точный механизм возникновения преходящих нарушений зрения неясен. Предположительно возникает ишемия ДЗН и развивается выпячивание парагиппокампальной извилины в вырезку намета мозжечка [7].

Раннее снижение остроты зрения — плохой прогностический признак. Факторами риска развития тяжелой потери зрения и вторичной атрофии зрительного нерва у пациентов с ИВЧГ являются артериальная гипертензия и длительность заболевания более 6 месяцев [4]. Возможна и функциональная (неорганическая) потеря зрения, особенно у пациентов с ИВЧГ без застойного ДЗН [3].

Среди офтальмологических жалоб выделяют также горизонтальную диплопию, связанную с частичным или полным параличом отводящего нерва [7].

Среди неофтальмологических жалоб у пациентов с ИВЧГ превалирует шум в ушах — тиннитус, обычно возникающий по утрам [21]. Шум может быть одно- или двусторонним, описывается больными как свист ветра или может иметь пульсирующий характер. Звон в ушах объясняется компрессионным эффектом ВЧД на венозные синусы, что приводит к турбулентному току крови. У части пациентов с ИВЧГ отмечается снижение слуха в диапазоне низких частот и головокружение, что может быть обусловлено компрессией улиткового нерва и ствола мозга [21].

Считается, что сознание и когнитивные функции у больных с ИВЧГ не изменены [1].

ДИАГНОСТИКА

Для постановки верного диагноза пациент с внутричерепной гипертензией должен быть тщательно обследован. Основная цель этих исследований — установить этиологию повышения ВЧД. Наиболее частыми причинами являются обструктивная гидроцефалия, опухоль головного мозга, хронический менингит, артериовенозная фистула и другие. Диагноз ИВЧГ является

диагнозом исключения, если первопричина повышения ВЧД не установлена. Обследование пациентов с ИВЧГ должны проводить несколько специалистов: офтальмолог, невролог, нейрохирург и врач лучевой диагностики.

При офтальмологическом осмотре используются стандартные и специальные методы исследования.

При исследовании зрительных функций на ранних стадиях заболевания острота, центральное поле зрения и цветовое зрение остаются сохраненными. С течением заболевания при периметрии происходит генерализованное сужение всех изоптер, потеря центрального зрения или выпадение полей зрения по горизонтальному меридиану [2]. Сужение поля зрения может напоминать изменения, наблюдаемые при первичной открытоугольной глаукоме [9]. Распространенными дефектами поля зрения являются появление носовых ступеней, дугообразных скотом [4, 22].

Стойкое снижение остроты зрения может свидетельствовать о сопутствующей ишемической оптической нейропатии, окклюзии центральной вены сетчатки или ее ветви, субретинальном кровоизлиянии, макулярном отеке. Снижение центрального зрения вследствие накопления субретинальной жидкости и макулярного экссудата является во многих случаях обратимым, в отличие от потери зрения по причине оптической нейропатии и поражения внутренних слоев сетчатки, что сопровождается гибелью нейронов [22].

При внешнем осмотре пациента с ИВЧГ наиболее часто обращают на себя внимание признаки паралича отводящего нерва со слабостью наружных прямых мышц глаза и паралич дивергенции. Паралич *n. abducens* может быть как односторонним, так и двусторонним и проявляться в виде ограничения движения глазных яблок кнаружи [7]. В редких случаях отмечаются признаки пареза глазодвигательного нерва. Механизм поражения нерва связан с прямым воздействием повышенного ВЧД на его субарахноидальную порцию. Редко может наблюдаться паралич блокового нерва. Сообщается также о вертикальном косоглазии у пациентов с ИВЧГ [9].

Одним из ранних офтальмоскопических признаков повышения ВЧД, который предшествует развитию застойного ДЗН, является исчезновение спонтанной пульсации вен сетчатки [23].

Офтальмоскопическим симптомом ИВЧГ является чаще двусторонний застойный ДЗН, который отмечается в 90 % случаев. Не существует строгой зависимости степени отека ДЗН от возраста, расы или массы тела пациента с ИВЧГ [9]. Более информативными являются данные, полученные с помощью биомикроофтальмоскопии с диагностическими офтальмологическими линзами. Для оценки динамики состояния ДЗН необходимо использование фоторегистрации с помощью фундус-камеры.

Стадию отека ДЗН часто определяют в соответствии с классификацией Frisen [24]. Изменения зрительного нерва при нарастании отека проходят 6 стадий: от стадии

«0» (нормальный ДЗН, минимальные изменения) до стадии «5», при которой ДЗН явно проминирует кпереди и представляет куполообразную структуру с круто восходящими на нее крупными ретинальными сосудами.

Часто отечный ДЗН окружен расположенными концентрично его краю серовато-белыми линиями. Они представляют собой интраретинальные (в слое нервных волокон) складки, впервые описанные L. Paton в 1911 г. [25].

Вторичная атрофия ДЗН обнаруживается у нелеченых или не адекватно леченых пациентов с ИВЧГ обычно через несколько месяцев после начала заболевания. У некоторых больных находят длительно персистирующий отек ДЗН без перехода в атрофию. Вторичная атрофия зрительного нерва развивается симметрично, но, поскольку отек ДЗН бывает асимметричным, отмечаются случаи ее асимметричного развития.

Синдром Фостера — Кеннеди (сочетание атрофии ДЗН на одном глазу и застойного ДЗН на другом) при ИВЧГ встречается крайне редко. В литературе описано всего несколько случаев, причем 25 % их них были субъективно бессимптомными. До появления нейровизуализации считалось, что данный синдром патогномичен только для внутричерепного объемного процесса во фронтальной области. В числе таких бессимптомных примеров описан клинический случай «псевдосиндрома» Фостера — Кеннеди у 12-летнего мальчика с избыточным весом (с «повышенным индексом массы тела»), у которого бессимптомно протекающая ИВЧГ была случайно выявлена при офтальмологическом обследовании и подтверждена данными компьютерной томографии головного мозга [26].

Достаточно редко (всего в 5,7 % случаев) встречается ИВЧГ без отека ДЗН. Данное состояние обнаруживается у части пациентов с хронической головной болью, МРТ-признаками стеноза венозного синуса и невосприимчивостью к медикаментозному лечению. Подтвердить диагноз в данных случаях может люмбальная пункция [7].

Наряду с рутинными офтальмологическими методами обследования при ИВЧГ проводят специальные исследования — оптическую когерентную томографию (ОКТ) и УЗИ орбит.

ОКТ позволяет определить, измерить и проследить в динамике степень выстояния ДЗН. Степень его отека предложено оценивать по специальному коэффициенту T/N, представляющему собой соотношение средних величин объемов нейроретинального пояска височной и носовой половины ДЗН [27]. При отсутствии отека ДЗН объем нейроретинального пояска в височной части преобладает над таковым в назальной части. При начальном и умеренно выраженном застое он имеет больше в носовой, чем в височной части ДЗН, а при выраженном отеке диска объемы пояска равны в обеих полусферах. По сравнению с группой контроля у пациентов с застойным ДЗН при ОКТ отмечается значительное увеличение толщины слоя нервных волокон [5]. ОКТ дает

возможность проводить мониторинг состояния ДЗН и толщины слоя нервных волокон в ходе проводимого лечения. С диагностической точки зрения ОКТ не показана пациентам с ярко выраженным отеком ДЗН, поскольку клиническая картина очевидна при офтальмоскопии. Кроме того, при далеко зашедших отеках ДЗН повышенная толщина слоя нервных волокон не может быть достоверно оценена количественно при ОКТ из-за сбоя программных алгоритмов приборов [28].

Установлено, что увеличение объема головки зрительного нерва коррелирует с развитием атрофии сетчатки, томографически проявляющейся уменьшением объема слоя нервных волокон желтого пятна. Предположительно, это происходит из-за «механического ущемления» зрительного нерва на уровне диска с последующей гибелью аксонов [29].

ОКТ позволила выявить различные атрофические изменения в макуле у пациентов с ИВЧГ как с атрофическим, так и с не атрофическим отеком ДЗН. При не атрофическом застое ДЗН качественных структурных изменений не отмечается, однако выявляется количественное истончение внутреннего и наружного ядерного слоя желтого пятна. При атрофическом застое ДЗН изменения обнаруживаются во внутреннем ядерном, наружном ядерном и фоторецепторном слое, что свидетельствует о том, что данный процесс — это не только патология зрительного нерва, но и повреждение сетчатки. Предположительные причины вовлечения сетчатки в патологический процесс: 1) механические изменения во время сильного отека ДЗН; 2) ишемические изменения из-за сдавления сосудов сетчатки и 3) ретроградная трансинаптическая дегенерация [30].

Из других признаков, выявляемых у пациентов с ИВЧГ при ОКТ, можно отметить дислокацию кпереди перипапиллярных фрагментов мембраны Бруха. По мере снижения ВЧД (в результате консервативного лечения, люмбальных пункций или хирургии) указанная дислокация уменьшается, перипапиллярные участки мембраны Бруха «прогибаются» кзади [31].

ОКТ используется также для выявления и характеристики хориоидальных складок, которые сопровождают отек ДЗН у некоторых пациентов с ИВЧГ [25]. Наиболее ценными являются результаты ОКТ у пациентов с небольшим отеком ДЗН. У пациентов с ИВЧГ в ходе длительного наблюдения выявлена вариабельность толщины слоя нервных волокон, превышающая 5–6 мкм, что свидетельствует о верном диагнозе, особенно при бессимптомном течении заболевания. При помощи ОКТ можно диагностировать ранние признаки потери нейронов, возникающей в ходе развития застоя ДЗН, а именно истончение слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиморфного слоя [32]. В ходе длительного шестимесячного ОКТ-мониторинга пациентов с ИВЧГ было установлено, что прием ацетазоламида и снижение веса эффективно улучшают показатели толщины слоя нервных волокон сетчатки, общей толщины сетчатки,

а также объема зрительного нерва в результате снижения отека ДЗН. Причем следует подчеркнуть, что в начале лечения корреляция между снижением веса и нормализацией ОКТ-показателей была особенно сильной, тогда как через шесть месяцев она становилась лишь умеренной [33], что указывает на важность раннего начала терапии.

В последнее время получает все большее распространение модификация стандартной оптической когерентной томографии — ОКТ увеличенной глубины изображения (Enhanced Depth Imaging-ОКТ, EDI-ОКТ), позволяющая четко визуализировать структуры, расположенные под пигментным эпителием сетчатки. Этот метод исследования облегчает дифференциальную диагностику застойного ДЗН и глубоких друз ДЗН. Так, при EDI-ОКТ друзы ДЗН выглядят как слабо отражающие сигнал структуры, окруженные гиперрефлективными краями [32].

Ультразвуковое исследование орбитальной части зрительного нерва при диагностике ИВЧГ в связи с развитием методов нейровизуализации отходит на второй план, однако все еще сохраняет свою актуальность [2]. При А-сканировании можно выявить накопление избыточного количества СМЖ в периневральном субарахноидальном пространстве в виде участка очень низкой рефлективности. С помощью А-сканирования также возможно измерение поперечного сечения зрительного нерва с его оболочками и оценка их рефлективности. При В-сканировании определяется прозрачный сигнал вокруг паренхимы зрительного нерва в виде полумесяца или круга, симптом «пончика», а также уплощение заднего полюса склеры.

Основной ответ о причинах застойного ДЗН может дать МРТ головного мозга. Подозрение на ИВЧГ появляется при отсутствии признаков объемного процесса или расширения желудочковой системы.

Типичными МРТ-признаками ИВЧГ являются: уплощение заднего полюса склеры (у 80 %), пустое турецкое седло (у 70 %), расширение периневрального субарахноидального пространства (у 50 %), вертикальная извитость орбитальной части зрительного нерва (у 40 %), интраокулярная протрузия преламинарной части зрительного нерва [20].

Уплощение заднего полюса склеры является высокоспецифичным признаком ИВЧГ и развивается вследствие передачи повышенного давления СМЖ в субарахноидальном пространстве зрительного нерва на податливую склеру.

«Пустое турецкое седло» — это картина уплощенного гипофиза в пространстве седла, заполненном СМЖ. Оно может быть первичным или вторичным. Патогенез так называемого «первичного пустого турецкого седла» связан с недостаточностью sellarной диафрагмы и изменениями объема гипофиза в результате непрерывного или периодически повышенного ВЧД. «Первичное пустое турецкое седло» может быть случайной находкой

у бессимптомных пациентов с сохраненной функцией гипофиза. У пациентов с «синдромом пустого турецкого седла» и клиническими симптомами (головная боль, нарушения зрения и гормональная дисфункция) обнаружение данного признака является важным в дифференциальной диагностике других sellarных поражений [34]. При «вторичном пустом турецком седле» объем гипофиза может быть вначале увеличен ввиду появления опухоли или гиперплазии. Далее при уменьшении его размеров в результате операции, лучевой терапии или атрофических процессов в новообразовании освободившийся объем замещается супраселлярной цистерной. Разграничение этих двух вариантов «пустого турецкого седла» имеет важное клиническое значение, поскольку определяет лечебную тактику [35, 36].

Установлено, что при наличии ИВЧГ расширяется периневральное субарахноидальное пространство и зрительный нерв оказывается суженным. В некоторых случаях определяется так называемый симптом «струны»: тонкий зрительный нерв, окруженный расширенным субарахноидальным пространством, заключен в твердую мозговую оболочку нормальных размеров [2]. Однако, по данным других исследований, увеличение диаметра оболочек зрительного нерва является типичным признаком ИВЧГ, и величина диаметра более 5,0–5,8 мм считается достоверным признаком повышения ВЧД [7, 37].

Всем пациентам с впервые выявленной ИВЧГ для исключения тромбоза вен головного мозга рекомендуется проводить МРТ-венографию. При исследовании может выявляться стеноз поперечного синуса различной степени (от функциональных плавных сужений синусовых сегментов до сегментарной гипоплазии или аплазии одного или нескольких центральных венозных коллекторов). В настоящее время считается, что стеноз является следствием первичного изменения давления СМЖ, поскольку он может исчезнуть после люмбальной пункции или шунтирующей операции [38].

Известно, что существует несколько состояний, которые могут создавать офтальмоскопическую иллюзию застойного диска при ИВЧГ. К ним относятся: 1) друзы ДЗН; 2) инфекции ЦНС или злокачественные новообразования, вызывающие повышение ВЧД; 3) инфильтративные оптические нейропатии. Диагностических возможностей приведенных выше методик не всегда достаточно для подтверждения наличия ИВЧГ, поэтому в ряде случаев с целью дифференциальной диагностики проводят люмбальную пункцию. Диагноз ИВЧГ верифицируется, если давление СМЖ превышает 250 мм водн. ст., а значения между 201 и 249 мм не являются диагностически [3]. В сомнительных случаях, когда есть подозрение на высокое ВГД, может потребоваться повторная процедура. Давление СМЖ у обследуемого должно измеряться в положении лежа на боку, ноги должны быть расслаблены. Пациенты с ИВЧГ, как правило, страдают ожирением, что затрудняет техническое выполнение пункции. Необходимо учитывать, что, если больной нервничает

или испытывает боль во время процедуры, ВЧД повышается. СМЖ должна быть проанализирована на содержание глюкозы, белка, цитоз, бактерии, грибы и микобактерии туберкулеза. Кроме того, необходимо проводить ее цитологическое исследование. Следует подчеркнуть, что при ИВЧГ состав ликвора нормален.

Резюмируя результаты указанных выше исследований, можно заключить, что в настоящее время рекомендовано выставлять диагноз ИВЧГ в соответствии с критериями W. Dandy, адаптированными D.I. Friedman в 2013 г. [6]. Таким образом, диагноз ИВЧГ считается определенным, если имеются следующие проявления:

А) отек ДЗН;

В) отсутствие отклонений в неврологическом статусе за исключением поражения отводящего нерва;

С) нейровизуализация: нормальная структура головного мозга без данных за гидроцефалию, объемное образование или очаговое поражение, нет данных за изменение мозговых оболочек, нет признаков синус-тромбоза по данным МР-венографии;

Д) отсутствие отклонений в составе ликвора;

Е) повышение давления ликвора при люмбальной пункции, выполненной без технических погрешностей в положении лежа на боку (≥ 250 мм водн. ст. у взрослых).

Диагноз считается вероятным, если выполнены пункты А–Д, но давление ликвора ниже 250 мм водн. ст. у взрослых. При отсутствии отека ДЗН диагноз ИВЧГ может быть выставлен, если имеются критерии В–Е и в дополнение у пациента присутствует односторонняя или двусторонняя нейропатия *n. abducens*.

Лабораторная диагностика, применяемая при ИВЧГ, основана на определении тропных гормонов гипофиза, однако определенность и стабильность в этих показателях отсутствуют [36, 39–41]. Гормональные отклонения обусловлены нарушением тропной функции гипофиза и проявляются в виде гипо- или гиперсекреции гормонов (лютеинизирующего, фолликулостимулирующего и тиреотропного, а также пролактина, тестостерона, эстрадиола) и по степени тяжести варьируют от субклинических форм до тяжелых случаев. Причиной данных гормональных расстройств принято считать не компрессию секреторных клеток гипофиза, которые продолжают функционировать даже при значительной гипоплазии, а нарушение гипоталамического контроля над гипофизом в результате затруднения поступления нейроморфогенов гипоталамуса [39, 41].

ЛЕЧЕНИЕ

К лечению ИВЧГ должен применяться мультидисциплинарный подход. Пациенту следует наблюдаться у офтальмолога, невролога и диетолога. Больным необходимо объяснять высокий риск развития осложнений ИВЧГ, в первую очередь потери зрения при отсутствии своевременного лечения, которое включает в себя немедикаментозную и медикаментозную терапию, а также хирургическое лечение.

Немедикаментозная терапия заключается в снижении массы тела. Известно, что риск ИВЧГ увеличивается в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и увеличения веса в течение предыдущего года. Риск потери зрения, вызванной ИВЧГ, также увеличивается с увеличением ИМТ, особенно при ИМТ > 40 кг/м². Снижение веса может приводить к положительной динамике у больных ИВЧГ. Снижение общей массы тела всего на 5–10 % существенно уменьшает симптомы ИВЧГ, способствует снижению отека ДЗН и приводит к ремиссии [42]. Снижение массы тела обеспечивается низкокалорийной диетой с ограничением поступления жидкости (750–1250 мл/сут) и уменьшением потребления соли (< 100 мг/сут) [6].

Снижение веса необходимо сочетать с медикаментозной терапией. Препаратом первой линии при данной нозологии является ацетазолamid. Этот неконкурентный обратимый ингибитор карбоангидразы эпендимоцитов желудочков головного мозга — единственный препарат, направленно снижающий продукцию ликвора на 6–50 % на уровне сосудистых сплетений. Начальная доза составляет 500 мг два раза в день с постепенным титрованием до 4 г в день. Курс лечения должен составлять не менее 6 месяцев. В ходе лечения отмечается значительное улучшение состояния поля зрения, особенно в назальной зоне и перипапиллярно, что, вероятно, связано с уменьшением размера слепого пятна вследствие регрессии отека ДЗН. Побочные эффекты в виде парестезий, изменения вкусовых ощущений, вялости не являются показаниями к уменьшению дозы ацетазоламида [43].

В ходе проведенного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого исследования было установлено, что у пациентов, получавших ацетазолamid в сочетании со снижением веса, отмечалось достоверное уменьшение отека ДЗН, восстановление качества жизни, связанное с изменением зрения и показателей нейроофтальмологического обследования. Кроме того, на фоне приема ацетазоламида отмечалось статистически более выраженное снижение массы тела в сравнении с плацебо-группой [44].

Другим ингибитором карбоангидразы, применяемым при ИВЧГ, является топирамат, назначаемый в дозе 100 мг в сутки, разделенной на два приема. Его побочные эффекты включают парестезии, вялость, сонливость, депрессию, нефролитиаз, а также подавление аппетита и снижение массы тела. Последнее является благоприятным для пациентов с ИВЧГ [45]. Сообщалось также о появлении палинопсии (зрительной персеверации) у пациентов, получающих топирамат по поводу ИВЧГ [46].

В прошлом для лечения ИВЧГ активно применяли стероиды, однако в ходе длительного приема они вызывают долгосрочные побочные эффекты, такие как увеличение веса, что нежелательно у пациентов с ИВЧГ. Кроме того, отмена стероидов может вызвать подъем ВЧД. Таким образом, данные препараты не должны регулярно использоваться для лечения ИВЧГ, однако их высокие

дозы при внутривенном введении могут быть полезны для краткосрочного лечения пациентов с молниеносным течением заболевания перед хирургическим вмешательством. Обычно назначают метилпреднизон в дозе 1 г в день [47].

При ИВЧГ хирургические вмешательства должны быть сведены к минимуму и использоваться только в случаях, не восприимчивых к консервативному лечению, и при быстром прогрессировании зрительных нарушений [48]. Основные операции включают в себя различные виды шунтирования (люмбоперитонеальное, вентрикулоперитонеальное, цистерноперитонеальное, цистерноплевральное), стентирование поперечного синуса и фенестрацию оболочки зрительного нерва. Кроме того, применяется бариатрическая хирургия в виде операций по уменьшению объема желудка [49].

Шунтирующие операции благодаря быстрому снижению ВЧД и, соответственно, быстрому регрессу симптомов традиционно считаются операциями первой линии. Однако они должны применяться у пациентов с преобладанием головной боли над зрительными расстройствами. Данный вид вмешательства наиболее подходит для пациентов с ИВЧГ, не имеющих отек ДЗН, учитывая возможные осложнения [6].

В последнее время на передний план выходит технология стентирования поперечного синуса, результатом которой является снижение ВЧД и давления в венозном синусе. Для исходов этой операции характерен очень высокий процент успеха — 99,5 %. После лечения более чем у 75 % пациентов отмечается уменьшение головных болей, в 50 % случаев — уменьшение шума в ушах и улучшение зрительных функций [50]. Частота повторных вмешательств низкая и составляет около 10 %. Осложнения данной технологии редки (1,5 %) и включают стеноз стента, появление феморальной псевдоаневризмы и кровоизлияния [51, 52]. Стентирование венозного синуса имеет схожую с традиционными хирургическими методами эффективность и меньшую частоту неудач и осложнений [53].

Если офтальмологические симптомы преобладают над неврологическими (или последние отсутствуют) при неэффективности консервативного лечения операцией выбора может быть фенестрация оболочки зрительного нерва [54]. Эта хирургическая процедура выполняется для декомпрессии зрительных нервов и уменьшения угрожающего зрению отека ДЗН в условиях повышенного ВЧД. Точный механизм уменьшения отека ДЗН в результате операции в настоящее время

не совсем понятен. Однако декомпрессия perioptического субарахноидального пространства с фильтрацией СМЖ через отверстие в твердой мозговой оболочке зрительного нерва, а также рубцевание операционного участка, которое предотвращает дальнейшее накопление СМЖ, считаются положительными эффектами вмешательств. Декомпрессия оболочки зрительного нерва не лечит первопричину повышенного ВЧД, но процедура действительно уменьшает связанные с ИВЧГ зрительные осложнения [55]. Декомпрессия зрительного нерва проводится как трансконъюнктивально, так и эндоназально с использованием эндоскопической техники. Трансконъюнктивальная фенестрация оболочки зрительного нерва является относительно безопасным методом для снижения скорости потери зрения при ИВЧГ. В отдельных случаях она может быть реальной альтернативой шунтам или венозным стентам [56].

С развитием малоинвазивных технологий эндоскопическая декомпрессия зрительного нерва стала использоваться в качестве альтернативного и эффективного метода лечения ИВЧГ [57]. При эндоназальной декомпрессии зрительного нерва было получено улучшение поля зрения у 93,8 % пациентов, остроты зрения — у 85,3 %, уменьшение отека ДЗН — у 81,4 % и уменьшение головных болей — у 81,8 %. В некоторых случаях декомпрессия костного канала зрительного нерва без фенестрации его оболочки также приводила к улучшению клинической картины [58].

Применение бариатрической хирургии сопровождается разрешением застоя ДЗН (до 100 % случаев) и уменьшением головной боли (в 90,2 % случаев) [59]. За рубежом описаны случаи применения обходного желудочного анастомоза по Ру для снижения веса у пациентов с ИВЧГ [60]. Однако по данным отдельных авторов этот вид хирургического лечения характеризуется высокой частотой осложнений [49].

Учитывая, что ИВЧГ является редким заболеванием, ее диагностика и лечение всегда сопряжены со значительными трудностями. Получение новой информации об этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении данного состояния офтальмологами, неврологами, нейрохирургами позволит значительно улучшить прогноз и качество жизни больных ИВЧГ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Петраевский А.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Гндоян И.А. — концепция и дизайн исследования, литературный поиск, написание текста, редактирование текста; Тришкин К.С. — концепция и дизайн исследования, литературный поиск, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Никифоров А.С., Гусева М.Р. Нейроофтальмология: руководство. М.: ГЭ-ОТАР-Медиа; 2008. 624 с. [Nikiforov A.S., Guseva M.R. Neuroophthalmology: a guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 624 p. (In Russ.)].
2. Астахов Ю.С., Степанова Е.Е., Бикмуллин В.Н. Доброкачественная внутричерепная гипертензия (pseudotumor cerebri). *Клиническая офтальмология*. 2001;1:8–12. [Astakhov Yu.S., Stepanova E.E., Bikmullin V.N. Benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Clinical Ophthalmology = Klinicheskaya oftalmologiya*. 2001;1:8–12 (In Russ.)].
3. Friedman D.I. Pseudotumor cerebri. *Neurosurgery clinics of North America*. 1999;10:609–621. DOI: 10.1016/S1042-3680(18)30161-X
4. Егорова Е.С. Факторы риска развития вторичной атрофии зрительного нерва у пациентов с идиопатической внутричерепной гипертензией. *Вестник ВГМУ*. 2016;15(3):78–83. [Egorova E.S. Risk factors for the optic nerve secondary atrophy development in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Vestnik of Vitebsk state medical university = Vestnik vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016;15(3):78–83 (In Russ.)].

А.В. Петраевский, К.С. Тришкин, И.А. Гндоян

Контактная информация: Тришкин Константин Сергеевич konst.trishkin@gmail.com

5. Markey K.A., Mollan S.P., Jensen R.H., Sinclair A.J. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *The Lancet Neurology*. 2016;15:78–91. DOI: 10.1016/j.lan.2015.09.002
6. Пархоменко Е.В., Нартов С.Э., Бариню А.Н., Карпов Д.Ю., Сорокина Е.А. Проблема диагностики и лечения идиопатической внутричерепной гипертензии. *Медицинский алфавит*. 2017;2(15):5–13. [Parkhomenko E.V., Nartov S.E., Barinov A.N., Karpov D.Yu., Sorokina E.A. The problem of diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension. Medical alphabet = *Meditsinskiy alfavit*. 2017;2(15):5–13 (In Russ.).]
7. Julayanont P., Karukote A., Routhirago D., Panikkath D., Panikkath R. Idiopathic intracranial hypertension: ongoing clinical challenges and future prospects. *Journal of Pain Research*. 2016;9:87–99. DOI: 10.2147/JPR.S60633
8. Магжанов Р.В., Давлетова А.И., Бахтиярова К.З., Первушина Е.В., Туник В.Ф. Дороброкачественная внутричерепная гипертензия: клинические наблюдения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(3):53–59. [Magzhanov R.V., Davletova A.I., Bahtiyarova K.Z., Pervushina E.V., Tunik V.F. Benign intracranial hypertension: clinical observations. Annals of Clinical and Experimental Neurology = *Annaly Klinicheskoy I Eksperimental'noy Nevrologii*. 2017;11(3):53–59 (In Russ.).] DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.8
9. Miller N.R., Newman N.J. The essentials: Walsh & Hoyt's clinical neuro-ophthalmology, 5th edition. Baltimore: Williams & Wilkins. 1999. 820 p.
10. Sugerman H.J., Demaria E.J., Felton W.L., Nakatsuka M., Sismanis A. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1997;49:507–511. DOI: 10.1212/WNL.49.2.507
11. Sinclair A.J., Burdon M.A., Nightingale P.G., Ball A.K., Good P., Matthews T.D., Jacks A., Lawden M., Clarke C.E., Stewart P.M., Walker E.A., Tomlinson J.W., Rauz S. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *British Med. J.* 2010;340:c2701. DOI: 10.1136/bmj.c2701
12. Jayakumar S.M., Vajreswari A. Vitamin A as a key regulator of obesity & its associated disorders: evidences from an obese rat model. *Indian J. Med. Res.* 2015;141:275–284. DOI: 10.4103/0971-5916.156554
13. Tabassi A., Salmasi A.H., Jalali M. Serum and CSF vitamin A concentrations in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2005;64:1893–1896. DOI: 10.1212/01.WNL.0000163556.31080.98
14. Libien J., Kupersmith M.J., Blamer W., McDermott M.P., Gao S., Liu Y., Corbett J., Wall M. Role of vitamin A metabolism in IIH: Results from the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *J. Neurol. Sci.* 2017;372:78–84. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.014
15. Stiebel-Kalish H., Eyal S., Steiner I. The role of aquaporin-1 in idiopathic and drug-induced intracranial hypertension. *Med. Hypotheses*. 2013;81(6):1059–1062. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.10.002
16. Богомякова О.Б., Станкевич Ю.А., Шрайбман Л.А., Тулупов А.А. Половые, возрастные и топографические особенности параметров ликвородинамики у пациентов с синдромом доброкачественной внутричерепной гипертензии. *Вестник НГУ. Серия: биология, клиническая медицина*. 2015;13(4):57–63. [Bogomyakova O.B., Stankevich Yu.A., Shraibman L.A., Tulupov A.A. Sexual, age and topographic features of the parameters of cerebrospinal fluid dynamics in patients with benign intracranial hypertension syndrome. Novosibirsk State University Bulletin = *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;13(4):57–63 (In Russ.).]
17. Biousse V., Bruce B.V., Newman N.J. Update on the pathophysiology and management of idiopathic intracranial hypertension. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2012;83(5):488–494. DOI: 10.1136/jnnp-2011-302029
18. Hayreh S.S. Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure. *Prog. Retin. Eye Res.* 2016;50:108–144. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.10.001
19. Hoffmann J., Kreutz K.M., Csapó-Schmidt C., Becker N., Kunte H., Fekonja L.S., Jadan A., Wiener E. The effect of CSF drain on the optic nerve in idiopathic intracranial hypertension. *J. Headache Pain*. 2019;20:59. DOI: 10.1186/s10194-019-1004-1
20. Лихачев С.А., Астапенко А.В., Плешко И.В., Корбут Т.В., Антоненко А.И., Науменко Д.В., Гвиц Т.Г., Меркуль О.В. Идиопатическая внутричерепная гипертензия (ИВГ). *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2015;2(26):145. [Likhachev S.A., Astapenko A.V., Pleshko I.V., Korbut T.V., Antonenko A.I., Naumenko D.V., Gvishch T.G., Merkul O.V. Idiopathic intracranial hypertension (IIH). Neurology and neurosurgery. Eastern Europe = *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2015;2(26):145 (In Russ.).]
21. Jindal M., Hiam L., Raman A., Rejali D. Idiopathic intracranial hypertension in otolaryngology. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009;266(6):803–806. DOI: 10.1007/s00405-009-0973-0
22. Chen J.J., Thurtell M.J., Longmuir R.A., Garvin M.K., Wang J.K., Wall M., Kardon R.H. Causes and prognosis of visual acuity loss at the time of initial presentation in idiopathic intracranial hypertension. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015;56:3850–3859. DOI: 10.1167/iovs.15-16450
23. Голеньков А.К. Значение спонтанного пульса вен сетчатки в диагностике внутричерепной гипертензии. *Офтальмологический журнал*. 1982;5(253):265–267 [Golentkov A.K. The value of spontaneous pulse of retinal veins in the diagnosis of intracranial hypertension. Ophthalmological Journal = *Oftalmologicheskij zhurnal*. 1982;5(253):265–267 (In Russ.).]
24. Frisen L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1982;45(1):13–18. DOI: 10.1136/jnnp.45.1.13
25. Sibony P.A., Kupersmith M.J., Feldon S.E., Wang J.K., Garvin M., OCT Substudy Group for the NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. Retinal and Choroidal Folds in Papilledema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015;56(10):5670–5680. DOI: 10.1167/iovs.15-17459
26. Visa Reñé N., Paredes Carmona F. Pseudo-Foster Kennedy syndrome due to idiopathic intracranial hypertension. *Arch. Soc. Esp. Ophthalmol.* 2019;94(12):598–601. DOI: 10.1016/j.oftal.2019.09.006
27. Елисеева Н.М., Серова Н.К., Шифрин М.А. Роль лазерной ретинометрии в исследовании пациентов с застойными дисками зрительных нервов. *Вестник офтальмологии*. 2005;5:29–31. [Eliseeva N.M., Serova N.K., Shifrin M.A. The role of laser retinometry in the study of patients with congestive optic nerve discs. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftalmologii*. 2005;5:29–31 (In Russ.).]
28. Aojula A., Mollan S.P., Horsburgh J., Yiangou A., Markey K.A., Mitchell J.L., Scotton W.J., Keane P.A., Sinclair A.J. Segmentation error in spectral domain optical coherence tomography measures of the retinal nerve fiber layer thickness in idiopathic intracranial hypertension. *BMC Ophthalmol.* 2018;17(1):257. DOI: 10.1186/s12886-017-0652-7
29. Albrecht P., Blasberg C., Ringelstein M., Müller A.K., Finis D., Guthoff R., Kadas E.M., Lagreze W., Aktas O., Hartung H.P., Paul F., Brandt A.U., Methner A. Optical coherence tomography for the diagnosis and monitoring of idiopathic intracranial hypertension. *J. Neurol.* 2017;264(7):1370–1380. DOI: 10.1007/s00415-017-8532-x
30. Goldhagen B.E., Bhatti M.T., Srinivasan P.P., Chiu S.J., Farsiu S., El-Dairi M.A. Retinal Atrophy in Eyes With Resolved Papilledema Detected by Optical Coherence Tomography. *J. Neuroophthalmol.* 2015;35(2):122–126. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000210
31. Gampa A., Vangipuram G., Shirazi A., Moss H.E. Quantitative association between peripapillary Bruch's membrane shape and intracranial pressure. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017;58:2739–2745. DOI: 10.1167/iovs.17-21592
32. Costello F., Malmqvist L., Hamann S. The role of optical coherence tomography in differentiating optic disc drusen from optic disc edema. *Asia-Pac. J. Ophthalmology (Phila)* 2018;7(4):271–279. DOI: 10.22608/APO.2018124
33. Auinger P., Durbin M., Feldon S., Garvin M., Kardon R., Keltner J., Kupersmith M., Sibony P., Plumb K., Wang J., Werner J.S. Papilledema Outcomes from the Optical Coherence Tomography Substudy of the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1939–1945.e2. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.06.003
34. Miljic D., Pekic S., Popovic V. Empty Sella. [www.endotext.org] [обновлено 1 октября 2018; процитировано 17 мая 2020]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532084>
35. Bergland R.M., Ray B.S., Torack R.M. Anatomical variation in the pituitary gland and adjacent structures in 225 human autopsy cases. *J. Neurosurg.* 1968;28(2):93–99. DOI: 10.3171/jns.1968.28.2.0093
36. Bjerre P. The empty sella. A reappraisal of etiology and pathogenesis. *Acta Neurol. Scand.* 1990;130:1–25.
37. Xu W., Gerety P., Aleman T., Swanson J., Taylor J. Noninvasive methods of detecting increased intracranial pressure. *Childs Nerv Syst.* 2016; 32(8):1371–1386. DOI: 10.1007/s00381-016-3143-x
38. Wall M. Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurol. Clin.* 2010;28(3):593–617. DOI: 10.1016/j.ncl.2010.03.003
39. Мизецкая Е.А., Снигирева Р.Я. Эндокринные нарушения при «пустом» турецком седле. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 1984;6:12–17. [Mizetskaya E.A., Snigireva R.Ya. Endocrine disorders in the “empty” sella turcica. Burdenko's Journal of Neurosurgery = *Zhurnal “Voprosy neirokhirurgii” imeni N.N. Burdenko*. 1984;6:12–17 (In Russ.).]
40. Bettie A.M., Trope G.E. Glaucomatous optic neuropathy and field loss in primary empty sella syndrome. *Can. J. Ophthalmology*. 1991;26(7):377–382.
41. Jaja-Albarran A., Bayort J., De Juan M., Benito C. Spontaneous partial empty sella: A study of 41 cases. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1984;83(1):63–72. DOI: 10.1055/s-0029-1210313
42. Subramaniam S., Fletcher W.A. J Obesity and Weight Loss in Idiopathic Intracranial Hypertension: A Narrative Review. *Neuroophthalmol.* 2017;37(2):197–205. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000448
43. Пизова Н.В. Идиопатическая внутричерепная гипертензия и место ацетазоламида в лечении. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.)* 2016;1:60–64. [Pizova N.V. Idiopathic intracranial hypertension and the place of acetazolamide in treatment. Consilium Medicum. Neurology and rheumatology. (App.) = *Consilium Medicum. Nevrologiya i revmatologiya. (Pril.)*. 2016;1:60–64 (In Russ.).]
44. Wall M., Johnson C.A., Cello K.E., Zamba K.D., McDermott M.P., Keltner J.L. Visual Field Outcomes for the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016;57(3):805–812. DOI: 10.1167/iovs.15-18626
45. Celebisoy N., Gokcay F., Sirin H., Akyurekli O. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol. Scand.* 2007;116(5):322–327. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2007.00905.x
46. Yun S.H., Lavin P.J., Schatz M.P., Lesser R.L. Topiramate-induced palinopsia: a case series and review of the literature. *J. Neuroophthalmol.* 2015;35(2):148–151. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000216
47. Thurtell M.J., Wall M. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): recognition, treatment, and ongoing management. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2013;15(1):1–12. DOI: 10.1007/s11940-012-0207-4
48. Chatziralli I., Theodosiadis P., Theodosiadis G., Asproudis I. Perspectives on diagnosis and management of adult idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2018;256(7):1217–1224. DOI: 10.1007/s00417-018-3970-4
49. Kalyvas A.V., Hughes M., Koutsarnakis C., Moris D., Liakos F., Sakas D.E., Stranjalis G., Fouyas I. Efficacy, complications and cost of surgical interventions

- for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review of the literature. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2017;159(1):33–49. DOI: 10.1007/s00701-016-3010-2
50. Daggubati L.C., Liu K.C. Intracranial venous sinus stenting: a review of idiopathic intracranial hypertension and expanding indications. *Cureus*. 2019 F;11(2):e4008. DOI: 10.7759/cureus.4008
51. Leishangthem L., SirDeshpande P., Dua D., Satti S.R. Dural venous sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: An updated review. *J. Neuroradiol.* 2019;46(2):148–154. DOI: 10.1016/j.neurad.2018.09.001
52. Kanagalingam S., Subramanian P.S. Cerebral venous sinus stenting for pseudotumor cerebri: A review. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2015;29(1):3–8. DOI: 10.1016/j.sjopt.2014.09.007
53. Chaudhry S., Bryant T.K., Peeler C.E. Venous sinus stenting in idiopathic intracranial hypertension: a safer surgical approach? *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(6):481–485. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000315
54. Spitze A., Lam P., Al-Zubidi N., Yalamanchili S., Lee A.G. Controversies: Optic nerve sheath fenestration versus shunt placement for the treatment of idiopathic intracranial hypertension. *Indian J. Ophthalmol.* 2014;62(10):1015–1021. DOI: 10.4103/0301-4738.146012
55. Adesina O., Mahabadi N., Patel B.C. Optic Nerve Decompression. [www.statpearls.com] [обновлено 19 октября 2019; процитировано 17 мая 2020] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538300/>
56. Lagrèze W.A., Gross N., Biermann J. Indikation und Technik der transkonjunktivalen Optikuscheidenfenestration. [Indications and technique for transconjunctival optic nerve sheath fenestration: Video article] *Ophthalmologe*. 2018;114:953–958. DOI: 10.1007/s00347-017-0563-2
57. Yildirim A.E., Karaoğlu D., Divanlioglu D., Secen A.E., Gurcay A.G., Cagil E., Belen A.D. Endoscopic endonasal optic nerve decompression in a patient with pseudotumor cerebri. *J. Craniofac. Surg.* 2015;26(1):240–242. DOI: 10.1097/SCS.0000000000001294
58. Tarrats L., Hernández G., Busquets J.M., Portela J.C., Serrano L.A., González-Sepúlveda L., Sánchez-Pérez J.R. Outcomes of endoscopic optic nerve decompression in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(6):615–623. DOI: 10.1002/alr.21927
59. Manfield J.H., Yu K.K., Efthimiou E., Darzi A., Athanasiou T., Ashrafian H. Bariatric Surgery or Non-surgical Weight Loss for Idiopathic Intracranial Hypertension? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg.* 2017;27(2):513–521. DOI: 10.1007/s11695-016-2467-7
60. Cazzo E., Gestic M.A., Utrini M.P., Mendonça Chaim F.D., Mendonça Chaim F.H., Cândido E.C., da Silveira Jarolavsky L.B., de Almeida A.M.N., Pareja J.C., Chaim E.A. Bariatric surgery as a treatment for pseudotumor cerebri: case study and narrative review of the literature. *Sao Paulo Med. J.* 2017;136(2):182–187. DOI: 10.1590/1516-3180.2016.0305060117

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

ABOUT THE AUTHORS

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
Trishkin Konstantin S.
PhD, Assistant Professor of ophthalmology department
Pavshih bortsov sq., 1, Volgograd, 400161, Russian Federation

Volgograd State Medical University
Gndoyan Irina A.
MD, Professor of ophthalmology department
Pavshih bortsov sq., 1, Volgograd, 400161, Russian Federation

Эффективность и безопасность бинокулярной фактоэмульсификации катаракты



Д.Ф. Покровский

Факультет дополнительного профессионального образования
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):801–806

Представлен литературный обзор по сравнительной оценке двух вариантов проведения фактоэмульсификации катаракты: монокулярной фактоэмульсификации катаракты — МФЭК (отсроченная последовательная двусторонняя хирургия катаракты) и бинокулярной фактоэмульсификации катаракты — БФЭК (немедленная последовательная двусторонняя хирургия катаракты). Установлено, что к настоящему времени в литературе присутствует достаточный объем данных, указывающих на положительные аспекты проведения БФЭК, связанные с более быстрой реабилитацией, лучшими функциональными результатами, а также временными и финансово-экономическими аспектами. Безопасность проведения БФЭК определяется минимальной вероятностью возникновения послеоперационного билатерального эндофтальмита при тщательном отборе пациентов, требуемой квалификации хирурга и строгом соблюдении протокола оперативного вмешательства. В сравнительном плане в соответствии с полученными результатами рефракционные постоперационные показатели, величина максимально корригируемой остроты зрения вдаль, частота осложнений и степень удовлетворенности пациентов были одинаковыми независимо от того, выполнялась ли двусторонняя операция по удалению катаракты одновременно или последовательно. Эффективность проведения БФЭК определяется быстрой реабилитацией, необходимостью только одной пары очков, снижением визитов в клинику, отсутствием анизометропии между операциями, а также только одной общей анестезией (при необходимости). Опыт клиник, в которых проводились такие процедуры, показывает, что после БФЭК возникают незначительные рефракционные ошибки, при этом они почти всегда симметричны, характеризуются небольшим отклонением от целевой рефракции и быстрым восстановлением бинокулярного и стереоскопического зрения. В финансовом плане в соответствии с проведенными расчетами стоимость МФЭК в различных странах может быть выше стоимости БФЭК на 10,8–47,9 %. В абсолютных значениях одновременная операция на двух глазах по удалению катаракты в Финляндии позволила сэкономить 449 евро на одного пациента из медицинских расходов и 739 евро с учетом затрат на проезд и оплату домашнего ухода. С учетом стоимости потерянного рабочего времени экономия составила 849 евро на пациента. Более широкое распространение БФЭК связано с одобрением офтальмологического сообщества и страховых компаний, а также разработкой стандартизованных учебно-методических материалов для практикующих офтальмологов.

Ключевые слова: отсроченная последовательная двусторонняя хирургия катаракты, немедленная последовательная двусторонняя хирургия катаракты, эндофтальмит, анизометропия

Для цитирования: Покровский Д.Ф. Эффективность и безопасность бинокулярной фактоэмульсификации катаракты. *Офтальмология*. 2021;18(4):801–806. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-801-806>

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

Конфликт интересов отсутствует



Efficiency and Safety of Binocular Cataract Phacoemulsification

D.F. Pokrovsky

Faculty of Continuing Professional Education
of Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):801–806

A literature review is presented on the comparative assessment of two options for conducting cataract phacoemulsification — monocular phacoemulsification of cataract, (delayed sequential bilateral cataract surgery, DSBCS) and binocular phacoemulsification of cataract (immediate sequential bilateral cataract surgery, ISBCS). It has been established that to date in the literature there is a sufficient amount of data indicating the positive aspects of ISBCS, associated with faster rehabilitation, better functional results, as well as time, financial, and economic aspects. The safety of ISBCS is determined by the minimum likelihood of postoperative bilateral endophthalmitis with careful selection of patients, the required surgeon qualifications and strict adherence to the surgical protocol. Comparatively, in accordance with the results obtained, postoperative refractive indices, the value of the maximum corrected distance visual acuity, the frequency of complications and the degree of patient satisfaction were the same regardless of whether the bilateral cataract surgery was performed simultaneously or sequentially. The effectiveness of ISBCS is determined by quick rehabilitation, the need for only one pair of glasses, a decrease in visits to the clinic, the absence of anisometropia between operations, as well as only one general anesthesia (if necessary). The experience of clinics where such procedures were carried out shows that after ISBCS, minor refractive errors occur, while they are almost always symmetrical, characterized by a slight deviation from the target refraction and rapid recovery of binocular and stereoscopic vision. In financial terms, in accordance with the calculations carried out, the cost of DSBCS in various countries may be higher than the cost of ISBCS by 10.8–47.9 %. In absolute terms, simultaneous cataract surgery on two eyes (Finland) saved €449 per patient in medical costs and €739 after travel and home care costs were included. Taking into account the cost of lost work time, the savings were €849 per patient. The wider distribution of ISBCS is associated with the approval of the ophthalmological community and insurance companies, as well as the development of standardized teaching materials for practicing ophthalmologists.

Keywords: delayed sequential bilateral cataract surgery, immediate sequential bilateral cataract surgery, endophthalmitis, anisometropia

For citation: Pokrovsky D.F. Efficiency and Safety of Binocular Cataract Phacoemulsification. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):801–806. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-801-806>

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

There is no conflict of interests

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ

Фактоэмульсификация катаракты (ФЭК) на современном этапе развития офтальмологии является ведущим методом хирургического лечения катаракты, при этом данный метод в полном объеме регламентирован офтальмологическим сообществом как в нашей стране, так и за рубежом [1, 2]. Возникновение у пациента двусторонней катаракты сопряжено с обсуждением тактики проведения хирургического вмешательства на втором глазу, которое может выполняться в двух вариантах. При первом операция на втором глазу выполняется через определенные (нередко достаточно длительные) сроки, в этом случае в терминологическом плане данное вмешательство обозначается как последовательная монокулярная фактоэмульсификация катаракты (МФЭК), в зарубежной литературе принят термин «Отсроченная последовательная двусторонняя хирургия катаракты» (“Delayed Sequential Bilateral Cataract Surgery”). При втором варианте выполняется одномоментная бинокулярная фактоэмульсификация катаракты (БФЭК), в зарубежной литературе принят термин «Немедленная последовательная двусторонняя хирургия катаракты» (“Immediately Sequential Bilateral Cataract Surgery”). Основное различие изложенных вариантов — пациент покидает клинику после первой операции и возвращается для второй операции, основное сходство — обе

процедуры должны проводиться с полной заменой хирургических инструментов и расходных материалов [3].

Практическое использование БФЭК существенно отличается в зависимости от позиции официального здравоохранения и страховых компаний в конкретных странах. К примеру, в Финляндии регулярное проведение БФЭК было распространено с 1996 г. и в настоящее время данная технология выполняется у 40–60 % пациентов с катарактой [4]. Американская академия офтальмологии не поддерживает одновременные процедуры из-за потенциальных серьезных осложнений, в связи с этим МФЭК остается стандартом лечения в Соединенных Штатах, и офтальмологи сталкиваются с финансовыми штрафами за выполнение БФЭК [5]. В Великобритании офтальмологи получают 80 % оплаты за лечение первого глаза при одновременной двусторонней операции по удалению катаракты, при этом плата за лечение второго глаза может быть сокращена до 40 % у некоторых страховых компаний [6].

Фундаментальный и главный принцип, которого следует придерживаться при проведении БФЭК, это рассматривать каждую глазную операцию как индивидуальную и автономную [7]. Некоторые авторы подчеркивают, что инструменты должны быть из разных циклов стерилизации, а вещества, используемые во время процедуры, такие как вязкоупругие материалы или ирригационная

Д.Ф. Покровский

жидкость, если возможно, должны быть из разных компаний или, по крайней мере, из разных партий [8].

АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ БФЭК

Рассматривая различные аспекты безопасности проведения БФЭК, следует отметить, что ведущим фактором, ограничивающим повсеместное внедрение технологии, является опасность развития двустороннего эндофтальмита. В связи с этим следует отметить, что частота встречаемости эндофтальмита после проведения МФЭК в развитых странах составляет от 0,028 до 0,3 % [9, 10]. Встречаемость эндофтальмита после хирургии катаракты, выполняемой в развивающихся странах (Индия, Африка), гораздо более вариабельна, зависит от используемых хирургических техник и составляет 0,04–2,9 % [11, 12]. В Китае встречаемость эндофтальмита находится в диапазоне между 0,01 и 0,06 % [13, 14]. В литературе отмечены лишь ранние единичные случаи возникновения двустороннего эндофтальмита после проведения БФЭК [7, 15], при этом выполнение оперативного вмешательства не в полном объеме соответствовало указанным рекомендациям. Поэтому необходимо отметить практическую важность применения внутрикамерных антибиотиков в качестве рутинной части хирургической операции по удалению катаракты.

Исследования, проведенные в США, показали, что частота инфицирования после операции по удалению катаракты и простого местного применения антибиотиков при односторонних процедурах составляет 0,028 % [16]. Послеоперационная частота эндофтальмита только на одном глазу в случаях БФЭК составила 0,017 %. Данный показатель резко снизился до 0,007 %, когда использовали профилактическое внутрикамерное введение антибиотика [17]. Был проведен анализ 125 188 случаев катаракты (30 различных клиник), включая 95 906 процедур БФЭК [9]. Полученные результаты свидетельствовали, что встречаемость эндофтальмита после БФЭК составила только 1 случай из 5759 и снизилась до 1 случая из 14 352, когда применяли внутрикамерные антибиотики. Выявленная в исследовании встречаемость эндофтальмита была даже ниже по сравнению с данными, опубликованными в литературе, посвященной односторонней последовательной хирургии катаракты. Авторы заключают, что более низкая встречаемость инфекции после БФЭК была обусловлена более тщательным отбором пациентов, выполнением рекомендаций по безопасности, а также высоким профессионализмом хирургов. Следует также отметить два альтернативных рандомизированных контролируемых исследования, результаты которых показали более низкий уровень осложнений после БФЭК, что связывалось с исключением пациентов высокого риска, использованием стандартизированных процедур, участием опытных хирургов и более коротким временем вмешательства [4, 18].

Другими аспектами безопасности (или «рисками» для пациента) при проведении БФЭК являются более

долгий период восстановления в случае кистозного макулярного отека, длительный отек роговицы или воспалительные состояния переднего отрезка глаза, однако данные состояния хорошо известны после МФЭК и в сравнительном плане не представляют практической значимости [3].

Следует особо рассмотреть вопросы адекватного подбора оптической силы интраокулярной линзы (ИОЛ) перед выполнением операции на первом глазу [19]. В связи с этим в рамках предоперационного обследования силу ИОЛ сравнивают по результатам измерений длины переднезадней оси (ПЗО), кривизны роговицы и глубины передней камеры глаза (ГПК) с измерениями после операции для определения источника ошибки в расчетах, при этом качество расчета улучшилось благодаря инновациям в производстве ИОЛ, биометрии, а также совершенствованию формул расчета ИОЛ [20–23]. В одной из работ выполнили первое исследование относительно попытки предсказать рефракционные результаты, используя оптическую силу ИОЛ, рассчитанную с поправкой на величину аномалии рефракции, полученную на первом глазу. Авторы не обнаружили эффективности подобной поправки для улучшения точности расчета ИОЛ [24]. Позднее это было использовано другими авторами в рамках следующего тезиса: поправка на рефракционную ошибку второго глаза не должна использоваться, поскольку ожидаемая рефракционная ошибка второго глаза аналогична таковой на первом глазу и базируется на предоперационной биометрии. При этом поправка включает в себя ошибки в измерении кривизны роговицы и ПЗО [20, 25]. Наряду с этим было определено, что рефракционные результаты операции на первом глазу являются слабым прогностическим фактором рефракции на втором глазу [26].

В более поздних исследованиях была определена взаимосвязь между частичной поправкой оптической силы ИОЛ на втором глазу для уменьшения рефракционной ошибки, полученной на первом глазу [27]. В связи с этим следует особо отметить работу, автор которой установил снижение рефракционной ошибки на втором глазу, когда учитывали 50%-ную рефракционную ошибку, полученную на первом глазу [28]. В другой работе на основе большой ретроспективной базы данных, состоящей из 2219 пациентов с двусторонней хирургией катаракты, была определена выраженная следующая зависимость между рефракционными результатами на первом и втором прооперированном глазу: с 50 % коррекционной поправкой рефракционная ошибка на втором глазу будет снижаться, если на первом глазу рефракционная ошибка не превышала $\pm 1,5$ D или если были использованы неоптимизированные ИОЛ [25]. В случае если разница между кривизной роговицы на двух глазах превышает 0,6 D, корреляция между рефракционными результатами слабеет.

В обзорной литературе присутствует рекомендация по использованию формулы T. Olsen [21, 29], которая является наиболее современной для расчета ИОЛ, включает

в себя наиболее точный алгоритм определения положения ИОЛ после операции с множественными переменными и использует ГПК и толщину хрусталика в дополнение к кривизне роговицы и ПЗО. Было обнаружено, что расчет рефракционной ошибки на втором глазу можно скорректировать регрессионным методом, который учитывает скорректированный и некорректированный рефракционный расчет, выявленную рефракционную ошибку на первом глазу и коэффициент оптической силы ИОЛ, характерный для данной формулы. Предлагаемая формула является наиболее точной, поскольку в ней учитываются крайние значения поправки и их соответствие с величиной ГПК на первом глазу для расчета силы ИОЛ на втором глазу. Дальнейшие исследования подтвердили эффективность использования частичной поправки для улучшения рефракционных результатов на втором глазу. Наряду с этим была установлена высокая корреляция между добавлением к оптической силе ИОЛ 50 % рефракционной ошибки, полученной на первом глазу, с разницей между глазами по предоперационным показателям ПЗО, кривизны роговицы и ГПК.

Важно понимать, что рефракционные результаты в итоге зависят от правильной предоперационной оценки положения ИОЛ в глазу, что может быть улучшено более высоким уровнем хирургии, а также более точными формулами для расчета ИОЛ [30]. Таким образом, БФЭК не является фактором плохих рефракционных результатов после хирургии катаракты, так как рефракционные ошибки есть следствие неточной биометрии и низкого качества хирургии [20, 21, 29].

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ БФЭК

Как и при МФЭК, БФЭК приводит к повышению качества зрения пациента, однако БФЭК имеет дополнительные преимущества, включающие в себя быструю реабилитацию, необходимость только одной пары очков, меньшее количество визитов в клинику, отсутствие анизометропии между операциями, только одну общую анестезию (при необходимости ее проведения) [31]. Сравнительные исследования выявили высокую эффективность обоих методов. Например, в работе было выполнено многоцентровое рандомизированное клиническое сравнительное (МФЭК — 780 глаз, БФЭК — 834 глаза) исследование на базах нескольких клиник (Канарские острова, Испания) [32]. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимых различий между двумя видами операций по основным критериям клинической эффективности: частоте интраоперационных и послеоперационных хирургических осложнений, МКОЗ и НКОЗ, а также по «качеству жизни» (по опроснику VF-14). На основании анализа 13 711 пациентов с МФЭК и 3561 пациентов с БФЭК было показано, что среди пациентов с МФЭК исходы на втором глазу не отличались от исходов на первом глазу; результаты не отличались между пациентами БФЭК и МФЭК [33]. В соответствии с полученными результатами авторы

закljučают, что по сравнению с МФЭК не найдено существенных доказательств, что проведение БФЭК связано с повышенным риском осложнений и более низким уровнем МКОЗ.

Ретроспективный анализ 493 БФЭК (247 пациентов) и 506 МФЭК (257 пациентов) показал, что послеоперационная рефракция в обеих группах существенно не различалась и составляла $\pm 0,50$ D от цели в 67,2 и 69,2 % глаз и в пределах $\pm 1,00$ D — в 91,0 и 90,3 % соответственно ($p = 0,92$) [4]. Единственным осложнением, повлиявшим на остроту зрения после операции, был хронический кистозный макулярный отек, который возник на одном глазу в группе МФЭК (0,2 %) и на двух глазах (0,4 %) у одного пациента в группе БФЭК ($p = 0,57$). Важно отметить, что 95 % пациентов в обеих группах сообщили, что они очень довольны операцией. Авторы заключают, что рефракционные результаты, частота осложнений и степень удовлетворенности пациентов были одинаковыми независимо от того, выполнялась двусторонняя операция по удалению катаракты одновременно или последовательно.

Отдельным аспектом эффективности проведения БФЭК является финансово-экономический, связанный с более низкими затратами на больницу, более эффективным использованием времени операционной и в целом функционирования клиники. В соответствии с проведенными расчетами стоимость МФЭК в различных странах может быть выше стоимости БФЭК на 10,8 % [34], 30,2 % [35] и даже на 47,9 % [36]. В абсолютных значениях одновременная операция на двух глазах по удалению катаракты (Финляндия) позволила сэкономить 449 евро на одного пациента из медицинских расходов и 739 евро с учетом затрат на проезд и оплату домашнего ухода. С учетом стоимости потерянного рабочего времени экономия составила 849 евро на пациента [34]. Проекция объема хирургии и допуска пациентов в 2012 году по программе ОМС в штате Теннеси и в других штатах на территории США показала, что внедрение технологии БФЭК в систему здравоохранения позволило бы сэкономить 512 млн \$ [37]. Удивительно, но был проведен расчет, согласно которому риск смерти в дорожно-транспортном происшествии потенциально в 1,5–2 раза выше при дополнительных посещениях для односторонней последовательной хирургии катаракты у тех, кому можно было бы провести БФЭК [38].

Следует также подчеркнуть в качестве положительного аспекта проведения БФЭК возможность предотвращения анизометропии как серьезной проблемы, возникающей после односторонней операции. Опыт клиник, в которых проводились такие процедуры, показывает, что после одновременной бинокулярной хирургии возникают незначительные рефракционные ошибки, при этом они почти всегда симметричны, характеризуются небольшим отклонением от целевой рефракции и быстрым восстановлением бинокулярного и стереоскопического зрения [39–42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование хирургических технологий, оборудования и лекарственных средств обеспечивает тенденцию к повышению клинической эффективности офтальмологических операций, связанных со снижением риска послеоперационных осложнений и более коротким периодом госпитализации. Проведение БФЭК можно рассматривать как одно из характерных проявлений данной тенденции [3, 5, 43]. К настоящему времени в литературе присутствует достаточный объем данных, указывающих на положительные аспекты проведения БФЭК,

связанные с более быстрой реабилитацией, лучшими функциональными результатами, а также временными и финансово-экономическими аспектами. Кроме того, имеющиеся доказательства не подтверждают опасений билатерального эндофтальмита после проведения БФЭК при тщательном отборе пациентов, требуемой квалификации хирурга и строгом соблюдении протокола оперативного вмешательства. Более широкое распространение БФЭК связано с одобрением офтальмологического сообщества и страховых компаний, а также разработкой стандартизованных учебно-методических материалов для практикующих офтальмологов [44, 45].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой. Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты / ООО «Межрегиональная ассоциация врачей-офтальмологов». М.: «Офтальмология», 2015. 32 с. [Federal clinical guidelines for the provision of ophthalmic care to patients with age-related cataracts. Expert Council on the Problem of Surgical Treatment of Cataracts / LLC "Interregional Association of Ophthalmologists". Moscow: "Ophthalmology", 2015. 32 p. (In Russ.)].
2. Mahmud I., Kelley T., Stowell C., Haripriya A., Boman A. A Proposed Minimum Standard Set of Outcome Measures for Cataract Surgery. *JAMA Ophthalmol.* 2015 Nov;133(11):1247–1252. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2810
3. Malvankar-Metha MS, Chen YN, Patel S, Leung AP, Merchea MM, Hodge WG. Immediate versus delayed sequential bilateral cataract surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0131857
4. Sarikkola A.U., Uusitalo R.J., Hellstedt T., Ess S.L., Leivo T., Kivela T. Simultaneous bilateral versus sequential bilateral cataract surgery: Helsinki Simultaneous Bilateral Cataract Surgery Study Report 1. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(6):992–1002. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.01.019
5. Lansingh V.C., Eckert K.A., Strauss G. Benefits and risks of immediately sequential bilateral cataract surgery: a literature review. *Clin Exp Ophthalmol.* Sep-Oct 2015;43(7):666–672. DOI: 10.1111/ceo.12527
6. Arshinoff S.A., Chen S.H. Simultaneous bilateral cataract surgery: financial differences among nations and jurisdictions. *J Cataract Refract Surg.* 2006 Aug;32(8):1355–1360. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.02.064
7. O'Brart DP, Roberts H, Naderi K, Gormley J. Share Economic modelling of immediately sequential bilateral cataract surgery (ISBCS) in the National Health Service based on possible improvements in surgical efficiency. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020 Jun 25;5(1):e000426. doi: 10.1136/bmjophth-2019-000426
8. Arshinoff S.A. Immediately sequential bilateral cataract surgery—a global perspective. *US Ophthalmol Rev.* 2015;8(1):14–18.
9. Arshinoff S.A., Bastianelli P.A. Incidence of postoperative endophthalmitis after immediate sequential bilateral cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Dec;37(12):2105–2114. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.06.036
10. Barry P., Seal D.V., Gettinby G., Less F., Peterson M., Revie C.W. On behalf of the Endophthalmitis Study Group. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg.* 2006 Mar;32(3):407–410. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.02.021
11. Haripriya A.M., Chang D.F., Reena M., Shekhar M. Complication rates of phacoemulsification and manual small-incision cataract surgery at Aravind Eye Hospital. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Aug;38(8):1360–1369. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.04.025
12. Mshangila B., Paddy M., Kajumbala H., et Kahwa B. External ocular surface bacterial isolates and their antimicrobial susceptibility patterns among pre-operative cataract patients at Mulago National Hospital in Kampala, Uganda. *BMC Ophthalmol.* 2013 Nov 15;13:71. DOI: 10.1186/1471-2415-13-71.
13. Sheng Y., Sun W., Gu Y., Lou J., Liu W. Endophthalmitis after cataract surgery in China, 1995–2009. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Sep;37(9):1715–1722. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.06.019
14. Yao K., Zhu Y., Zhu Z. The incidence of postoperative endophthalmitis after cataract surgery in China: a multicenter investigation of 2006–2011. *Br J Ophthalmol.* 2013 Oct;97(10):1312–1317. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303282
15. Kashkoui M.B., Salimi S., Aghaee H., Naseripour M. Bilateral Pseudomonas aeruginosa endophthalmitis following bilateral simultaneous cataract surgery. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(5):374–375. DOI: 10.4103/0301-4738.33825
16. Puvanachandra N., Humphry R.C. Bilateral endophthalmitis after bilateral sequential phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(6):1036–1037. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.01.032
17. Grzybowski A., Wasinska-Borowiec W., Claoué C. Pros and cons of immediately sequential bilateral cataract surgery (ISBCS). *Saudi J Ophthalmol.* 2016;30:244–249. DOI: 10.1016/j.sjopt.2016.09.001
18. Serrano-Aguilar P., Ramallo-Fariña Y., Cabrera-Hernández J.M., et Perez-Silgueiro D. Immediately sequential versus delayed sequential bilateral cataract surgery: safety and effectiveness. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Oct;38(10):1734–1742. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.05.024
19. Henderson B.A., Schneider J. Same-day cataract surgery should not be the standard of care for patients with bilateral visually significant cataract. *Surv Ophthalmol.* 2012 Nov;57(6):580–583. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.05.001
20. Covert C., Henry C.R., Koenig S.B. Intraocular lens power selection in the second eye of patients undergoing bilateral, sequential cataract extraction. *Ophthalmology.* 2010 Jan;117(1):49–54. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.06.020
21. Olsen T. Use of fellow eye data in the calculation of intraocular lens power for the second eye. *Ophthalmology.* 2011 Sep;118(9):1710–1715. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.04.030
22. Шиловских О.В., Ульянов А.Н., Кремешков М.В., Титаренко Е.М. Сравнение рефракционных результатов расчета ИОЛ с использованием формул IV поколения в случае ранее проведенной радиальной кератотомии. *Офтальмология.* 2018;15(2S):121–125. [Shilovskikh O.V., Ulyanov A.N., Kremeshkov M.V., Titarenko E.M. Comparison of Refractive Results IOL Calculation Using the IV Generation Formulas in Cases of Previous Radial Keratotomy. *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologia.* 2018;15(2S):121–125 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2S-121-125
23. Першин К.В., 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.V., 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 = Ophthalmologia.* 2018;15(4):405–410 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-405-410
24. Jabbour J., Irwig L., Macaskill P., Hennessy M.P. Intraocular lens power in bilateral cataract surgery: whether adjusting for error of predicted refraction in the first eye improves prediction in the second eye. *J Cataract Refract Surg.* 2006 Dec;32(12):2091–2097. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.08.030
25. Aristodemou P., Knox Cartwright N.E., Sparrow J.M., Johnston R.L. First eye prediction error improves second eye refractive outcome: results in 2129 patients after bilateral sequential cataract surgery. *Ophthalmology.* 2011 Sep;118(9):1701–1799. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.05.010
26. Landers J., Goggin M. An inter-eye comparison of refractive outcomes following cataract surgery. *J Refract Surg.* 2010 Mar;26(3):197–200. DOI: 10.3928/1081597X-20100224-06
27. Jivrajka R.V., Shammam M.C., Shammam H.J. Improving the second-eye refractive error in patients undergoing bilateral sequential cataract surgery. *Ophthalmology.* 2012 Jun;119(6):1097–1101. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.01.008
28. Arshinoff S. Bilateral endophthalmitis after simultaneous bilateral cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Dec;34(12):2006–2008; author reply 2008. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.08.036
29. Van Lansingh C., Eckert K.A., Strauss G. Benefits and risks of immediately sequential bilateral cataract surgery: a literature review. *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2015;43:666–672. DOI: 10.1111/ceo.12527
30. Lundström M., Dickman M., Henry Y. Risk factors for refractive error after cataract surgery: Analysis of 282 811 cataract extractions reported to the European Registry of Quality Outcomes for cataract and refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2018;44:447–52. DOI: 10.1016/j.jcrs.2018.01.031
31. Smith G.T., Liu C.S. Is it time for a new attitude to 'simultaneous' bilateral cataract surgery? *Br J Ophthalmol.* 2001 Dec;85(12):1489–1496. DOI: 10.1136/bjo.85.12.1489
32. Serrano-Aguilar P., Ramallo-Fariña Y., Cabrera-Hernández J.M. Immediately sequential versus delayed sequential bilateral cataract surgery: safety and effectiveness. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38:1734–1742.
33. Herrinton L.J., Liu L., Alexeeff S., Carolan J., Shorstein N.H. Immediate Sequential vs. Delayed Sequential Bilateral Cataract Surgery: Retrospective Comparison of Postoperative Visual Outcomes. *Ophthalmology.* 2017 Aug;124(8):1126–1135. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.03.034
34. Leivo T., Sarikkola A.U., Uusitalo R.J., Hellstedt T., Ess S.L., Kivela T. Simultaneous bilateral cataract surgery: economic analysis; Helsinki Simultaneous Bilateral

- Cataract Surgery Study Report 2. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Jun;37(6):1003–1008. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.12.050
35. Rush S.W., Gerald A.E., Smith J.C., Rush J.A., Rush R.B. Prospective analysis of outcomes and economic factors of same-day bilateral cataract surgery in the United States. *J Cataract Refract Surg* 2015 Apr;41(4):732–739. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.07.034
36. O'Brien J.J., Gonder J., Botz C., Chow K.Y., Arshinoff S.A. Immediately sequential bilateral cataract surgery versus delayed sequential bilateral cataract surgery: potential hospital cost savings. *Can J Ophthalmol.* 2010 Dec;45(6):596–601. DOI: 10.3129/i10-094
37. Neel S.T. A cost-minimization analysis comparing immediate sequential cataract surgery and delayed sequential cataract surgery from the payer, patient, and societal perspectives in the United States. *JAMA Ophthalmol* 2014 Nov;132(11):1282–1288. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2074
38. Chandra A., Claoue C. Simultaneous bilateral cataract surgery: a further advantage. *Eye (Lond).* 2010 Jun;24(6):1113–1114. DOI: 10.1038/eye.2009.276
39. Kontkanen M., Kaipiainen S. Simultaneous bilateral cataract extraction: a positive view. *J Cataract Refract Surg.* 2002 Nov;28(11):2060–2061. DOI: 10.1016/s0886-3350(02)01787-x
40. Talukder A.K., Zakia S., Khanam M., Parag S., Bhuiyan S.I. Binocular Visual Discomfort after First Eye Cataract Surgery: An Inattentive Burning Issue. *Mymensingh Med J.* 2019 Apr;28(2):302–305. PMID: 31086142
41. Rutstein R.P., Fullard R.J., Wilson J.A., Gordon A. Aniseikonia induced by cataract surgery and its effect on binocular vision. *Optom Vis Sci.* 2015 Feb;92(2):201–207. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000491
42. Krarup T.G., Nisted I., Christensen U., Kiilgaard J.F., la Cour M. The tolerance of anisometropia. *Acta Ophthalmol.* 2020 Jun;98(4):418–426. DOI: 10.1111/aos.14310
43. Olson R.J. Thoughts on simultaneous bilateral cataract surgery. *Can J Ophthalmol* 2010 Dec;45(6):569–571. DOI: 10.3129/i10-105
44. Lee E., Balasingam B., Mills E.C., Mehran Zarei-Ghanavati M., Liu C. A survey exploring ophthalmologists' attitudes and beliefs in performing Immediately Sequential Bilateral Cataract Surgery in the United Kingdom *BMC Ophthalmol.* 2020;20:210. DOI: 10.1186/s12886-020-01475-0
45. Mills E.C., Zarei-Ghanavati M., Liu C.S. Immediate sequential bilateral cataract surgery: The rationale, implementation, and beliefs of ophthalmic surgeons across Europe *J Cataract Refract Surg.* 2019 Dec;45(12):1725–1731. DOI: 10.1016/j.jcrs.2019.07.027

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Факультет дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Покровский Дмитрий Федорович
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHOR

Department of Ophthalmology, Faculty of Continuing Professional Education of Pirogov Russian National Research Medical University
Pokrovsky Dmitry F.
PhD, Associate Professor
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

Микропериметрия в детской практике



Р.Р. Хубиева

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):807–814

Охрана здоровья детей относится к приоритетным направлениям здравоохранения во всем мире. В программе ВОЗ «Ликвидация устранимой слепоты в мире Vision - 2020» проблемам детской офтальмопатологии отведено четвертое место и созданы целевые программы для их устранения. Внедрение современного оборудования в клиническую практику детских офтальмологов позволило расширить границы традиционной диагностики. Микропериметрия — инновационное количественное неинвазивное диагностическое исследование, направленное на оценку функциональной способности сетчатки в строгой корреляции с морфологией. Наряду с оценкой световой чувствительности микропериметр позволяет измерять параметры фиксации, что служит надежным критерием ее устойчивости и косвенно отражает функциональную организацию центрального зрения. В связи с этим в литературном обзоре представлены результаты отечественных и зарубежных исследователей, которые использовали микропериметрическое тестирование как основной или дополнительный метод исследования при заболеваниях различной этиологии, таких как наследственные заболевания сетчатки, амблиопия, нистагм. Большинство авторов продемонстрирована высокая диагностическая значимость этого метода, возможность оценки светочувствительности сетчатки, выявление нарушений со стороны фиксации, таких как эксцентричность и нестабильность, даже у пациентов детского возраста. Также было показано использование микропериметрии в качестве нового метода лечения при данных заболеваниях. Зрительная реабилитация на основе обратной биологической связи, предусмотренной данным прибором, показала высокую эффективность при заболеваниях центральной области. Еще предстоит провести дополнительные исследования, чтобы определить будущие потенциальные возможности применения этой технологии, в частности в детской практике, а также развить потенциал микропериметрии как инструмента для зрительной реабилитации пациентов.

Ключевые слова: микропериметрия, болезнь Штаргарта, пигментный ретинит, амблиопия, нистагм, светочувствительность сетчатки, фиксация

Для цитирования: Хубиева Р.Р. Микропериметрия в детской практике. *Офтальмология*. 2021;18(4):807–814. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-807-814>

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

Конфликт интересов отсутствует



Microperimetry in Children's Practice

R.R. Khubieva

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):807–814

Child health is a global health priority. The program "Elimination of Elimenable Blindness in the World of Vision-2020" gives the fourth place to the problems of pediatric ophthalmopathy and creates targeted programs for their elimination. The introduction of modern equipment in the clinical practice of pediatric ophthalmologists has expanded the boundaries of traditional diagnostics. Microperimetry is an innovative, quantitative, non-invasive diagnostic study aimed at assessing the functional ability of the retina in strict correlation with morphology. Along with the assessment of light sensitivity, the device allows you to measure fixation parameters, which serves as a reliable criterion for its stability and indirectly reflects the functional organization of central vision. In this regard, the literature review presents the results of domestic and foreign researchers who used microperimetric testing as the main or additional research method for diseases of various etiologies, such as hereditary retinal diseases, amblyopia, and nystagmus. Most authors have demonstrated the high diagnostic significance of this method, the ability to assess photosensitivity of the retina, the detection of fixation disorders, such as eccentricity and instability, even in pediatric patients. The use of microperimetry as a new method of treatment for these diseases has also been shown. Visual rehabilitation based on biofeedback provided by this device has shown high efficiency in diseases of the central region. More research remains to be done to determine future potential applications of this technology, in particular in pediatric practice, and to develop the potential of microperimetry as a tool for the visual rehabilitation of patients.

Keywords: microperimetry, Stargardt disease, retinitis pigmentosa, amblyopia, nystagmus, retinal photosensitivity, fixation

For citation: Khubieva R.R. Microperimetry in Children's Practice. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):807–814. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-807-814>

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

There is no conflict of interests

Охрана здоровья детей относится к приоритетным задачам развития отечественного здравоохранения. Это одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем, включающая в себя предупреждение и лечение заболеваний глаз, профилактику слепоты и слабовидения, снижение уровня инвалидности вследствие заболеваний глаз. По данным ВОЗ, в мире около 1,5 млн слепых детей. Инвалиды по зрению с детства составляют 20,7 % от общего числа инвалидов по зрению в Российской Федерации [1–3]. Предупреждение развития заболевания, ранняя дифференциальная диагностика, возможность прогнозирования течения болезни, разработка критериев эффективности лечения — эти возможности стали доступнее в наше время благодаря появлению на рынке нового диагностического оборудования.

Микропериметрия — неинвазивный инновационный метод, сочетающий в себе одновременно морфологический и функциональный подход к обследованию пациента. Первым методом, позволившим получить у пациентов с любой остротой зрения и нарушением фиксации карту светочувствительности глазного дна, сопоставленную с анатомическими ориентирами, стала сканирующая лазерная офтальмоскопия (SLO) (Rodentstock, Германия). Данный прибор давал возможность следить за фиксацией взора, исследовать в реальном времени выбранную область сетчатки при помощи инфракрасного лазера и позволял вручную проецировать визуальные стимулы различных форм, размеров и интенсивности на выбранные области сетчатки. В конце исследования прибор генерировал карту чувствительности, выраженную в децибелах. Однако ряд существенных недостатков,

таких как высокая стоимость самого прибора и его обслуживания, невозможность проведения автоматизированного исследования и обследования тех же точек, что и при первичной диагностике, не позволили прибору прочно войти в клиническую практику офтальмологов [4, 5, 7].

Двадцать лет спустя, в начале 2000-х годов, в клинической практике стали использовать полностью автоматизированный микропериметр MP-1 (Nidek, Япония), позволяющий создавать карты светочувствительности путем наблюдения реальной картины глазного дна и обладающий возможностью контроля анатомического местоположения стимула. Полученные результаты отображались прибором как в виде числового значения светочувствительности, так и в виде различных схем. Программное обеспечение MP-1 содержало систему автоматического отслеживания движений глаз, которая постоянно корректирует местоположение стимула в соответствии с текущим изображением глазного дна. Интенсивность стимула может изменяться с шагом в 1 дБ в диапазоне до 20 дБ, размер стимула способен варьировать в соответствии со стандартными размерами стимула по Гольдману: от I до V. В конце любого микропериметрического теста полученные точки фиксации точно накладываются на цветную фотографию глазного дна, сделанную встроенной CCD-камерой. Программное обеспечение микропериметра автоматически анализирует стабильность фиксации в соответствии с двумя различными методиками: клинической классификацией, предложенной Fujii и соавт., и анализом площади эллипса двумерного контура, предложенным Crossland и соавт. [5, 6].

Р.Р. Хубиева

Первый метод измерения вычисляет процент точек фиксации, попадающих в круг 2° и 4° (P1 и P2 соответственно). Основное преимущество этого метода — клиническая классификация, в которой глаза с плотностью фиксации в P1 более 75 % классифицируются как имеющие стабильную фиксацию. Если плотность фиксации в P1 составляет менее 75 %, а в P2 — более 75 %, фиксация классифицируется как относительно нестабильная. Если процент точек в P1 и P2 составляют менее 75 %, фиксация описывается как нестабильная. Однако данная методика подверглась критике в литературе из-за произвольно выбранного расстояния, используемого для установления такого индекса стабильности.

Второй метод рассчитывает площадь и ориентацию эллипса (ВСЕА), охватывающего заданное количество точек фиксации. Соответственно, более низкие значения ВСЕА определяют лучшую стабильность фиксации. Преимущество данного метода состоит в том, что он основан на математической модели, используемой в статистике для описания движения переменных, однако данный способ не связан ни с какой клинической классификацией.

Другим инструментом является микропериметр SLO (MAIA, Centervue, Италия) с улучшенной визуализацией по сравнению со старым микропериметром SLO, более широким диапазоном чувствительности (0–36 дБ по сравнению с 0–20 дБ у MP-1), нормативной

возрастной базой данных и эффективным программным обеспечением. Однако у данного прибора не предусмотрена фундус-камера и нет возможности накладывать микропериметрические тесты на цветную фотографию глазного дна. Недавно появилась и более современная модель — микропериметр MP-3 (Nidek, Япония), которая отличается от MP-1 более широким диапазоном интенсивности стимулов (от 0 до 34 дБ). Помимо стандартных стимулов по Гольдману (I–V), возможна индивидуальная настройка, проведение исследования в фотопическом, скотопическом и мезопическом режиме. Функция Follow-up Examination позволяет при повторном исследовании распознавать уже обследованный участок, накладывать изображения, полученные при помощи ОКТ, на микропериметрические карты. Высокое качество исследования обеспечивается за счет 12-мегапиксельной камеры, что позволяет визуализировать мельчайшие детали пораженной сетчатки [7, 8]. На рисунках 1 и 2 показаны карты светочувствительности сетчатки и параметры фиксации, полученные при помощи микропериметра MP-3.

Сравнивать эффективность микропериметрии стоит с такими современными методиками статической компьютерной периметрии, как Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Германия) и Octopus (HAAG-Streit, США). Возможность использования микропериметрии у пациентов с низкой остротой зрения является безусловным

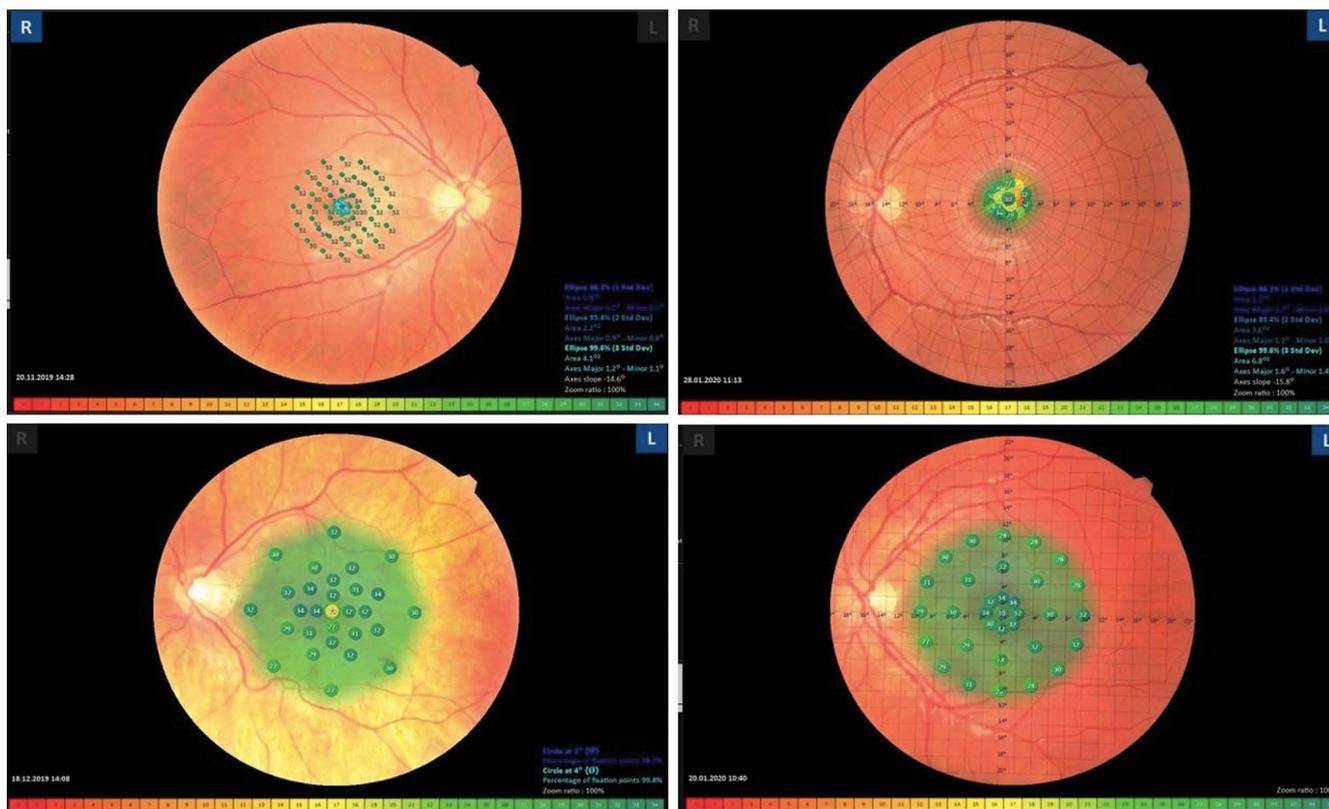


Рис. 1. Карты светочувствительности сетчатки, полученные при помощи микропериметра MP-3 (Nidek, Япония)

Fig. 1. Retinal photosensitivity maps obtained using MP-3 microperimeter (Nidek, Japan)

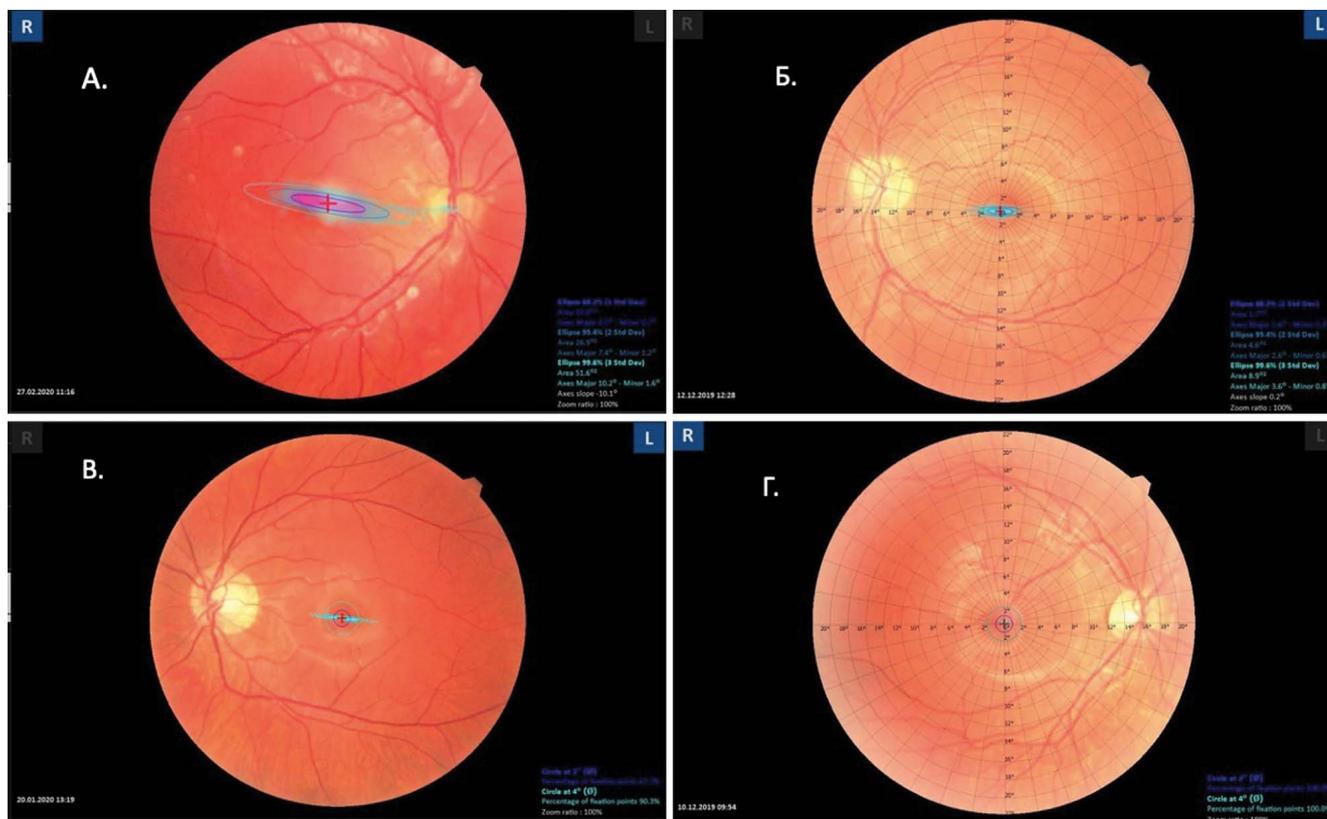


Рис. 2. Характеристика параметров фиксации при различных патологиях, полученных при помощи микропериметра МР-3 (Nidek, Япония). А — описание двумерного контура эллипсов, охватывающих 68, 95 и 99 % процентов точек фиксации у пациента с нистагмом; Б — описание двумерного контура эллипсов, охватывающих 68, 95 и 99 % процентов точек фиксации у пациента с нестабильной центральной фиксации при дисбинокулярной амблиопии; В — описание плотности фиксации в 2° и 4° (P1 и P2 соответственно), у пациента с нистагмом; Г — описание характеристик фиксации у ребенка без офтальмопатологии

Fig. 2. Characterization of fixation parameters for various pathologies obtained using MP-3 microperimeter (Nidek, Japan). A — description of the two-dimensional contour of ellipses, covering 67 %; 95 %; 99 % percent of fixation points in a patient with nystagmus; Б — a description of the two-dimensional contour of ellipses, covering 67 %; 95 %; 99 % percent of fixation points in a patient with unstable central fixation in case of dysbinocular amblyopia; В — description of fixation density at 2° and 4° (P1 and P2, respectively), in a patient with nystagmus; Г — description of the characteristics of fixation in a child without ophthalmopathy

преимуществом этого метода. К тому же традиционная периметрия не чувствительна к скотомам менее 5°, она не дает возможности точно оценить размер и интенсивность скотом и не позволяет охарактеризовать параметры фиксации, ее область и стабильность, что ограничивает ее применение у определенной группы пациентов. Humphrey и Octopus предоставляют также возможность исследования только по заранее определенному паттерну, в то время как в микропериметрах есть возможность вручную проецировать дополнительные стимулы, причем указанные вручную точки будут автоматически включены в повторное исследование [9].

Диагностическая ценность микропериметрии была продемонстрирована в большом количестве отечественных и зарубежных работ, а область применения можно разделить условно на терапевтическую и хирургическую. Фактически при любой макулопатии, требующей детальной оценки, микропериметрическое тестирование является одним из основных методов обследования. Множество работ было посвящено

успешному применению данного способа при возрастной макулярной дегенерации и различных ее формах как для оценки текущего состояния центральной области, так и для оценки эффективности проводимого лечения (терапевтического, лазерного или хирургического) [10–12]. Проводилось выявление функционального нарушения при разных степенях макулярного отека вследствие диабетической ретинопатии [13–15], оценка прогностического значения микропериметрических данных для результатов витреоретинальной хирургии [16], а также определение положения точки фиксации и стабильности последней, планирование зрительной реабилитации и оценка ее результатов [17–19]. В практике детских офтальмологов микропериметрия заняла не менее важную диагностическую нишу, хотя и сопряжена с определенными сложностями, обусловленными возрастными особенностями пациентов.

Наиболее часто встречающимися заболеваниями сетчатки в детском возрасте, приводящими к постепенному и неуклонному снижению зрения, являются

наследственные дистрофии сетчатки [20]. В настоящее время диагностика этой группы заболеваний главным образом основана на данных офтальмоскопии, флюоресцентной ангиографии (ФАГ), оптической когерентной томографии (ОКТ), компьютерной периметрии, электрофизиологических исследований, которые долгое время считались «золотым стандартом» в постановке диагноза заболевания [21]. В последнее время добавился ряд современных технологий функциональной и структурной диагностики, которые обеспечивают количественную и качественную оценку состояния сетчатки, в том числе микропериметрия.

Ряд авторов при помощи микропериметрии исследовал светочувствительность центральной области сетчатки и особенности фиксации у пациентов разных возрастных групп, в том числе и у детей с болезнью Штаргарта [22–25]. В заключение авторы подчеркнули, что снижение светочувствительности центральной области, обнаружение скотом является ценным дополнительным методом дифференциальной диагностики наследственных заболеваний сетчатки, необходимым перед проведением генной терапии. Кроме снижения порогов чувствительности была показана особенность фиксации у этих пациентов, ее эксцентричность и меньшая стабильность. Направленность смещения была чаще всего кверху от атрофически пораженного участка. Данную особенность смещения предпочтительного локуса фиксации связывали с более частой фокусировкой на близких объектах ниже плоскости первичного взгляда в повседневной жизни; это и приводит к постепенной стимуляции области над атрофичной сетчаткой. Авторы обратили особое внимание, что пациенты младшего возраста могут успешно пройти данное обследование.

R.W. Strauss и соавт. при определении чувствительности сетчатки продемонстрировали интересную корреляционную связь между остротой зрения и фовеолярной светочувствительностью: снижение чувствительности на 1 дБ было связано с ухудшением максимально корригированной остроты зрения на 0,59 балла по шкале ETDRS [26]. R.W. Strauss, X. Kong [27] провели самое большое на данный момент исследование пациентов с генетически подтвержденной болезнью Штаргарта (118 пациентов), используя скотопическое микропериметрическое тестирование. Задача состояла в том, чтобы оценить ежегодную скорость прогрессирования болезни с использованием макулярной чувствительности в условиях скотопического тестирования и сопоставить эти микропериметрические изменения с результатами в мезопических условиях. В результате авторы пришли к выводу, что средняя чувствительность в мезопических и скотопических условиях фактически не различалась (11,48 дБ против 11,25 дБ), что говорит о заинтересованности всех фоторецепторов. S. Muslubas и соавт. [28] исследовали параметры чувствительности сетчатки и характер фиксации у пациентов с пигментным ретинитом по сравнению с группой контроля при помощи

микропериметра МР-1. В результате спектр порогов чувствительности от почти нормальной сетчатки до полной хориоретинальной атрофии можно было наблюдать у пациентов с пигментным ретинитом без ассоциации с возрастом или продолжительностью существования симптомов. В отличие от других видов дегенерации центральной области большинство пациентов с пигментным ретинитом имели сохранную чувствительность фовеолярной области с центральной стабильной фиксацией.

Данный метод обследования можно использовать с целью отбора пациентов для проведения определенного вида лечения или для оценки его эффективности, что показано в работах K. Hue, J.K. Jolly и соавт., V.L. Lam и соавт. [29, 30]. Результаты испытаний генной терапии у пациентов с хориодермией показали стабильность параметров светочувствительности сетчатки после проведенного лечения, что является благоприятным прогностическим признаком.

В некоторых работах было показано использование микропериметра в сочетании с оптической когерентной томографией, что дает, безусловно, более ясную картину функционального и морфологического состояния сетчатки и их взаимосвязи на различных этапах развития заболевания. R. Battu, A. Khanna [31], исследуя светочувствительность сетчатки и ее морфологию при помощи микропериметрии и оптической когерентной томографии у пациентов с пигментным ретинитом, выявили высокую корреляционную связь между чувствительностью сетчатки и ее толщиной, но не обнаружили такой связи с сосудистой оболочкой. Авторы подчеркивают, что изменения в хориоиде, вероятно, являются вторичными по отношению к изменениям, которые происходят в слоях сетчатки, и, следовательно, толщина сосудистой оболочки может варьировать у пациентов с пигментным ретинитом.

J.K. Jolly, K. Hue [32] при исследовании морфофункциональных особенностей сетчатки у пациентов с пигментным ретинитом пришли к противоположному выводу. Было продемонстрировано снижение парафовеолярной чувствительности сетчатки, более выраженное с носовой стороны, чем с височной. Авторы предположили, что эта асимметрия дегенерации сетчатки по обе стороны от фовеа может быть связана с различиями в плотности сосудистой оболочки. По мнению авторов, высокая плотность сосудов хориоидеи в центральной зоне может оказывать защитное действие на фовеолярную область сетчатки при прогрессировании данной патологии.

В последние годы все больше возрастает интерес к использованию современного оборудования для диагностики снижения центрального зрения иного генеза, такого как амблиопия, являющаяся одной из наиболее распространенных причин предотвратимого нарушения зрения у детей и встречающаяся примерно у 2–5 % населения во всем мире [33]. Патогенетические механизмы амблиопии до конца не изучены, несмотря на данные многочисленных электрофизиологических

и психофизических исследований. Каждый вид имеет свои клинические и патологические особенности. Общим признаком для всех видов амблиопии является снижение главной зрительной функции — центрального зрения — разной степени выраженности [34]. В некоторых случаях диагностика амблиопии представляет определенные сложности, что говорит о необходимости углубленной оценки всех патогенетических звеньев, функциональных и структурных, для более полного понимания механизма развития данного заболевания.

Carpineto и соавт. [35] исследовали характер фиксации у пациентов с дисбинокулярной амблиопией и показали, что такие характеристики, как централизация и стабильность, были значительно снижены у данных пациентов. Помимо этого, грубость нарушений была связана с остротой зрения и проводимым лечением. E.E. Birch и соавт., E.G. Gonzalez [36, 37] продемонстрировали схожие результаты относительно параметров фиксации при амблиопии различного генеза, но не было найдено связи между проводимым лечением и полом пациентов. A. Dickmann и соавт. использовали микропериметрию совместно с оптической когерентной томографией. Авторы не обнаружили изменений в слое нервных волокон при данной патологии, однако выявили небольшие центральные бессимптомные скотомы.

V. Subramanian и соавт. [38] продемонстрировали неустойчивость фиксации при помощи микропериметрии у пациентов с дисбинокулярной амблиопией и подчеркнули наличие связи этих нарушений с величиной девиации. Однако есть исследования, показавшие иные результаты. P. Trabucchio и соавт. [39] исследовали светочувствительность макулярной области и параметры фиксации у пациентов с монокулярной амблиопией, однако никаких грубых нарушений со стороны характера фиксации обнаружено не было. Авторы обратили внимание на снижение порогов светочувствительности у данных пациентов до 15,4 дБ и сделали вывод, что именно это патогенетическое звено задействовано в механизме данного заболевания. Стоит отметить, что авторами не был указан вид и степень тяжести амблиопии, что играет важную роль в диагностике. Целью одного из последних исследований J. Zurevinsky и соавт. [40] стала диагностика светочувствительности центральной области, стабильности и локализации фиксации у пациентов с дисбинокулярной, анизометропической и смешанной амблиопией. Межгрупповые сравнения показали, что средняя чувствительность макулы, стабильность фиксации и расположение точки фиксации были значительно хуже у пациентов с дисбинокулярной и смешанной амблиопией по сравнению с анизометропической. В своих выводах авторы указывают, что косоглазие, по видимому, является худшим прогностическим фактором, чем анизометропия, с точки зрения характеристик фиксации и чувствительности.

Рядом отечественных офтальмологов был использован микропериметр MP-1 для оценки различных

патогенетических звеньев амблиопии. Т.П. Кашенко и соавт. [41] опубликовали результаты своих работ, в ходе которых было выявлено снижение стабильности параметров фиксации, коррелировавшее с остротой зрения пациентов. Также было показано снижение параметров светочувствительности сетчатки и их корреляционная связь с изменениями фиксации. Аналогичные результаты, касающиеся характера фиксации, указаны в работах Д.И. Кошелева [42].

Есть единичные исследования, посвященные диагностике параметров нистагма с использованием микропериметрии. Е.П. Тарутта и соавт. [43] описали изменения фиксации при данном заболевании и разработали новый способ объективной одновременной регистрации параметров оптического нистагма и чувствительности сетчатки, позволяющий проводить мониторинг больных, выбирать методы лечения и оценивать их эффективность. A. Molina и соавт. [44] использовали микропериметр для оценки светочувствительности сетчатки и характера фиксации у пациентов с нистагмом, были описаны нарушения плотности и амплитуды фиксации, снижение светочувствительности центральной области, корреляция этих параметров с остротой зрения пациентов. Но в результатах своей работы авторы указали, что программное обеспечение микропериметра нуждается в доработке для более точного анализа нистагмических движений.

Помимо диагностических возможностей прибора, следует отметить имеющуюся в микропериметре «терапевтическую» функцию: прибор позволяет не только исследовать чувствительность сетчатки и стабильность фиксации, но и производить стимуляцию определенного локуса, выбранного самим исследователем. После получения полной картины светочувствительности сетчатки и характеристик фиксации определяется предпочтительный локус сетчатки (PRL), используемый пациентом, и тренируемый локус сетчатки (TRL), определяющийся самими врачом как область с наилучшими показателями светочувствительности и возможно более стабильной фиксацией. Обратная биологическая связь с использованием акустических сигналов (MP-1 Nidek, Япония; MAIA, Centervue, Италия) и мерцательных стимулов (MP-3 Nidek, Япония) направляет взор пациента в область TRL и, используя церебральную пластичность и нейросенсорную адаптацию, помогает восстанавливать зрительные способности пациента. Данный вид лечения показал успешные результаты при заболеваниях центральной области или косвенном ее поражении, таких как болезнь Штаргарта, пигментный ретинит, возрастная макулярная дегенерация, глаукома. Улучшились такие показатели, как острота зрения, светочувствительность сетчатки, характер фиксации и скорость чтения [45–47].

Авторы вышеупомянутых исследований предположили, что данная зрительная реабилитация улучшает передачу стимулов между интратретинальными нейронами, облегчает передачу сигналов от нового

сформированного предпочтительного локуса сетчатки до фовеолярной области затылочной коры и тем самым повышает зрительные возможности у данной категории пациентов. Vingolo и соавт. [48] использовали этот протокол реабилитации впервые для лечения миопической макулопатии. Они провели пилотное исследование, в котором была проведена зрительная реабилитация при помощи микропериметра МР-1. Результаты показали значительное улучшение максимально корригированной остроты зрения, чувствительности сетчатки и плотности фиксации.

Известно использование способа формирования центральной зрительной фиксации у детей и взрослых с амблиопией при помощи локального засвета макулярной области на аппаратах микропериметр МР-1 при отклонении от точки фиксации до 6° и монобиноскоп МБС-02 при отклонении от точки фиксации более 6° [49]. В результате лечения зрительные характеристики пациентов улучшились, однако в данном способе не был использован принцип обратной биологической связи, мотивирующий пациента к удержанию правильного направления взора, и не учитывались параметры светочувствительности сетчатки. L. Toto, L. Di Antonio [50] провели зрительную реабилитацию у пациентки 7 лет с задним микрофтальмом, нистагмом и двусторонней относительной амблиопией и получили весьма обнадеживающие результаты: повысилась острота зрения,

светочувствительность, плотность и амплитуда фиксации, что дает возможность использовать данный метод лечения при таких грубых нарушениях зрительного анализатора, особенно у детей.

Выводы

Подводя итоги, можно сказать, что микропериметрия — методика, которая позволяет соотнести анатомические данные сетчатки и функциональные результаты, полноценно изучить параметры фиксации глаза. Следовательно, это важный инструмент для оценки и понимания причин функциональных нарушений при различной патологии. Кроме того, микропериметрия позволяет врачу понять, как пациент использует макулярную область, охарактеризовать схему фиксации и даже тренировать определенный локус для улучшения остроты зрения при грубой патологии, в частности, у детей. Есть много сообщений, демонстрирующих клиническое применение микропериметрии в исследовании сенсорных и моторных нарушений, таких как амблиопия или нистагм, дающих новые предположения о заинтересованности разных звеньев в патогенезе этих заболеваний. Еще предстоит провести дополнительные исследования, чтобы определить будущие потенциальные возможности применения этой технологии, в частности в детской практике, а также развить потенциал микропериметрии как инструмента для зрительной реабилитации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нероев В.В. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6):8–12. [Neroev V.V. Eye care management in Russian Federation. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2014;130(6):8–12 (In Russ.).]
2. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Профилактика слепоты и слабо зрения у детей с ретинопатией недоношенных. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(2):265–270. [Neroev V.V., Katargina L.A., Kogoleva L.V. The Prevention of Blindness and Visual Impairment in Children with Retinopathy of Prematurity. *Current Pediatrics = Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2015;14(2):265–270 (In Russ.).] DOI: 10.15690/vsp.v14i2.1296
3. Баранов А.А., Ильин Г.А. Актуальные проблемы сохранения и укрепления здоровья детей в Российской Федерации. *Российский педиатрический журнал*. 2011;4:7–12. [Baranov A.A., Ilyin G.A. Children's health preservation and promotion in the Russian Federation: Topical problems. *The Russian Journal of Pediatrics = Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2011;4:7–12 (In Russ.).]
4. Fujii G.Y., de Juan E., Sunness J.S., Humayum M.S., Pieramici D.J., Chang T.S. Patient selection for macular translocation surgery using the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*. 2002;109:1737–1744. DOI: 10.1016/S0161-6420(02)01120-X
5. Longhin E., Convento E., Pilotto E., Bonin G., Vujosevic S., Kotsafti O., Midena E. Static and dynamic retinal fixation stability in microperimetry. *Can J Ophthalmol*. 2013;48:375–380. DOI: 10.1016/j.cjco.2013.05.021
6. Castet E., Crossland M. Quantifying eye stability during a fixation task: a review of definitions and methods. *Seeing Perceiving*. 2012;25(5):449–469. DOI: 10.1163/187847611X620955
7. Новиков С.А., Нечипоренко П.А., Рыжова Д.В., Сельцова К.Н., Юрьева А.В., Мухлисова Н.Р. Специальные методы диагностики в офтальмологии: аккомодография, мезотест, микропериметрия. *Современная оптометрия*. 2016;10(100):15–24. [Novikov S.A., Nepochiporenko P.A., Ryzhova D.V., Seltsova K.N., Yuryeva A.V., Mukhlisova N.R. Specific diagnostic methods in ophthalmology: accomodography, mesotest, and microperimetry. *Modern optometry = Sovremennaya optometriya*. 2016;10(100):15–24 (In Russ.).]
8. Лисочкина А.Б., Нечипоренко П.А. Микропериметрия — преимущества метода и возможности практического применения. *Офтальмологические ведомости*. 2009;1:18–23. [Lisochkina A.B., Nepochiporenko P.A. Microperimetry — the advantages of the method and its practical capabilities. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie vedomosti*. 2009;1:18–23 (In Russ.).]
9. Wu Z., Ayton L.N., Luu C.D., Guymer R.H. Longitudinal Changes in Microperimetry and Low Luminance Visual Acuity in Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(4):442–448. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5963
10. Midena E., Pilotto E. Microperimetry in age: related macular degeneration. *Eye*. 2017;31:985–994. DOI: 10.1038/eye.2017.34
11. Parravano M.C., Oddone F., Tedeschi M., Chiaravallotti A., Perillo L., Boccassini B., Varano M. Retinal functional changes measured by microperimetry in neovascular age-related macular degeneration patients treated with ranibizumab. *Retina*. 2010;30:1017–1024. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181cfd3c6
12. Sulzbacher F., Roberts P., Munk M.R., Kaider A., Kroh M.E., Sacu S., Schmidt-Erucher U. Relationship of retinal morphology and retinal sensitivity in the treatment of neovascular age-related macular degeneration using aflibercept. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;56:1158–1167. DOI: 10.1167/iov.14-14298
13. Raman R., Nittala M.G., Gella L., Pal S.S., Sharma T. Retinal sensitivity over hard exudates in diabetic retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2015;10:160–164. DOI: 10.4103/2008-322X.163771
14. Okada K., Yamamoto S., Mizunoya S., Hoshino A., Arai M., Takatsuna Y. Correlation of retinal sensitivity measured with fundus-related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Eye (Lond)*. 2006;20:805–809. DOI: 10.1038/sj.eye.6702014
15. Vujosevic S., Pilotto E., Bottega E., Benetti E., Cavarzeran F., Midena E. Retinal fixation impairment in diabetic macular edema. *Retina*. 2008;28:1443–1450. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318183571e
16. Cappello E., Virgili G., Tollot L., Del Borrello M., Menchini U., Zemella M. Reading ability and retinal sensitivity after surgery for macular hole and macular pucker. *Retina*. 2009 Sep;29(8):1111–1118. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181a3b832
17. Giorgi, D., Contestabile M.T., Pacella E., Balacco Gabrieli C. An Instrument for Biofeedback Applied to Vision. *Psychophysiol Biofeedback*. 2005;30:389–395. DOI: 10.1007/s10484-005-8424-1
18. Midena E., Radin P.P., Pilotto E., Ghirlando A., Convento E., Varano M. Fixation pattern and macular sensitivity in eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. A microperimetry study. *Seminars in Ophthalmology*. 2004;19(1–2):55–61. DOI: 10.1080/08820530490882896
19. Mori F., Ishiko S., Kitaya N., Takamiya A., Sato E., Hikichi T., Yoshida A. Scotoma and fixation patterns using scanning laser ophthalmoscope microperimetry in patients with macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:897–902. DOI: 10.1016/S0002-9394(01)01216-8
20. Fujinami K., Sergouniotis P.I., Davidson A.E., Wright G., Chana R.K., Tsunoda K., Tsubota K., Egan C.A., Robson A.G., Moore A.T., Holder G.E., Michaelides M., Webster A.R. Clinical and molecular analysis of Stargardt disease with preserved foveal structure and function. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(3):487–501. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.05.003

21. Аветисов С.Э., Киселева Т.Н., Majumdar Z., Bonner R.F., Meyers S.M., Аветисов К.С., Будзинская М.В. Метод аутофлюоресценции глазного дна в ранней диагностике возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2009;125(6):37–42. [Avetisov S.E., Kiseleva T.N., Majumdar Z., Bonner R.F., Meyers S.M., Avetisov K.S., Budzinskaya M.V. Eye fundus autofluorescence technique in the early diagnosis of age-related macular degeneration. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2009;125(6):37–42 (In Russ.)].
22. Шеремет Н.Л., Ронзина И.А., Жоржолладе Н.В., Стрельников В.В. Взаимосвязь структурных и функциональных изменений сетчатки при болезни Штаргардта. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(3):42–48. [Sheremet N.L., Ronzina I.A., Zhorzholadze N.V., Strel'nikov V.V. Relationship between structural and functional changes in retina in Stargardt disease. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2016;132(3):42–48 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2016132342-48
23. Tanna P., Georgiou M., Aboshiha J., Strauss R.W., Kumaran N., Kalitzeos A., Weleber R.G., Michaelides M. Cross-Sectional and Longitudinal Assessment of Retinal Sensitivity in Patients With Childhood-Onset Stargardt Disease. *Translational Vision Science & Technology*. 2018;7:10. DOI: 10.1167/tvst.7.6.10
24. Mori F., Ishiko S., Kitaya N., Takamiya A., Sato E., Hikichi T., Yoshida A. Scotoma and fixation patterns using scanning laser ophthalmoscope microperimetry in patients with macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:897–902. DOI: 10.1016/S0002-9394(01)01216-8
25. Reinhard J., Messias A., Dietz K., Mackeben M., Lakmann R., Hendrik P.N., Alpfenstend-Sylla E., Bernhard H.F., Mathias W., Zrenner E., Trauzettel-Klosinski S. Quantifying fixation in patients with Stargardt disease. *Vis Res*. 2007;47:2076–2085. DOI: 10.1016/j.visres.2007.04.012
26. Strauss R.W., Ho A., Muñoz B., Cideciyan A.V., Sahel J.A., Sunness J.S., Birch D.G., Bernstein P.S., Michaelides M., Traboulsi E.I., Zrenner E., Sadda S., Ervin A.M., West S., Scholl H.P. The Natural History of the Progression of Atrophy Secondary to Stargardt Disease (ProgStar) Studies: design and Baseline Characteristics: ProgStar Report No. 1. *Ophthalmology*. 2016;123(4):817–828. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.12.009
27. Strauss R.W., Kong X., Bittencourt M.G., Ho A., Jha A., Schönbach E.M., Ahmed M.I., Muñoz B., Ervin A.M., Michaelides M., Birch D.G., Sahel J.A., Sunness J.S., Zrenner E., Bagheri S., Ip M.G., Sadda S., West S. Scotopic Microperimetric Assessment of Rod Function in Stargardt Disease (SMART) Study: design and Baseline Characteristics (Report No. 1). *Ophthalmic Res*. June 2018;1–8. DOI: 10.1159/000488711
28. Xue K., Jolly J.K., Barnard A.R., Rudenko A., Salvetti A.P., Patricio M.I., Edwards T.L., Groppe M., Orlans H.O., Tolmachova T., Black G.C., Webster A.R., Lotery A.J., Holder G.E., Downes S.M., Seabra M.C., MacLaren R.E. Beneficial effects on vision in patients undergoing retinal gene therapy for choroideremia. *Nat Med*. 2018; 24(10):1507–1512. DOI: 10.1038/s41591-018-0185-5
29. Lam B.L., Davis J.L., Gregori N.Z., MacLaren R.E., Girach A., Verriotto J.D., Rodriguez B., Rosa P.R., Zhang X., Feuer W.J. Choroideremia Gene Therapy Phase 2 Clinical Trial: 24-Month Results. *Am J Ophthalmol*. 2019;197(6):65–73. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.09.012.
30. Battu R., Khanna A., Hegde B. Correlation of structure and function of the macula in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)* 2015 Jul; 29(7): 895–901. DOI: 10.1038/eye.2015.61
31. Jolly J.K., Xue K., Edwards T.L., Groppe M., MacLaren R.E. Characterizing the Natural History of Visual Function in Choroideremia Using Microperimetry and Multimodal Retinal Imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Oct 1;58(12):5575–5583. DOI: 10.1167/iov.17-22486
32. Muslubas S., Karacorlu I., Hocaoglu S., Ersoz M., Giray M. Features of the macula and central visual field and fixation pattern with retinitis pigmentosa. *Retina* 2018;38:424–431. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001532
33. Wallace D.K., Repka M.X., Lee K.A., Michele M., Christiansen S.P., Morse C.L., Sprunger D.T. Amblyopia preferred practice pattern. *Ophthalmology*. 2018;125(12):105–112. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.10.008
34. Шамшинова А.М., Кащенко Т.П., Кампф П. Амблиопия: патогенез, дифференциальная диагностика и обоснование принципов лечения. Зрительные функции при амблиопии разного генеза. М.: Медицина. 2003. С. 447–459. [Shamshinova A.M., Kashchenko T.P., Kampf P. Amblyopia: pathogenesis, differential diagnosis and substantiation of treatment principles. Visual functions in amblyopia of various origins Moscow: *Medicina*. 2003. P. 447–459 (In Russ.)].
35. Carpineto P., Ciancaglini M., Nubile M. Fixation patterns evaluation by means of MP-1 microperimeter in microstrabismic children treated for unilateral amblyopia. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17:885–890. DOI: 10.1177/112067210701700603
36. Gonzalez E.G., Wong A.M., Niechwiej-Szwedo E., Tarita-Nistor L., Steinbach M.J. Eye position stability in amblyopia and in normal binocular vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:5386–5394. DOI: 10.1167/iov.12-9941
37. Birch E.E., Subramanian V. Fixation instability in anisometropic children with reduced stereopsis. *Ophthalmology and Strabismus*, San Antonio, Texas, 2012. P. 24–28. DOI: 10.1016/j.jaapos.2013.03.011
38. Subramanian V., Jost R.M., Birch E.E. A quantitative study of fixation stability in amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(3):1998–2003. DOI: 10.1167/iov.12-11054
39. Trabucco P., Mafri M., Salomone M., Valente S., Di Crescenzo Ch., Spadea L., Vingolo E.M. Microperimetric findings in children with amblyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55:794. [обновлено 26 апреля 2020; процитировано 27 апреля 2020]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2272314>
40. Jocelyn Zurevinsky. Eccentric Fixation and Inverse Occlusion: Renewing Our Interest?. *Journal of Binocular Vision and Ocular Motility*. 2019;69:136–140. DOI: 10.3109/08820538.2015.1123739
41. Кащенко М.А., Кащенко Т.П., Магарамова М.Д., Педанова Е.К., Голяховский С.Е. Влияние плеоптического лечения на отклонение точки фиксации от центра макулярной зоны у детей с амблиопией различной степени при исследовании методом микропериметрии. *Российская детская офтальмология*. 2019;2:22–24. [Kashchenko M.A., Kashchenko T.P., Magaramova M.D., Pedanova E.K., Golyakhovsky S.E. Influence of pleoptic treatment on the deviation of the fixation point from the center of the macular zone in children with amblyopia of varying degrees when studied by the method microperimetry. *The Russian Journal of Pediatrics = Rossijskaya detskaya oftalmologiya*. 2019;2:22–24 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2307-6658-2019-2-22-24
42. Кошелев Д.И. Зрительные вызванные потенциалы и движения глаза при фиксации как средства объективного мониторинга зрительных функций у детей с нарушением центрального зрения. *Практическая медицина*. 2019;7(1):127–133. [Koshelev D.I. Visual evoked potentials and eye movements during fixation as a means of objective monitoring of visual functions in children with central vision impairment. *Practical medicine = Prakticheskaya meditsina*. 2019;7(1):127–133 (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-127-133
43. Тарутта Е.П., Чернышева С.Г., Губкина Г.Л., Кантаржи Е.П., Апаев А.В., Киселева О.А. Новый способ диагностики и оценки эффективности лечения оптического нистагма с использованием микропериметрии. *Российская медико-атрическая офтальмология*. 2014;1:46–48. [Tarutta E.P., Chernysheva S.G., Gubkina G.L., Kantarzi E.P., Apaev A.V., Kiseleva O.A. A new way of diagnostic and treatment effectiveness evaluation of the optical nystagmus using microperimetry. *Russian pediatric ophthalmology = Rossijskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2014;1:46–48 (In Russ.)].
44. Molina-Martin A., Piñero D.P., Pérez-Cambrodi R.J. Fixation pattern analysis with microperimetry in nystagmus patients. *Can J Ophthalmol*. 2015;50(6):413–421. DOI: 10.1016/j.cjco.2015.07.012
45. Vingolo E.M., Cavarretta S., Domanico D., Parisi F., Malagola R. Microperimetric biofeedback in AMD patients. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2007;32(3–4):185–189. DOI: 10.1007/s10484-007-9038-6
46. Vingolo E.M., Salvatore S., Cavarretta S. Low-vision rehabilitation by means of MP-1 biofeedback examination in patients with different macular diseases: a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2009;34(2):127–133. DOI: 10.1007/s10484-009-9083-4
47. Nistor L.T., Gonzalez E.G., Markowitz S.N., Steinbach M.J. Plasticity of fixation in patients with central vision loss. *Vis Neurosci*. 2009;26(5–6):487–494. DOI: 10.1017/S0952523809990265
48. Vingolo E.M., Salvatore S., Domanico D., Spadea L., Nebbioso M. Visual rehabilitation in patients with myopic maculopathy: our experience. *Can J Ophthalmol*. 2013;48(5):438–442. DOI: 10.1016/j.cjco.2013.08.004
49. Патент РФ на изобретение 2702158 С1 13.03.2019. Кащенко М.А., Кащенко Т.П., Педанова Е.К., Магарамова М.Д. Способ формирования центральной зрительной фиксации у детей и взрослых с амблиопией с нецентральной фиксацией. [patent RU 2702158 C1 13.03.2019. Kashchenko M.A., Kashchenko T.P., Pedanova E.K., Magaramova M.D. Method for central visual fixation in children and adults with amblyopia with noncentral fixation]. Обновлено 26 апреля 2020; процитировано 27 апреля 2020. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41276584>
50. Toto L., Di Antonio L., Mastropasqua A., De Nicola C., Mastropasqua L. Rehabilitation with MP1 biofeedback training of a posterior microphthalmos case. *Can J Ophthalmol*. 2013;48(5):107–e111. DOI: 10.1016/j.cjco.2013.02.006

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Хубиева Регина Расуловна
аспирантка отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргоники
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-8383-0127>

ABOUT THE AUTHOR

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Khubieva Regina R.
postgraduate of the Pathology of Binocular Vision Refraction and Ophthalmoeconomics Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8383-0127>

Метод расчета длины циркулярной ленты при лечении отслойки сетчатки для создания оптимального вала вдавления склеры



В.Н. Казайкин



А.Ю. Клейменов



Е.М. Мурашова



В.Г. Чашчин

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):815-821

Цель: оптимизировать технику кругового вдавления склеры путем расчета длины циркулярной ленты в зависимости от длины переднезадней оси (ПЗО) и экваториального диаметра глазного яблока. (ЭДГ). **Материалы и методы.** Исследование включало 2 этапа. Первый этап — определение формулы расчета оптимальной длины пломбы у пациентов с разной длиной ПЗО глазного яблока. Были выделены три группы по ЗО здоровых глаз. Во всех группах производили измерение длины ПЗО глаза и ЭДГ методами А- и В-сканирования, после этого методами статистического анализа проводили математическую оценку зависимости ЭДГ от ПЗО, и была получена формула для расчета длины циркулярной ленты. Вторым этапом — клиническое применение полученной формулы при хирургии отслойки сетчатки методом кругового пломбирования (5 пациентов, 6 глаз). Срок диспансерного наблюдения 1–4 мес. **Результаты.** Результат 1-го этапа исследования — в 1-й и 2-й группе пациентов был получен высокий коэффициент корреляции между ПЗО и ЭДГ — 0,89 и 0,87 соответственно. На основе выявленного коэффициента корреляции с помощью регрессионного анализа было получено уравнение регрессии для расчета ЭДГ в зависимости от ПЗО. Далее была выведена формула для расчета длины циркулярной ленты: $L = 0,9\pi (8,05 + 0,66ПЗО)$, где L — длина циркулярной ленты, $\pi = 3,14$, ПЗО — длина переднезаднего отрезка. Расчет длины циркулярной ленты (L) для глаз с ПЗО > 27 мм производился по формуле: $L = 0,9\pi \times ЭДГ$, где ЭДГ — экваториальный диаметр глаза. Результаты 2-го этапа исследования — анатомическое прилегание сетчатки достигнуто во всех 6 случаях (100 %), высота вала вдавления составила от 1,44 до 1,6 мм ($1,5 \pm 0,02$), укорочение циркулярной ленты составило 10 % от исходного ЭДГ. Величина интраоперационно определенного ЭДГ совпала с данными измерения ЭДГ методами А- и В-сканирования на здоровых глазах. **Выводы.** Разработанная формула расчета длины циркулярной ленты высокоэффективна для глаз с ПЗО до 27 мм, поскольку обеспечивает оптимальную высоту вала вдавления 1,5 мм, проста в использовании, сокращает время операции и минимизирует риск послеоперационных осложнений. Для расчета длины циркулярной ленты в глазах >27 мм можно учитывать данные предоперационного измерения ЭДГ методом А-сканирования и использовать формулу $L = 0,9\pi \times ЭДГ$. Формулы просты в использовании и могут быть интегрированы в программное обеспечение.

Ключевые слова: отслойка сетчатки, круговое пломбирование, длина циркулярной ленты

Для цитирования: Казайкин В.Н., Клейменов А.Ю., Мурашова Е.М., Чашчин В.Г. Метод расчета длины циркулярной ленты при лечении отслойки сетчатки для создания оптимального вала вдавления склеры. *Офтальмология*. 2021;18(4):815-821. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-815-821>

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

Конфликт интересов отсутствует



A Method of Circular Scleral Buckle Length Calculation in Retinal Detachment Surgery

V.N. Kazaykin, A.Yu. Kleymenov, E.M. Murashova, G.V. Chashchin
 Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
 A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):815–821

Purpose. To develop a method of circular buckle length calculation for optimization of circular scleral buckling in retinal detachment surgery. **Methods.** At the first stage of the study a formula for calculation of optimal circular scleral buckle length for patients with various axial length (AL) of the eyeball was developed (90 eyes). These healthy eyes were divided into three groups, 30 eyes in each: group 1 — AL 19 to 23.5 mm, group 2 — AL 23.6 to 27 mm, group 3 — AL over 27 mm. In all the groups AL and equatorial diameter of the eyeball were measured with ultrasound A- and B- scanning (Tomey UD8000, Tomey AL 3000). Mathematic estimation of equatorial eyeball diameter dependence on AL was performed using correlation and regression analysis and the formula for optimal circular buckle length calculation was derived. At the second stage the derived formula was used in clinic during retinal detachment surgery in 15 eyes of 15 patients aged 28 to 44 years (37.6 ± 2.6) with subtotal retinal detachment occupying 2 to 3 quadrants. Follow-up period was 1 to 4 months (2.3 ± 0.5). For control, in all patient's intraoperative measurement of the eyeball circumference in equatorial zone was performed. **Results.** The first step of the study revealed high correlation coefficient (r) between AL and equatorial eyeball diameter in groups 1 and 2, 0.89 and 0.87, respectively. In group 3 correlation coefficient was 0.57 which shows moderate correlation between AL and equatorial eyeball diameter. Group 3 (AL > 27 mm) was not included in deriving the formula for circular buckle length calculation. Finally, regression equation was obtained and the following formula for circular buckle length calculation was derived: $L = 0.9\pi (8.05 + 0.66 AL)$, where L — circular buckle length, $\pi = 3.14$, AL — axial length of the eyeball. At the second stage of the study (eyes with AL less than 27 mm) anatomical attachment of the retina was achieved in all 15 cases (100%), elevation of the buckle was 1.44 to 1.6 mm (1.5 ± 0.02), circular buckle shortening made 10% of the initial eyeball diameter. Control measurement of eyeball diameter in equatorial zone coincided with calculated values, that is, equaled the data obtained from presented formula and from preoperative ultrasound measurement of equatorial eyeball diameter. **Conclusions.** The derived formula for circular buckle length calculation is highly effective for eyes with AL less than 27 mm: provides optimal height of impression roll (approximately 1.5 mm), reduces the risk of postoperative complications, it is simple in use and shortens the operation time. For calculation of circular buckle length for eyes with AL over 27 mm it is reasonable to use the data of preoperative ultrasound A-scan measurement of equatorial diameter of the eyeball.

Keywords: Retinal detachment, circular scleral buckle length, cerclage

For citation: Kazaykin V.N., Kleymenov A.Yu., Murashova E.M., Chashchin G.V. A Method of Circular Scleral Buckle Length Calculation in Retinal Detachment Surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):815–821. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-815-821>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Отслойка сетчатки — серьезное заболевание глаза, которое может приводить к полной потере зрения, требующей незамедлительного хирургического лечения [1–8]. Распространенность отслойки сетчатки, по данным литературы, составляет от 9 до 25 случаев на 100 тысяч населения [8, 9], доля инвалидности — от 2 до 9% случаев, при этом около 89% больных — молодые, трудоспособные пациенты [10–14].

Вариантом лечения неосложненной регматогенной отслойки является метод склерального пломбирования (круговое, локальное пломбирование или временное баллонирование), положительный анатомический результат при котором достигается до 97% случаев [15, 16]. Основной задачей склерального вдавления является приближение краев разрыва отслоенной нейросенсорной сетчатки к пигментному эпителию и ослабление витреоретинальных тракций [17, 18]. Если ретинальный разрыв блокирован должным образом, пигментный эпителий сетчатки, как насос, способствует резорбции субретинальной жидкости и постепенному прилеганию сетчатки.

История экстраокулярных методов лечения отслойки сетчатки начинается с 1903 г. На ранних этапах применялись весьма травматичные операции, например такие, как резекция склеры. Позднее появлялись более щадящие методики — в 1953 г. Custodis [19] предложил лечить отслойку путем блокирования разрыва сетчатки твердой поливиоловой пломбой. H. Weve был одним из первых, кто применил метод склерального пломбирования путем кругового и сегментарного пломбирования [20]. C.L. Scherpens в 1957 году предложил использовать круговое пломбирование с дренированием субретинальной жидкости [21, 22]. В 1965 году H. Lincoff заменил поливиоловые пломбы на силиконовые и предложил криопексию для формирования хориоретинальных спаек [23–26].

Метод склерального пломбирования остается актуальным до настоящего времени. По данным ведущих европейских изданий, на его долю приходится от 10 до 40% всех операций по поводу отслойки сетчатки (ОС). Пломбирование обеспечивает высокую эффективность (зачастую лучшую, чем витрэктомия) у молодых людей, особенно при отсутствии задней отслойки

В.Н. Казайкин, А.Ю. Клейменов, Е.М. Мурашова, В.Г. Чашчин

Контактная информация: Мурашова Екатерина Михайловна myrashova.e.m@icloud.com

стекловидного тела (СТ), у миопов, а также при ретинодиализе. Кроме того, склеральное пломбирование до сих пор используется как дополнительная процедура при выполнении витрэктомии с эндотампонадой, а также при нижней локализации ОС и травмах у молодых людей [27].

Преимуществом склерального пломбирования является то, что это — экстраокулярная хирургия, которая не провоцирует развитие катаракты, а прогрессирование пролиферативной ретинопатии (ПВР) при ней наблюдается не более чем в 2 % случаев, реоперация требуется в 7,3 % случаев (при витрэктомии — в 13,2–24,5 %).

К недостаткам склерального пломбирования относятся более длительный период реабилитации, ишемические нарушения переднего и заднего отрезка глаза, болевой синдром, повышение внутриглазного давления (ВГД) [28, 29]. Пломба изменяет форму глазного яблока, индуцирует мышечный дисбаланс, нарушает подвижность глазного яблока, вызывает изменения в рефракции, индуцирует астигматизм, диплопию, косоглазие [30–36]. Склеральное пломбирование требует значительно больше времени для освоения по сравнению с современной 3-портовой хирургией и, кроме того, требует более длительной и тщательной предоперационной подготовки.

Вышесказанное объясняет то обстоятельство, что многие хирурги неоправданно отказываются от этой весьма эффективной операции. Зачастую качество самой хирургии оказывается сниженным, например, из-за неточной локализации ретинальных разрывов или неправильного выбора длины циркулярной ленты: при чрезмерной длине ленты вал вдавления получается недостаточным для ослабления тракций, слишком короткая лента приводит к выраженной сосудистой ишемии и образованию ретинальных складок. Правильный выбор длины ленты в настоящее время при этом оказывается не самой простой задачей даже для опытных хирургов.

I. Kreissig в 2005 году в своих работах дала ряд рекомендаций, которые позволяют избежать этой проблемы: необходимо укорачивать циркулярную ленту не более чем на 10 % от окружности глазного яблока, поскольку этого достаточно для адекватного вала вдавления (примерно на 1 мм) при минимальной травме глаза. Для 10 % сдавления лента должна быть укорочена на 7 мм от длины окружности глазного яблока. Для миопических глаз с экваториальным диаметром 25 мм I. Kreissig предложила 1 мм дополнительного укорочения ленты на каждые 10 % вдавления [36].

Обоснование исследования. Исходя из вышесказанного, до настоящего времени очевидна актуальность выбора длины циркулярной ленты при хирургии отслойки сетчатки. Циркулярная лента должна обеспечивать достаточный по высоте вал вдавления без перетягивания глазного яблока — об этом много сказано и все об этом знают, но как на этом этапе операции просто и удобно достичь точности?

Цель настоящего исследования: оптимизировать технику кругового вдавления склеры путем расчета длины циркулярной ленты в зависимости от длины переднезадней оси и экваториального диаметра глазного яблока.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза» и включало в себя 2 этапа. Первый этап заключался в определении формулы расчета оптимальной длины пломбы у пациентов с разной длиной ПЗО глазного яблока (90 глаз). Были выделены три группы по 30 здоровых глаз: 1-я группа с ПЗО 19,0–23,5 мм, 2-я — с ПЗО 23,6–27,0 мм, 3-я — с ПЗО > 27 мм. Во всех группах производили измерение ПЗО и экваториального диаметра глаза (ЭДГ) методами А- и В-сканирования (А- и В-scan Tomey UD8000, биомертр Tomey AL 3000). Методами корреляционного и регрессионного статистического анализа была осуществлена математическая оценка зависимости ЭДГ от ПЗО и выведена формула для расчета оптимальной длины циркулярной ленты.

Второй этап включал клиническое применение полученной формулы у 5 пациентов (6 глаз) в возрасте от 28 до 44 лет ($37,6 \pm 2,7$ года). Площадь отслойки сетчатки составляла 2–3 сектора, ПВР В наблюдалась в 5 случаях, ПВР С1 — в 1 (с фиброзом в нижнем секторе). Срок диспансерного наблюдения составил от 1 до 4 месяцев ($2,3 \pm 0,5$ месяца). Пациентам было проведено стандартное обследование: измерение остроты зрения, величины ВГД, полей зрения, рефрактометрия, измерение длины ПЗО и экваториального диаметра глаза до и после операции. Для контрольной проверки предоперационного измерения ЭДГ и полученных формул у всех пациентов клинической группы при помощи мерсиленовой нити 5–0 и линейки во время операции выполняли измерение длины окружности глаза в проекции наложения ленты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты 1-го этапа исследования (табл. 1)

У пациентов 1-й и 2-й групп между ПЗО и ЭДГ был получен высокий коэффициент корреляции (R) — 0,89 и 0,87 соответственно, в 3-й группе — 0,57. В соответствии с этим в расчет основной формулы для определения длины циркулярной ленты вошли только глаза с ПЗО до 27 мм.

Расчет длины циркулярной ленты (L) для глаз с ПЗО до 27 мм:

С помощью регрессионного анализа для глаз с ПЗО до 27 мм было получено уравнение регрессии для расчета ЭДГ яблока в зависимости от его ПЗО: $\text{ЭДГ} = 8,05 + 0,66 \times \text{ПЗО}$.

Из полученного значения ЭДГ длина окружности глаза (ДО) равна:

Таблица 1. Коэффициент корреляции (R) в исследуемых группах**Table 1.** Correlation coefficient (R) in the study groups

	Длина ПЗО (мм) / APL	Длина ЭДГ (мм) / Equatorial eye diameter	R
1-я группа (30 глаз) / 1 group (30 eyes)	19,0–23,5 (22,0 ± 0,18)	19,57–23,55 (22,2 ± 0,26)	0,89
2-я группа (30 глаз) / 2 group (30 eyes)	23,5–27,0 (24,9 ± 0,2)	23,13–26,92 (24,83 ± 0,2)	0,87
3-я группа (30 глаз) / 3 group (30 eyes)	>27 (29,08 ± 0,4)	25,52–29,50 (27,1 ± 0,3)	0,57

$$ДО = 2\pi R.$$

В нашем случае $ДО = \pi \times ЭДГ$, то есть

$$ДО = \pi \times (8,05 + 0,66 \text{ ПЗО}).$$

По данным литературы, длина циркулярной линзы должна составлять: длина циркулярной линзы = длина окружности глаза – 10 %, конечная формула расчета длины циркулярной линзы:



Рис. 1. Пациент О. В-скан до операции: отслойка сетчатки, ЭДГ = 23,68 мм

Fig. 1. Patient O. B-scan before the surgery: retinal detachment, equatorial eyeball diameter = 23,68 mm

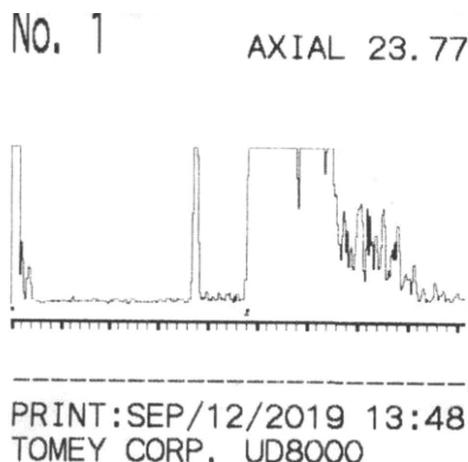


Рис. 2. А-скан: ЭДГ до операции 23,77 мм

Fig. 2. A-scan: Equatorial eyeball diameter before the surgery 23.77 mm

$$L = 0,9\pi \times (8,05 + 0,66 \text{ ПЗО}),$$

где L — длина циркулярной линзы, $\pi = 3,14$, ПЗО — длина переднезадней оси.

Расчет длины циркулярной линзы (L) для глаз с ПЗО > 27 мм производили по другой схеме — на основании предоперационного измерения ЭДГ методом А-сканирования, после которого полученное значение ЭДГ вносили в обычную геометрическую формулу:

$$L = 0,9\pi \times ЭДГ,$$

где ЭДГ — экваториальный диаметр глаза.

Измерение ЭДГ требует освоения дополнительных навыков, но не занимает много времени и становится рутинной процедурой.

Контрольная проверка длины окружности глаза в проекции наложения линзы во время операции не выявила статистически значимых отклонений от данных, полученных при измерении ЭДГ на предоперационном этапе исследования.

Результаты 2-го этапа исследования

Анатомическое прилегание сетчатки на 2-м этапе исследования было достигнуто во всех 6 случаях с улучшением зрительных функций. Высота вала вдавления составила от 1,4 до 1,6 мм. У всех пациентов отмечалось спокойное течение послеоперационного периода: ишемические нарушения переднего и заднего отрезка глаза не наблюдались, болевой синдром не проявился ни в одном случае.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациент О. обратился с жалобами на снижение зрения правого глаза в течение 2 недель.

VOD = 0,02 sph – 7,0 = 0,25 cyl – 1,0 ax 150° = 0,3
Pi = 6 мм рт. ст.

VOS = 0,02 sph – 8,0 = 0,5 cyl – 1,5 ax 20° = 0,65
Pi = 16 мм рт. ст.

Данные А- и В-сканирования: ЭДГ (В-скан) = 23,68 мм, ЭДГ (А-скан) = 23,77 мм, ПЗО (оптический биометр) = 24,48 мм (рис. 1 и 2).

Клинический диагноз: Субтотальная отслойка сетчатки правого глаза.

Исходя из полученных данных выполнен расчет длины циркулярной линзы: $L = 0,9\pi \times (8,05 + 0,66 \times 23,68) = 66,91$ мм. Во время операции пациенту была наложена круговая пломба длиной 67 мм. В первые сутки после операции на В-скане визуализировалось полное прилегание сетчатки, расстояние между вершинами вала вдавления составило 18,68 мм (рис. 3).

Через 1 месяц после операции:

$VOD = 0,02 \text{ sph} - 9,0 = 0,4 \text{ cyl} - 1,0 \text{ ax } 150^\circ = 0,6$
 $P_i = 13 \text{ мм рт. ст.}$

На В-скане визуализировалось полное прилегание сетчатки, расстояние между вершинами вала вдавления 20,43 мм (\emptyset перед операцией = 23,68 мм), соответственно, высота вала вдавления составила $h = (23,68 - 20,43) / 2 = 1,6 \text{ мм}$ (рис. 4).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациент Н. Жалобы на снижение зрения обоих глаз в течение 1 месяца.

$VOD = 0,04 \text{ sph} - 5,0 = 0,08 \text{ cyl} - 1,0 \text{ ax } 35 = 0,1$
 $P_i = 8 \text{ мм рт. ст.}$



Рис. 3. Пациент О. В-скан в 1-е сутки после операции: расстояние между вершинами вала вдавления 18,68 мм

Fig. 3. Patient O. B-scan first day after the surgery: distance between the peak's elevation of the buckle 18.68 mm



Рис. 4. Пациент О. В-скан через 1 месяц после операции: сетчатка прилежит, расстояние между вершинами вала вдавления 20,43 мм. Высота вала вдавления 1,6 мм

Fig. 4. Patient O. B-scan one month after the surgery: the retina is attached, distance between the peak's elevation of the buckle 20.43 mm, elevation of the buckle 1.6 mm

$VOS = 0,05 \text{ sph} - 3,0 = 0,15$

$P_i = 13 \text{ мм рт. ст.}$

ЭДГ (В-скан) = 24,03 мм, ЭДГ (А-скан) = 23,75 мм, ПЗО (оптический биометр) = 25,37 мм (рис. 5 и 6).

Клинический диагноз: Субтотальная отслойка сетчатки обоих глаз.

Длина циркулярной ленты составила:

$$L = 0,9\pi \times (8,05 + 0,66 \times 24,03) = 67,56 \text{ мм.}$$

Первые сутки после операции на В-скане визуализировалось полное прилегание сетчатки, расстояние между вершинами вала вдавления составило 21,35 мм (рис. 7).

Через 1 месяц после операции:

$VOD = 0,03 \text{ sph} - 5,0 = 0,2$ $P_i = 20 \text{ мм рт. ст.}$

На В-скане визуализировалось полное прилегание сетчатки, расстояние между вершинами вала вдавления 21,19 мм (\emptyset перед операцией = 24,03 мм), соответственно

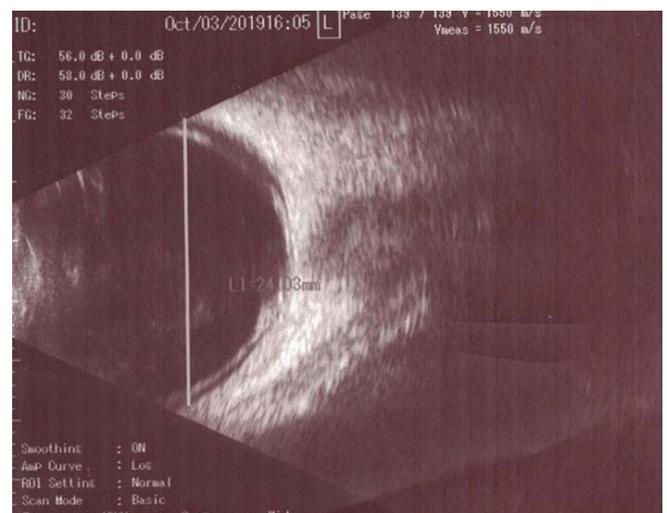


Рис. 5. Пациент Н. В-скан: ЭДГ до операции: отслойка сетчатки, ЭДГ = 24,03 мм

Fig. 5. Patient N. B-scan before the surgery: retinal detachment, equatorial eyeball diameter = 24.03 mm

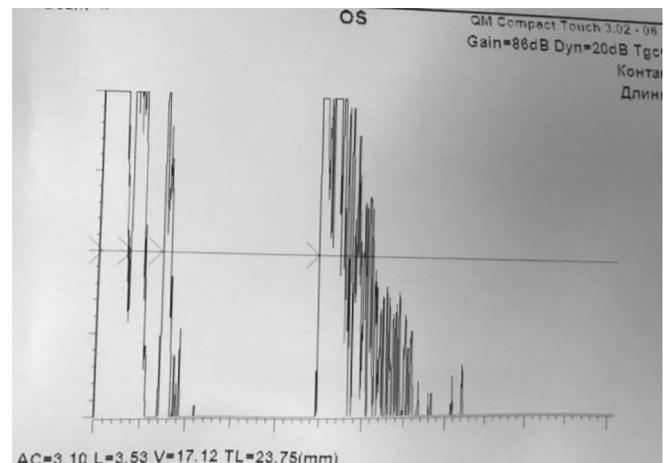


Рис. 6. А-скан: ЭДГ до операции = 23,75 мм

Fig. 6. A-scan: Equatorial eyeball diameter before surgery = 23.75 mm

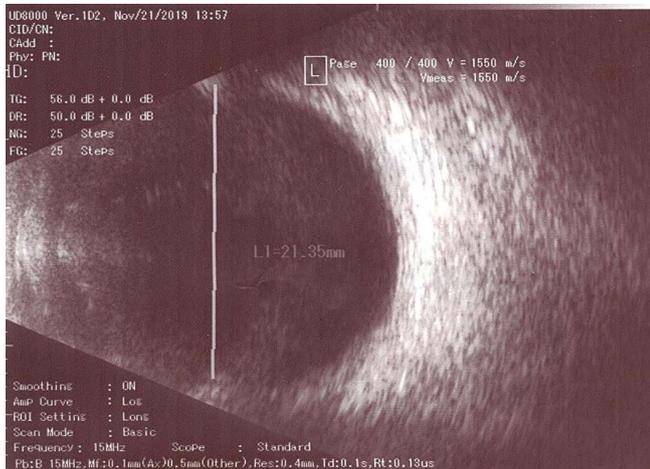


Рис. 7. Пациент Н. В-скан в 1-е сутки после операции: расстояние между вершинами вала вдавления 21,35 мм

Fig. 7. Patient N. B-scan first day after the surgery: distance between the peak's elevation of the buckle 21.35 mm

высота вала вдавления составила $h = (24,03 - 21,19) / 2 = 1,42$ мм (рис. 8).

По данным настоящего исследования при индивидуальном подборе длины циркулярной ленты в зависимости от ПЗО и ЭДГ высота оптимального вала вдавления составила в среднем 1,5 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработанная формула расчета длины циркулярной ленты $L = 0,9\pi \times (8,05 + 0,66 \times \text{ПЗО})$ высокоэффективна для глаз с ПЗО до 27 мм: обеспечивает оптимальную высоту вала вдавления (около 1,5 мм), проста в использовании, сокращает время операции и минимизирует риск послеоперационных осложнений.

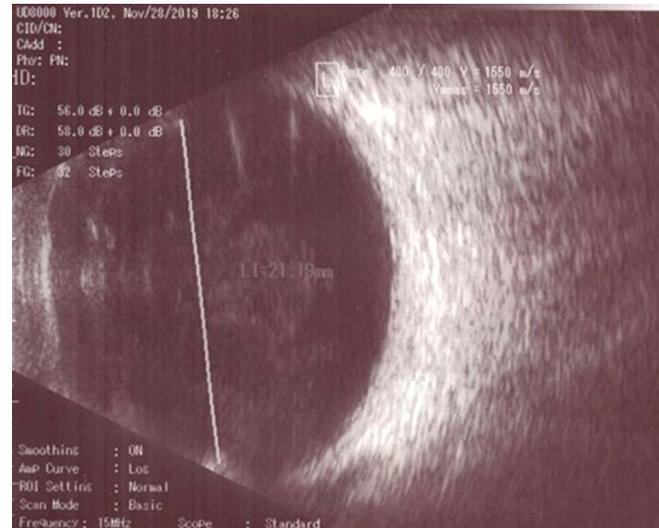


Рис. 8. Пациент Н. В-скан через 1 месяц после операции: сетчатка прилежит, ЭДГ = 21,19. Высота вала вдавления 1,42 мм

Fig. 8. Patient N. B-scan one month after the surgery: the retina is attached, distance between the peak's elevation of the buckle 21.19 mm, elevation of the buckle 1.42 mm

2. Для расчета длины циркулярной ленты в глазах > 27 мм следует учитывать данные предоперационного измерения ЭДГ методом А-сканирования и использовать геометрическую формулу $L = 0,9\pi \times \text{ЭДГ}$.

3. Обе формулы могут быть интегрированы в программное обеспечение.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Казайкин В.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование;
Клейменов А.Ю. — концепция и дизайн исследования, редактирование, написание текста;
Мурашова Е.М. — сбор и обработка материала, написание текста;
Чащин В.Г. — математический анализ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ciulla, T.A. Danis R.P., Harris A. Age-related macular degeneration: a review of experimental treatments. *Surv. Ophthalmol.* 1998;43:134–146. DOI: 10.1016/s0039-6257(98)00014-9
- D'Amico D.J. Medical progress — Diseases of the retina. *New Engl. J. Med.* 1994;331:95–106. DOI: 10.1056/NEJM199407143310207
- Li X. Incidence and epidemiological characteristics of rhegmatogenous retinal detachment in Beijing, China. *Ophthalmology.* 2003;110:2413–2417. DOI: 10.1016/s0161-6420(03)00867-4
- Анелава Д.И., Пивоваров Н.Н., Сафоян А.А. Первичная отслойка сетчатки. Тбилиси: Сабчота Сакартвело. 1986. С. 137–145. [Antelava D.I., Pivovarov N.N., Safoyan A.A. Primary retinal detachment. Tbilisi: Sabchota Sakartvelo. 1986. P. 137–145 (In Russ.).]
- Захаров В.Д. Витреоретинальная хирургия. М.: Медицина. 2003. 164 с. [Zakharov V.D. Vitreoretinal surgery. Moscow: Meditsina, 2003. 164 p. (In Russ.).]
- Захаров В.Д., Федоров С.Н., Бедило В.Я. Замещение стекловидного тела силиконовой жидкостью. Вестник офтальмологии. 1965;5:83–86. [Zakharov V.D., Fedorov S.N., Bedilo V.Ya. Replacement of the vitreous with silicone fluid. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 1965;5:83–86 (In Russ.).] DOI: 10.1007/s00417-010-1464-0
- Bartz-Schmidt U. New developments in retinal detachment surgery. *Ophthalmology.* 2008;105:27–36. DOI: 10.1007/s00347-00007-01662-00342
- Brinton D.A., Wilkinson C.P. Retinal detachment — Principles and practice. Oxford: University Press. Inc. 2009. P. 109–115.
- Аветисов С.Э. Офтальмология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. С. 17–26. [Avetisov S.E'. *Ophthalmology: National guidance.* Moscow: GE' OTAR-Media. 2008. P. 17–26 (In Russ.).]
- Волков В.В., Трояновский Р.Л. Новые аспекты патогенеза, лечения и профилактики отслойки сетчатки. Актуальные проблемы офтальмологии. М., 1981. С. 140–171. [Volkov V.V. Troyanovskiy R.L. New aspects of the pathogenesis, treatment and prevention of retinal detachment. *Actual problems of ophthalmology.* Moscow, 1981. P. 140–171 (In Russ.).]
- Степанов Ю.В., Петухов В.М. Современные проблемы отслойки сетчатки. Ерошевские чтения. Самара. 2007. С. 405–408. [Stepanov Yu.V., Petukhov V.M. Modern problems of retinal detachment. *Samara, 2007. P. 405–408 (In Russ.).]*
- Франчук А.А., Линник Л.А., Пухлик Е.С. Степень риска возникновения двусторонней отслойки сетчатки и роль лазерной коагуляции в ее профилактике. *Офтальмологический журнал.* 1981;2:67–70. [Franchuk A.A., Linnik L.A., Pukhlik E.S. The degree of risk of bilateral retinal detachment and the role of laser coagulation in its prevention. *Journal of ophthalmology = Oftal'mologicheskij zhurnal.* 1981;2:67–70 (In Russ.).]
- Федоров С.Н., Захаров В.Д., Андронов А.Г. Комплексная методика лечения свежих отслоек сетчатки с использованием экстрасклерального баллонирования, пневморетинотомии и витрэктомии. Актуальные вопросы офтальмологии. Алматы, 1994. С. 229–230. [Fedorov S.N., Zakharov V.D., Andronov A.G. A comprehensive method for the treatment of fresh retinal detachments using extrac scleral ballooning, pneumoretinotomy and vitrectomy. *Actual problems of ophthalmology.* Almaty, 1994. P. 229–230 (In Russ.).]
- Шишкин М.М. Современная хирургия отслойки сетчатки. М.: Издательство МВМУ, 1996. 38 с. [Shishkin M.M. *Modern surgery for retinal detachment.* Moscow: Izdatel'stvo MVMU, 1996. 38 p. (In Russ.).]
- La Heij E.C., Derhaag P.F., Hendrikse F. Results of scleral buckling operations in primary rhegmatogenous retinal detachment. *Doc. Ophthalmol.* 2000;100:1725. DOI: 10.1023/a:1001733602965

В.Н. Казайкин, А.Ю. Клейменов, Е.М. Мурашова, В.Г. Чащин

16. Саксонова Е.О. Профилактика отслойки сетчатки. Отслойка сетчатой оболочки. М., 1975. С. 38–55. [Saksonova E.O. Prevention of retinal detachment. Detachment of the retina. Moscow, 1975. P. 38–55 (In Russ.).]
17. Custodis E., Schepens C.L. Scleral buckling without excision with polyviol implant. *Arch. Ophthalmol.* 1960;62:175–182.
18. Weve H. Diathermy in Ophthalmic practice. *Trans. Ophthalmol. Soc. U.K.* 1950;59:53.
19. Guist G. Lindner. "Zeiss Carl". *Klin. Monatsbl. Augenheild.* 1929;84:120.
20. Lincoff H., Stopa M., Kreissig I., Madjarov B., Sarup V., Saxena S. Cutting the encircling band. *Retina.* 2006;26:650–654.
21. Lincoff H., Kreissig I., Bloch R. The cryosurgical adhesion. Part 2. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1970;74:98–107.
22. Schepens C.L., Okamura I.D., Brockhurst R.J. The scleral buckling procedures. II. Technical difficulties of primary operations. *Arch. Ophthalmol.* 1958;60:84–92.
23. Smiddy W.E., Loupe D.N., Michels R.G., Enger C., Glaser B.M., de Bustros S. Refractive changes after scleral buckling surgery. *Arch. Ophthalmol.* 1989;107:1469–1471. DOI: 10.1001/archoph.1989.01070020543036
24. Weissgold D.J., Millary R.H., Bochow T.A. Rescue of exposed scleral buckles with cadaveric pericardial patch grafts. *Ophthalmology.* 2001;108:753–758. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00659-x
25. Щукин А.Д. Современная экстрасклеральная хирургия в лечении ретрогенной отслойки сетчатки: оценка эффективности применения и функциональные результаты. *Офтальмологические ведомости.* 2019;12(4):23–28. [Shchukin A.D. Modern extrascleral surgery in the treatment of rhegmatogenous retinal detachment: evaluation of the effectiveness of application and functional results. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie vedomosti.* 2019;12(4):23–28 (In Russ.).] DOI: 10.17816/OV18780
26. Capo H., Argyrios C., Guyton D.L. Ipsilateral hypertropia after cataract surgery. *Ophthalmology.* 1996;103:721–730. DOI: 10.1016/s0161-6420(96)30623-4
27. Hammersley J., Covert D.J., Han D.P. Risk factors for scleral buckle removal: a matched, case-control study. Investigative. *Ophthalmology & Visual Science.* 2009;50:2063.
28. Burton T.C., Herron B.E., Ossoinig K.C. Axial length changes after retinal detachment surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 1977;83:59–62. DOI: 10.1016/0002-9394(77)90192-1
29. Burton T.C. Irregular astigmatism following episcleral buckling procedure with the use of silicone rubber sponges. *Arch. Ophthalmol.* 1979;90:447–448.
30. Rosenbaum A.L. Strabismus following retinal detachment surgery. *Am. Orthopt. J.* 2001;51:47–53. DOI: 10.3109/09273972.2013.851260
31. Schrader W.F., Hamburger G. Motility and binocular function after radial episcleral buckle. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 1995;207:224–231. DOI: 10.1055/s-2008-1035373
32. Kanski J.J., Elkington A.R. Diplopia after retinal detachment surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 1973; 67:345–348. DOI: 10.1016/0002-9394(73)90007-x
33. Farr A.K., Guyton D.L. Strabismus after retinal detachment surgery. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2000;11:207–210. DOI: 10.1097/00055735-200006000-00010
34. Seaber J.H., Buckley E.G. Strabismus after retinal detachment surgery: etiology, diagnosis, and treatment. *Semin. Ophthalmol.* 1995;10:61–73. DOI: 10.3109/08820539509059981
35. Spencer A.F., Newton C., Vernon S.A. Incidence of ocular motility problems following scleral buckling surgery. *Eye.* 1993;7:751–756.
36. Kreissig I. A practical guide to minimal surgery for retinal detachment. Volume 2. Stuttgart-New York: Thieme. 2000. 356 p.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

АО «Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Клейменов Андрей Юрьевич
врач-офтальмолог
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1848-1207>

АО «Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мурашова Екатерина Михайловна
врач-офтальмолог
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9018-4514>

АО «Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Чащин Геннадий Владимирович
кандидат биологических наук, инженер отдела координации и развития медицинской деятельности
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

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

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Kleymenov Andrey Yu.
Ophthalmosurgeon
A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1848-1207>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Murashova Ekaterina M.
Ophthalmologist
A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9018-4514>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Chashchin Gennady V.
PhD in biological sciences, engineer of coordination department
A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

Удовлетворенность пациента в зависимости от результатов имплантации ИОЛ

М.Е. Коновалов¹К.В. Бурдель¹М.Л. Зенина¹А.Б. Резникова¹М.М. Коновалова²

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 г. Москвы
2-й Боткинский проезд, 5, корп. 22, Москва, 125284, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):822–826

Цель: установить взаимосвязь между полученной послеоперационной остротой зрения, приростом остроты зрения в строках и субъективной удовлетворенностью пациентов результатами операции. **Пациенты и методы.** В исследование вошли 165 пациентов (186 глаз), которым была проведена операция фактоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ ($n = 170$) или рефракционная лентасэктомия с имплантацией ИОЛ ($n = 16$). Средний возраст исследуемых составил $70,23 \pm 10,14$ года. В группу вошли пациенты без сопутствующей системной или глазной патологии и без предшествующей глазной хирургии. В сроки не менее 1 месяца после операции пациентам было предложено заполнить анкету с целью выяснения субъективной удовлетворенности результатами лечения (шкала от 0 до 4 баллов). Результаты анкетирования сравнивали с послеоперационной МКОЗ и улучшением зрения (послеоперационная МКОЗ — дооперационная МКОЗ): дооперационная МКОЗ — Ме 0,4 (Q1–Q3: 0,1–0,68), послеоперационная МКОЗ — Ме 1,0 (Q1–Q3: 0,95–1,0), улучшение зрения — Ме 0,6 (Q1–Q3: 0,3–0,9) по таблице Снеллена. **Результаты.** Острота зрения в подгруппах удовлетворенности: 0 баллов — Ме 1,0 (Q1–Q3: 0,9–1,0) / $n = 5$ (2,7 %); 1 балл — 1 случай, послеоперационная МКОЗ 1,16 (0,5 %); 2 балла — Ме 0,95 (Q1–Q3: 0,84–1,0) / $n = 14$ (7,5 %); 3 балла — Ме 1,0 (Q1–Q3: 0,9–1,16) / $n = 57$ (30,6 %); 4 балла — Ме 1,0 (Q1–Q3: 0,96–1,0) / $n = 109$ (58,6 %). Послеоперационная МКОЗ и улучшение остроты зрения не имеют статистически значимых различий в разных группах удовлетворенности лечением ($p > 0,05$). Корреляционная связь между послеоперационной МКОЗ и удовлетворенностью статистически не значима ($p = 0,65$; $r_{xy} = 0,136$), как и между улучшением зрения и удовлетворенностью ($p = 0,55$; $r_{xy} = 0,141$). **Заключение.** Обнаружено отсутствие статистически значимой связи послеоперационной МКОЗ и улучшения зрения с субъективной удовлетворенностью пациента лечением. Выявление факторов, влияющих на субъективную оценку, требует более глубокого анализа. Практикующим офтальмологам следует помнить о важности диалога между врачом и пациентом на дооперационном этапе, информировании пациента о предполагаемых результатах операции и возможном варианте течения после операционного периода.

Ключевые слова: катаракта, фактоэмульсификация катаракты, рефракционная лентасэктомия, имплантация ИОЛ, удовлетворенность лечением, монофокальная ИОЛ, мультифокальная ИОЛ

Для цитирования: Коновалов М.Е., Бурдель К.В., Зенина М.Л., Резникова А.Б., Коновалова М.М. Удовлетворенность пациента в зависимости от результатов имплантации ИОЛ. *Офтальмология*. 2021; 18(4):822–826. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-822-826>

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

Конфликт интересов отсутствует

Patient Satisfaction Based on IOL Implantation Results

M.E. Konovalov¹, K.V. Burdel¹, M.L. Zenina¹, A.B. Reznikova¹, M.M. Konovalova²

¹ Konovalov Eye Center

Tverskaya-Yamskaya str., 56/6, Moscow, 125047, Russian Federation

² S. Botkin City Clinical Hospital

2nd Botkinskiy travel, 5/22, Moscow, 125284, Russian Federation



М.Е. Коновалов, К.В. Бурдель, М.Л. Зенина, А.Б. Резникова, М.М. Коновалова

Контактная информация: Бурдель Константин Владимирович konstantinburdel@gmail.com

Удовлетворенность пациента в зависимости от результатов имплантации ИОЛ

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):822–826**

Purpose: to found the relationship between the obtained postoperative visual acuity, the increase in visual acuity in the lines and the subjective satisfaction of patients with the results of the operation. **Material and methods.** The study included 165 patients (186 eyes) who received cataract phacoemulsification surgery with IOL implantation ($n = 170$) or refractive lensectomy with IOL implantation ($n = 16$). The average age of the subjects was 70.23 ± 10.14 years. The group included patients without concomitant systemic or ophthalmic pathology, without previous surgical interventions in the eye for any purpose. At least 1 month after the operation, patients filled out a questionnaire in order to find out the subjective satisfaction with the treatment (scale from 0 to 4 points). The results of the questionnaire were compared with postoperative BCVA, and increased vision (postoperative BCVA — preoperative BCVA). Preoperative BCVA — Me 0.4 (Q1–Q3: 0.1–0.68), postoperative BCVA — Me 1.0 (Q1–Q3: 0.95–1.0), increased vision — Me 0.6 (Q1–Q3: 0.3–0.9) according to Snellen's table. **Results.** Visual acuity in satisfaction subgroups: 0 points — Me 1.0 (Q1–Q3: 0.9–1.0) / $n = 5$ (2.7 %); 1 point — 1 case, postoperative BCVA 1.16 (0.5 %); 2 points — Me 0.95 (Q1–Q3: 0.84–1.0) / $n = 14$ (7.5 %); 3 points — Me 1.0 (Q1–Q3: 0.9–1.16) / $n = 57$ (30.6 %); 4 points — Me 1.0 (Q1–Q3: 0.96–1.0) / $n = 109$ (58.6 %). Postoperative BCVA and increased in visual acuity do not have statistically significant differences depending on satisfaction with treatment ($p > 0.05$). The correlation between postoperative BCVA and satisfaction is not statistically significant ($p = 0.65$; $r_{xy} = 0.136$), as well as between vision improvement and satisfaction ($p = 0.55$; $r_{xy} = 0.141$). **Conclusion.** There was a lack of a statistically significant relationship between postoperative BCVA and improved vision with subjective patient satisfaction with treatment. Identification of factors affecting subjective assessment requires a deeper analysis. Practicing ophthalmologists should remember the importance of the dialogue between the doctor and the patient at the preoperative stage, informing the patient about the expected results of the operation and the possible course after the operation period.

Keywords: cataract, cataract phacoemulsification, refractive lensectomy, IOL implantation, treatment satisfaction, monofocal IOL, multifocal IOL

For citation: Konovalov M.E., Burdel H.V., Zenina M.L., Reznikova A.B., Konovalova M.M. Patient Satisfaction Based on IOL Implantation Results. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):822–826. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-822-826>

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время операция фактоэмульсификации катаракты уже прочно вошла в клиническую практику офтальмохирургов. Требования, предъявляемые к качеству лечения, очень высоки. Актуальной является также рефракционная лenseктомия с имплантацией ИОЛ, преимущественно мультифокальной. Оценка послеоперационных результатов не сводится только лишь к определению остроты зрения и достижению рефракции цели. Уже давно в оценке результатов хирургического лечения важное место занимает субъективная удовлетворенность пациента качеством зрения [1–15]. Для этих целей, как правило, используются различные виды анкетирования, которые позволяют выявить субъективное мнение пациента о результатах проведенной операции.

ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования было установить взаимосвязь между полученной послеоперационной остротой зрения, приростом остроты зрения в строках и субъективной удовлетворенностью пациентов результатами операции в группе больных без сопутствующих глазных и системных заболеваний.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы проанализировали результаты лечения 165 пациентов (186 глаз), которым была проведена операция фактоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ ($n = 170$) или рефракционная лenseктомия с имплантацией ИОЛ ($n = 16$). Среди общего количества пациентов мужчины составили 26,6 % ($n = 44$), женщины 73,4 % ($n = 121$), средний возраст — $70,23 \pm 10,14$ (39–95) года. В данные группы были включены пациенты без сопутствующей

глазной и системной патологии, без каких-либо предшествующих офтальмологических оперативных вмешательств, с благоприятным течением послеоперационного периода, для исключения влияния данных факторов на конечный результат. Исследование проводилось в течение 8 месяцев.

Дооперационную и послеоперационную остроту зрения измеряли при помощи таблицы Снеллена. Для статистического анализа мы использовали дооперационную максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ). Стоит отметить, что в нашем центре при оценке МКОЗ мы не останавливаемся на отметке 1,0, а используем в нашей практике остроту зрения 1,2 или даже 1,5 по таблице Снеллена. В сроки не менее одного месяца после проведенного лечения проводили исследование послеоперационной МКОЗ. Кроме того, все пациенты после операции заполняли анонимные анкеты, содержащие вопросы о субъективной оценке пациентом своего зрения. Главным был вопрос: «Насколько Вы удовлетворены своим зрением?» Варианты ответа кодировались в порядковую балльную шкалу для возможности статистического анализа:

- невозможно определить — 0 баллов;
- сильно не удовлетворен — 1 балл;
- относительно не удовлетворен — 2 балла;
- относительно удовлетворен — 3 балла;
- удовлетворен — 4 балла.

Всем пациентам определяли параметр улучшения зрения, который вычисляли путем вычитания из послеоперационной дооперационной МКОЗ. Мы предполагали, что этот показатель может быть более наглядным при изучении связи субъективной удовлетворенности с результатами операции.

В ходе операции пациентам имплантировали интраокулярные линзы, которые мы разделили на следующие группы:

- 1) Alcon Acrisof IQ SN60WF, Alcon Acrisof IQ/Acrisert SN6CWS с асферической оптикой;
- 2) Alcon Acrisof SN60AT;
- 3) мультифокальные Alcon Acrisof Restor SN6AD1;
- 4) торические Alcon Acrisof IQ SN6ATx;
- 5) мультифокальные Alcon Acrisof IQ PanOptix TFNT00 и их торический вариант TFNTx0;
- 6) асферические Rayner C-flex Aspheric 970C.

Все статистические исследования проводились в программе IBM SPSS Statistics (Версия 23), принятый уровень достоверности $p < 0,05$. С помощью критерия Колмогорова — Смирнова обнаружено отсутствие нормального распределения во всех группах количественных переменных ($p < 0,05$). Характеристики исследуемых групп: дооперационная МКОЗ — Ме 0,4 (Q1–Q3: 0,1–0,68), послеоперационная МКОЗ — Ме 1,0 (Q1–Q3: 0,95–1,0), улучшение зрения — Ме 0,6 (Q1–Q3: 0,3–0,9). При помощи методов статистики мы определили остроту зрения в подгруппах с разной степенью удовлетворенности.

Связь между послеоперационной МКОЗ и степенью удовлетворенности определяли при помощи критерия Краскела — Уоллиса, так как распределение отличалось от нормального. Аналогичным способом определяли связь между улучшением зрения и степенью удовлетворенности.

Корреляционную связь между степенью удовлетворенности и послеоперационной МКОЗ или улучшением зрения выясняли при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена, тесноту связи — по шкале Чеддока.

При помощи критерия хи-квадрат Пирсона был определен уровень значимости различий распределения, исследуемых по степени удовлетворенности, в зависимости от типа имплантируемой ИОЛ. Была также определена структура имплантируемых ИОЛ в данной группе исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика распределения остроты зрения в зависимости от группы удовлетворенности представлена в таблице 1.

Во всех группах, за исключением группы «Сильно не удовлетворен», медиана была 1,0 или очень прибли-

жена к ней. Подавляющее большинство пациентов оценили результат лечения на максимальные 4 или 3 балла (в сумме 89,2 %). В группе «Относительно удовлетворен» Q3 = 1,16, что больше Q3 = 1,0 в группе «Удовлетворен». Пять пациентов не смогли определить степень удовлетворенности лечением. У пациента, оценившего послеоперационное зрение в 1 балл, дооперационная МКОЗ составляла 1,2, послеоперационная 1,16. Данному пациенту (возраст — 65 лет) была имплантирована мультифокальная ИОЛ Alcon Acrisof IQ PanOptix TFNT00 с рефракционной целью. Наше мнение по поводу этого случая будет изложено в разделе «Обсуждение».

При помощи критерия Краскела — Уоллиса установлено, что послеоперационная МКОЗ не имеет статистически значимых различий в зависимости от степени удовлетворенности ($p = 0,129$), так как $p > 0,05$, апостериорные сравнения не выполнялись. Аналогичная ситуация была при определении различий улучшения зрения в зависимости от степени удовлетворенности ($p = 0,195$).

При оценке корреляционной связи между послеоперационной МКОЗ и удовлетворенностью при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявлено, что связь статистически не значима ($p = 0,65$). Теснота связи по шкале Чеддока — слабая ($r_{xy} = 0,136$). Схожие результаты получены при выявлении корреляционной связи между улучшением зрения и удовлетворенностью ($p = 0,55$; $r_{xy} = 0,141$).

При оценке структуры исследуемых по степени удовлетворенности в зависимости от типа имплантируемой ИОЛ при помощи критерия хи-квадрат Пирсона установлен статистически достоверный уровень значимости распределения ($p = 0,006$). Однако мы предполагаем, что данный результат может быть ошибочным, так как из данных таблицы 2 следует, что среди имплантируемых ИОЛ превалирует Alcon Acrisof IQ (109 случаев), а количество таких линз, как Alcon Acrisof Restor (4 случая), Rayner C-flex Aspheric (5 случаев), достаточно мало. Количество случаев имплантации остальных моделей ИОЛ было меньше 30.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хорошая и, главное, схожая послеоперационная острота зрения была получена во всех группах удовлетворенности. Несмотря на это, случаи различной удовлетворенности были зарегистрированы в каждой из групп.

Таблица 1. Послеоперационная МКОЗ в группах удовлетворенности

Table 1. Postoperative BCVA in satisfaction groups

	Удовлетворенность послеоперационным зрением / Satisfaction with postoperative vision				
	Невозможно определить (0 баллов) / Impossible to identify (0 points)	Сильно не удовлетворен (1 балл) / Very much not satisfied (1 point)	Относительно не удовлетворен (2 балла) / Relatively unsatisfied (2 points)	Относительно удовлетворен (3 балла) / Relatively satisfied (3 points)	Удовлетворен (4 балла) / Satisfied (4 points)
Послеоперационная МКОЗ, таблица Снеллена / абсолютное количество случаев (%) / Postoperative BCVA, Snellen table / absolute number of cases (%)	Ме 1,0 (Q1–Q3: 0,9–1,0) / 5 случаев (2,7 %) / 5 cases (2.7 %)	1 случай, послеоперационная МКОЗ 1,16 (0,5 %) / 1 case, postoperative BCVA 1.16 (0.5 %)	Ме 0,95 (Q1–Q3: 0,84–1,0) / 14 случаев (7,5 %) / 14 cases (7.5 %)	Ме 1,0 (Q1–Q3: 0,9–1,16) / 57 случаев (30,6 %) / 57 cases (30.6 %)	Ме 1,0 (Q1–Q3: 0,96–1,0) / 109 случаев (58,6 %) / 109 cases (58.6 %)

Нам представляется, что основной причиной этого является психологический профиль пациента. Большинство пациентов оценило результат лечения как «относительно удовлетворен» и «удовлетворен». Возможно, часть пациентов, которая дала оценку в 3 балла, просто не «рисковала» оценить результат как максимальный, считая, что они уже «достаточно стары для хорошего зрения». Всем практикующим врачам известна категория пациентов, которые достаточно холодно, если не негативно, воспримут итог лечения, вне зависимости от его субъективных результатов. Психологическими аспектами, мы считаем, можно объяснить и ответ «невозможно определить» при высокой послеоперационной остроте зрения. Не все пациенты могут в дооперационном периоде понять, какое зрение ожидается в послеоперационном периоде и потребуются ли им в дальнейшем очки. Это еще раз подтверждает важность диалога между врачом и пациентом с достижением консенсуса еще на этапе планирования операции.

Единственному пациенту, который оценил лечение в 1 балл, была имплантирована мультифокальная ИОЛ Alcon Acrysof IQ PanOptix. Послеоперационные МКОЗ и НКОЗ были 1,16 по таблице Снеллена, острота зрения 0,8–0,9 на среднем расстоянии 0,8, авторефрактометрия на Торсон KR 8900 +0,25. Интра- и послеоперационный период протекали благоприятно. Известно, что в случае трифокальных ИОЛ требуется нейросенсорная адаптация и высока вероятность наличия Halo в послеоперационном периоде, что может снижать удовлетворенность пациента лечением [2, 4, 7–16]. Возможно, причиной неудовлетворенности в данном случае явились завышенные или неадекватные ожидания пациента, что также

подтверждает важность диалога пациент–врач на дооперационном этапе. В сомнительных случаях при операциях с рефракционной целью можем рекомендовать пробу с ношением мягкой мультифокальной контактной линзы, чтобы пациент мог представить, что ожидает его после операции.

Оценку «относительно не удовлетворен» дали пациенты с имплантируемыми линзами Alcon Acrysof IQ и Alcon Acrysof SN60AT. Абсолютные значения были равны (7 случаев), но в процентном соотношении от общего числа случаев ситуация была следующей: Alcon Acrysof SN60AT — 33,3 %, Alcon Acrysof IQ — 6,4 %. Такие цифры могут быть объяснены высоким качеством изображения асферической оптики, что косвенно подтверждают данные таблицы 2 (остальные модели ИОЛ имеют асферическую оптику и получили преимущественно, оценки в 3 и 4 балла). Естественно, в большинстве случаев лучше имплантировать линзу с асферической оптикой, но по экономическим соображениям не все пациенты могут себе это позволить.

Выводы В ходе исследования в наблюдаемой группе было обнаружено отсутствие достоверной связи между послеоперационной МКОЗ и улучшением зрения с субъективной удовлетворенностью пациента результатами лечения. Удовлетворенность пациента зависит от прочих факторов, определить которые будет целью нашего следующего более глубокого, сложного и многомерного анализа.

Рекомендация для практикующих врачей: для максимальной удовлетворенности пациента результатом операции необходим диалог между врачом и пациентом на этапе дооперационного обследования,

Таблица 2. Многопольная таблица сопряженности удовлетворенности послеоперационного зрения и имплантируемой ИОЛ

Table 2. Multi-field table of contingency of satisfaction with postoperative vision and implantable IOL

Модель имплантируемой ИОЛ / Implantable IOL Model		Удовлетворенность послеоперационным зрением / Satisfaction with postoperative vision					Всего / Total
		Невозможно определить (0 баллов) / Impossible to identify (0 points)	Сильно не удовлетворен (1 балл) / Very much not satisfied (1 point)	Относительно не удовлетворен (2 балла) / Relatively unsatisfied (2 points)	Относительно удовлетворен (3 балла) / Relatively satisfied (3 points)	Удовлетворен (4 балла) / Satisfied (4 points)	
1. Alcon Acrysof IQ	Количество / Number	3	0	7	31	68	109
	%	2,8 %	0,0 %	6,4 %	28,4 %	62,4 %	100,0 %
2. Alcon Acrysof SN60AT	Количество / Number	0	0	7	3	11	21
	%	0,0 %	0,0 %	33,3 %	14,3 %	52,4 %	100,0 %
3. Alcon Acrysof Restor	Количество / Number	0	0	0	2	2	4
	%	0,0 %	0,0 %	0,0 %	50,0 %	50,0 %	100,0 %
4. Alcon Acrysof IQ SN6ATx	Количество / Number	2	0	0	9	10	21
	%	9,5 %	0,0 %	0,0 %	42,9 %	47,6 %	100,0 %
5. Alcon Acrysof IQ PanOptix и PanOptix Toric	Количество / Number	0	1	0	10	15	26
	%	0,0 %	3,8 %	0,0 %	38,5 %	57,7 %	100,0 %
6. Rayner C-flex Aspheric	Количество / Number	0	0	0	2	3	5
	%	0,0 %	0,0 %	0,0 %	40,0 %	60,0 %	100,0 %
Всего	Количество / Number	5	1	14	57	109	186
	%	2,7 %	0,5 %	7,5 %	30,6 %	58,6 %	100,0 %

информирование пациента о прогнозе операции, послеоперационном результате, достижении определенной остроты и качества зрения. возможных негативных эффектах операции и способах их устранения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Коновалов М.Е. — научное редактирование, организация исследования;
Бурдель К.В. — написание текста, сбор данных, статистическая обработка, анализ полученных данных;
Зенина М.Л. — научное редактирование, организация исследования, анализ полученных данных;
Резникова А.Б. — научное редактирование;
Коновалова М.М. — написание текста, техническое редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бойко Э.В., Винницкий Д.А. Сравнение зрительных функций у пациентов после имплантации бифокальных, трифокальных и монофокальных интраокулярных линз. *Офтальмохирургия*. 2019;1:11–19. [Boiko E.V., Vinnitskiy D.A. Comparison of visual functions in cataract patients after implantation of bifocal, trifocal and monofocal intraocular lenses. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Ophthalmic Surgery*. 2019;1:11–19 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2019-1-11-19
2. 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., Cygankov A.Yu. Presbyopia-correcting surgical options. *Cataract and refractive surgery = Kataraktal'naya i refrakcionnaya hirurgiya*. 2016;16(2):4–14 (In Russ.)].
3. Keates R.H., Pearce J.L., Schneider R.T. Clinical results of the multifocal lens. *J Cataract Refract Surg*. 1987;13(5):557–560. DOI: 10.1016/s0886-3350(87)80114-1
4. 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. *Cataract and refractive surgery = Kataraktal'naya i refrakcionnaya hirurgiya*. 2015;15(1):43–48 (In Russ.)].
5. Marques E.F., Ferreira T.B. Comparison of visual outcomes of 2 diffractive trifocal intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(2):354–363. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.05.048
6. Blaylock J.F., Si Z., Vickers C. Visual and refractive status at different focal distances after implantation of the ReSTOR multifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(9):1464–1473. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.04.011
7. Gierek-Ciacura S., Cwalina L., Bednarski L., Mrukwa-Kominek E. A comparative clinical study of the visual results between three types of multifocal lenses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(1):133–140. DOI: 10.1007/s00417-009-1177-4
8. Tan N., Zheng D., Ye J. Comparison of visual performance after implantation of 3 types of intraocular lenses: accommodative, multifocal, and monofocal. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(5):693–698. DOI: 10.5301/ejo.5000425
9. Mencucci, R., Cennamo, M., Venturi, D., Vignapiano, R., Favuzza, E. Visual outcome, optical quality, and patient satisfaction with a new monofocal IOL, enhanced for intermediate vision: preliminary results. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2020;46(3):378–387. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000061
10. Mendicute J., Kapp A., Lévy 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. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2016;42(2):203–210. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.11.037
11. Liu Y., Gao Y., Liu R. Influence of angle kappa-customized implantation of rotationally asymmetric multifocal intraocular lens on visual quality and patient satisfaction [published online ahead of print, 2020 Jan 24]. *Acta Ophthalmol*. 2020;10:1111/aos.14356. DOI: 10.1111/aos.14356
12. Nuzzi R., Tridico F. Comparison of visual outcomes, spectacles dependence and patient satisfaction of multifocal and accommodative intraocular lenses: innovative perspectives for maximal refractive-oriented cataract surgery. *BMC ophthalmology*. 2017;17(1):12. DOI: 10.1186/s12886-017-0411-9
13. Hamdi I.M. Subjective Perception Of Trifocal IOL Performance, Including Toric Models. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1955–1961. DOI: 10.2147/OPTH.S223062
14. Akman A., Asena L., Ozturk C., Gür Güngör S. Evaluation of quality of life after implantation of a new trifocal intraocular lens. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2019;45(2):130–134. DOI: 10.1016/j.jcrs.2018.12.003
15. McNeely R.N., Pazo E., Millar Z. Threshold limit of postoperative astigmatism for patient satisfaction after refractive lens exchange and multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(8):1126–1134. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.05.007
16. Rosa A.M., Miranda Á.C., Patricio M.M., McAlinden C., Silva F.L., Castelo-Branco M., Murta J. N. Functional magnetic resonance imaging to assess neuroadaptation to multifocal intraocular lenses. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2017;43(10):1287–1296. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.07.031

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 г. Москвы
Коновалова Мария Михайловна
кандидат медицинских наук, врач
2-й Боткинский проезд, 5, корп. 22, Москва, 125284, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3597-2101>

ABOUT THE AUTHORS

Konovalev Eye Center
Konovalev Mikhail E.
MD, PhD, Professor, head doctor
Tverskaya-Yamskaya str., 3, 56/6, Moscow, 125047, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3954-6233>

Konovalev Eye Center
Burdel Konstantin V.
ophthalmologist
Tverskaya-Yamskaya str., 3, 56/6, Moscow, 125047, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4585-5339>

Konovalev Eye Center
Zenina Maria L.
PhD, deputy head doctor
Tverskaya-Yamskaya str., 3, 56/6, Moscow, 125047, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8705-9368>

Konovalev Eye Center
Reznikova Alexandra B.
ophthalmologist
Tverskaya-Yamskaya str., 3, 56/6, Moscow, 125047, Russian Federation

S. Botkin City Clinical Hospital
Konovaleva Maria M.
PhD, ophthalmologist
2nd Botkinskiy travel, Moscow, 125284, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3597-2101>

Оценка влияния имплантации внутрикапсульного кольца на положение интраокулярной линзы в отдаленном периоде после неосложненной факэмульсификации



А.Н. Куликов



Е.В. Даниленко



А.А. Дзилихов

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):827–832

Цель: оценить влияние имплантации внутрикапсульного кольца на положение интраокулярной линзы в отдаленном периоде после неосложненной факэмульсификации по данным разных приборов. **Пациенты и методы.** В исследование вошли 234 пациента (273 глаза) с диагнозом «начальная катаракта без слабости связочного аппарата хрусталика». На дооперационном этапе проведено стандартное обследование, оптическая биометрия и Шеймпflug-сканирование. Во всех случаях выполнена факэмульсификация с имплантацией ИОЛ, в 11 % (30 глаз) — дополненная внутрикапсульным кольцом (ВНК). Через 1, 3 и 6 месяцев после операции проводили авторефрактометрию, визометрию, биометрию, а также съемку переднего отрезка глазного яблока с помощью ОКТ и УБМ. **Результаты.** К 3-му месяцу выявлено смещение ИОЛ в сторону сетчатки по данным Lenstar и Pentacam малой амплитуды без сопутствующих изменений рефракции. В случаях имплантации ВНК глубина передней камеры была стабильной. По данным ОКТ угол наклона ИОЛ в меридиане 3–9 часов постепенно уменьшался, динамика значима с 3-го месяца ($p = 0,032$). В направлении 6–12 часов изменений положения линзы не выявлено. При имплантации ВНК положение ИОЛ достоверно не менялось. К концу наблюдения разницы между группами по степени наклона линзы в вертикальной и горизонтальной плоскости не было ($p > 0,05$). При наличии ВНК частота «прогиба» снижалась до 15,0 %, а при его отсутствии возрастала до 21,63 %. В каждом пятом случае деформации к 6-му месяцу после операции измерения не давали однозначного повода далее считать ее «прогибом». В 4,24 % случаев при отсутствии факта «прогиба» ИОЛ в первый месяц он возникал к концу первого полугодия. Среди описанных случаев изменения положения оптической части ИОЛ не было ни одного факта имплантации ВНК. **Заключение.** Колебания глубины передней камеры наблюдаются до 3-го месяца послеоперационного периода после неосложненной факэмульсификации. Угол наклона ИОЛ уменьшался значимо к 6-му месяцу в горизонтальном сечении. Имплантация внутрикапсульного кольца стабилизирует параметры передней камеры с 1-го месяца после операции, блокирует наклон оптической части ИОЛ и снижает частоту прогиба оптической части ИОЛ.

Ключевые слова: аксиальные смещения ИОЛ, ОКТ переднего отрезка, УБМ

Для цитирования: Куликов А.Н., Даниленко Е.В., Дзилихов А.А. Оценка влияния имплантации внутрикапсульного кольца на положение интраокулярной линзы в отдаленном периоде после неосложненной факэмульсификации. *Офтальмология*. 2021;18(4):827–832. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-827-832>

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

Конфликт интересов отсутствует



Assessment of the Capsular Tension Ring Implantation Effect on the IOL Position in the Long Term Period after Uncomplicated Phacoemulsification

A.N. Kulikov, E.V. Danilenko, A.A. Dzikikhov

Medical Military Academy named after S.M. Kirov
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):827–832

Purpose: To assess the capsular tension ring implantation effect on the IOL position according to different devices in the long term period after uncomplicated phacoemulsification. **Patients and methods.** The study enrolled 234 patients (273 eyes) with cataract without zonular weakness. A standard examination, optical biometry and Sheimpflug imaging were performed preoperatively. In all cases phacoemulsification with IOL implantation, supported by CTR in 11 % of cases (30 eyes) was performed in 1, 3, and 6 months after surgery autorefractometry, visual acuity, biometry, OCT of anterior segment and ultrasound biomicroscopy were provided. **Results.** By the 3rd month a small shift of IOL towards the retina was revealed without any refraction changes. In cases with CTR implantation the anterior chamber depth was stable. According to OCT data the angle of IOL tilt in the horizontal meridian gradually decreased, the dynamics was significant from 3 months ($p = 0.032$). There were no changes in the vertical direction. After CTR implantation IOL position did not significantly change. There was no difference between the groups ($p > 0.05$) by 6 month. The phenomenon of IOL "deflection" according to OCT data was observed in 20.87 % of cases was in 1 month after operation. In the presence of CTR its frequency decreased to 15.00 %, and in the absence, it increased to 21.63 %. In every fifth case of deformation the measurements did not give us a definite reason to further consider it a "deflection" by 6 months after the operation. In 4.24 % of cases fact of IOL "deflection" was absent at the first month but appeared by the 6 month. There was not any case of CTR implantation among described cases of IOL position change. **Conclusion.** Fluctuation of anterior chamber depth is observed up to 3 months after uncomplicated phacoemulsification. Changes in IOL tilt angle occur throughout the observation period with a significant decrease in the horizontal plane by 6 month. Implantation of the CTR should stabilize anterior chamber depth, block the IOL tilt and also reduce the percentage of IOL deflection cases in the defined group.

Keywords: Axial IOL shift, OCT of the anterior eye segment, UBM

For citation: Kulikov A.N., Danilenko E.V., Dzikikhov A.A. Assessment of the Capsular Tension Ring Implantation Effect on the IOL Position in the Long Term Period after Uncomplicated Phacoemulsification. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):827–832. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-827-832>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Изменение положения оптической части ИОЛ в задней камере [1–5], ее децентрация и наклон [6] могут приводить к ошибкам послеоперационной рефракции и снижению качества зрения за счет наличия индуцированных аберраций высшего порядка [7–10]. При увеличении силы линзы проявления оптических эффектов смещения линейно возрастают [6]. Сроки стабилизации положения искусственного хрусталика в отдаленном периоде после имплантации, изменение его положения при прогрессирующем фиброзировании капсульного мешка также до конца не изучены, в то время как эффективная позиция линзы в настоящее время заняла основное место среди погрешностей расчета силы ИОЛ [5, 11, 12]. Это делает учет подобных явлений особенно важным при выборе конфигурации имплантируемой линзы [8], рассмотрении вопроса о постановке мультифокальных и торических линз [13], а также для принятия решения об использовании дополнительных внутрикапсульных устройств [14, 15]. Выделение биометрических параметров, предполагающих более частые изменения в положении искусственного хрусталика, в том числе с помощью нескольких методов измерения [16], также

может оказаться полезным при прогнозировании возможных рефракционных сдвигов [17].

Цель работы: оценить влияние имплантации внутрикапсульного кольца на положение интраокулярной линзы в отдаленном периоде после неосложненной факоэмульсификации по данным разных приборов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 234 пациента (273 глаза), проходивших лечение в клинике офтальмологии ВМедА им. С.М. Кирова в период с сентября 2016 по октябрь 2019 года с диагнозом «начальная катаракта без признаков слабости связочного аппарата хрусталика». Выборка состоит из 106 мужчин и 128 женщин, средний возраст которых составил $71,99 \pm 9,40$ года (от 21 до 90 лет).

Всем пациентам на дооперационном этапе проведено стандартное офтальмологическое обследование, биометрия с помощью приборов IOLMaster 500 (Carl Zeiss Meditec, Германия), Lenstar LS 900 (Haag-Streit, Швейцария), кератотопография Pentacam (Oculus, Германия). Описание биометрических параметров пациентов приведено в таблице.

Во всех случаях выполнена факоэмульсификация с внутрикапсульной имплантацией ИОЛ платформы

А.Н. Куликов, Е.В. Даниленко, А.А. Дзикихов

Таблица. Анатомические характеристики глаз по данным нескольких приборов для биометрии**Table.** Anatomical characteristics of the eyes according to several biometry devices

Параметр / Parameter	IOL Master	Lenstar LS 900	Pentacam HR
Сила имплантированной ИОЛ, дптр / IOL power, D	20,87 ± 4,34 (8,0–35,0)		
Аксиальная длина, мм / Axial length, mm	23,96 ± 1,71 (20,03–2,63)	23,95 ± 1,72 (19,91–29,72)	
Сила роговицы в пологом меридиане, дптр / Corneal power at the flat meridian, D	43,37 ± 1,65 (39,34–48,91)	43,37 ± 1,68 (38,99–48,80)	43,19 ± 1,66 (39,1–48,4)
Сила роговицы в крутом меридиане, дптр / Corneal power at the steep meridian, D	44,37 ± 1,73 (39,57–49,49)	44,37 ± 1,77 (39,68–49,56)	44,12 ± 1,73 (39,4–48,7)
Глубина передней камеры, мм / Anterior chamber depth, mm	3,20 ± 0,43 (2,05–4,32)	3,18 ± 0,40 (2,10–4,36)	3,22 ± 0,45 (1,72–4,36)
Толщина нативного хрусталика, мм / Lens thickness, mm		4,42 ± 0,40 (2,98–5,61)	
Диаметр роговичного сегмента, мм / White-to-white distance, mm	12,05 ± 0,40 (10,90–13,10)	11,99 ± 0,49 (9,38–13,40)	

AcrySof® (Alcon, США) через роговичный тоннельный разрез 2,2–2,4 мм. В 11 % случаев (30 глаз) проведена имплантация внутрикапсульного кольца (ВКК) диаметром 12 мм («Репер-НН», Россия). Хирургическое вмешательство и послеоперационный период прошли без осложнений.

Через 1, 3 и 6 месяцев после операции всем пациентам проводили авторефрактометрию с использованием прибора Tonoref-II (Nidek, Япония), визометрию с помощью проектора знаков Nidek CP-690 (Nidek, Япония). Для выявления аксиальных смещений использовали биометрию, а также съемку переднего отрезка глазного яблока с помощью оптического когерентного томографа Topcon 3D OCT-2000 (Topcon, Япония). Для визуализации структур иридохрусталикового комплекса использовали ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) с помощью Accutome UBM Plus (Accutome, США).

Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США), уровень значимости принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ аксиальных смещений можно проводить по изменению нескольких параметров. Прежде всего это глубина передней камеры псевдофакичного глаза, изменения которой могут быть наиболее значимы для колебаний послеоперационной рефракции. Из трех использованных биометров динамику положения ИОЛ в задней камере глаза показали только два. По данным Lenstar LS 900, в общей выборке наблюдалось смещение ИОЛ по направлению к сетчатке малой амплитуды ($0,01 \pm 0,09$ мм, $p = 0,021$) только в промежуток с 1-го по 3-й месяц наблюдения. Сходное увеличение глубины передней камеры в тот же период, сопровождавшееся значимым приростом ее объема, зафиксировано при биометрии Pentacam ($0,07 \pm 0,37$ мм, $p = 0,001$ и $3,47 \pm 25,25$ мм², $p = 0,023$ соответственно).

При рассмотрении отдельно случаев, при которых в ходе вмешательства было имплантировано капсульное кольцо, отмечалось статистически достоверное стабильное состояние этих показателей по данным обоих приборов ($p > 0,05$). В остальной выборке динамика изменений сохранялась прежней в период с 1-го по 3-й месяц и далее

стабилизировалась. При анализе показателей как субъективной, так и объективной рефракции однозначных данных о рефракционных сдвигах, сопутствовавших изменению положения ИОЛ, не выявлено. Возможно, малая амплитуда смещений не приводит к заметным изменениям показателей рефракции.

Кроме изменения параметров передней камеры в послеоперационном периоде можно зафиксировать такие смещения, как наклон оптической части ИОЛ. Для количественной оценки этого параметра выбраны анатомические ориентиры: диаметр зрачка, расстояния от краев зрачка до передней поверхности оптической части ИОЛ по данным ОКТ переднего сегмента в направлении 3–9 и 6–12 часов условного циферблата (рис. 1).

Анализ угла наклона линзы в горизонтальной и вертикальной плоскостях также проведен в группах. При рассмотрении случаев без имплантации капсульного кольца значения углов наклона оптической части линзы в горизонтальной плоскости относительно плоскости зрачка составили $0,64 \pm 0,51^\circ$ (от 0 до $3,19^\circ$, медиана $0,52^\circ$), $0,61 \pm 0,52^\circ$ (от 0 до $2,98^\circ$, медиана $0,46^\circ$) и $0,54 \pm 0,40^\circ$ (от 0 до $2,36^\circ$, медиана $0,48^\circ$) в 1, 3 и 6-й месяц послеоперационного периода. В направлении 6–12 часов угол наклона составил $0,58 \pm 0,47^\circ$ (от 0 до $2,16^\circ$, медиана $0,47^\circ$), $0,55 \pm 0,46^\circ$ (от 0 до $2,32^\circ$, медиана $0,41^\circ$) и $0,58 \pm 0,46^\circ$ (от 0 до $2,52^\circ$, медиана $0,49^\circ$) соответственно. Изменение положения ИОЛ относительно плоскости зрачка происходит на протяжении всего периода наблюдения с закономерным уменьшением угла наклона в горизонтальной плоскости к 6-му месяцу ($p = 0,008$), наиболее достоверным этот процесс становится во второй период наблюдения ($p = 0,032$). В направлении 6–12 часов угол наклона оставался стабильным в течение полугода (рис. 2).

В случае имплантации ВКК наблюдалась иная картина. На протяжении всего периода наблюдения положение ИОЛ менялось недостоверно как в горизонтальной, так и в вертикальной плоскостях (рис. 3). Абсолютные значения составили в направлении 3–9 часов: $0,60 \pm 0,52^\circ$ (от $0,04$ до $1,85^\circ$, медиана $0,47^\circ$), $0,72 \pm 0,58^\circ$ (от 0 до $2,03^\circ$, медиана $0,69^\circ$) и $0,57 \pm 0,49^\circ$ (от 0 до $2,17^\circ$, медиана $0,43^\circ$) в 1, 3 и 6-й месяц послеоперационного периода, а в направлении 6–12 часов угол наклона составил $0,62 \pm 0,63^\circ$

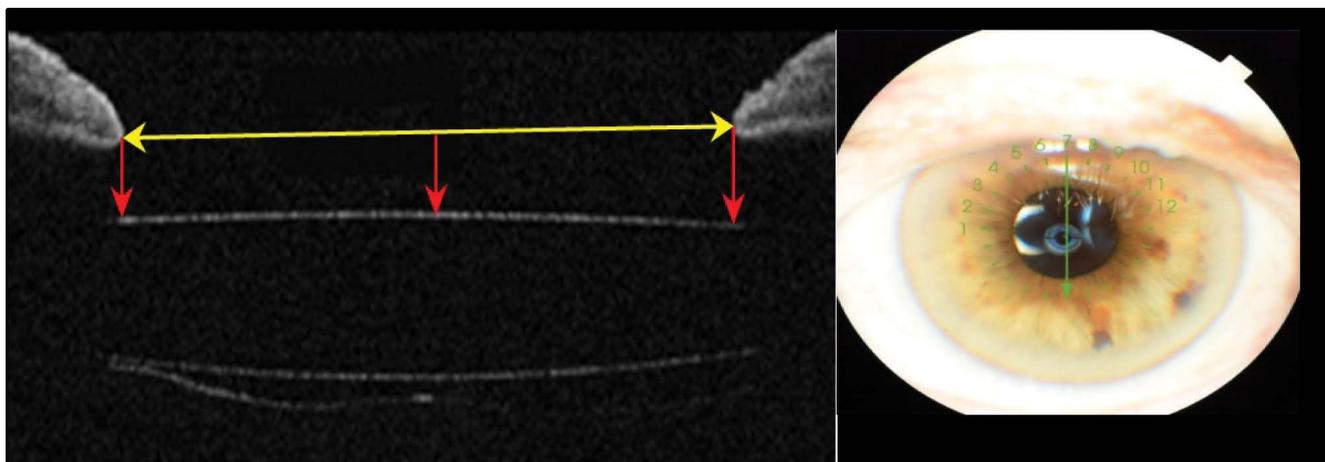


Рис. 1. ОКТ переднего сегмента для измерения расстояний: диаметр зрачка, расстояния от его краев до передней поверхности ИОЛ

Fig. 1. Measurement of the distances in the anterior eye segment with OCT: pupil diameter, distances from the iris edges to the anterior IOL surface

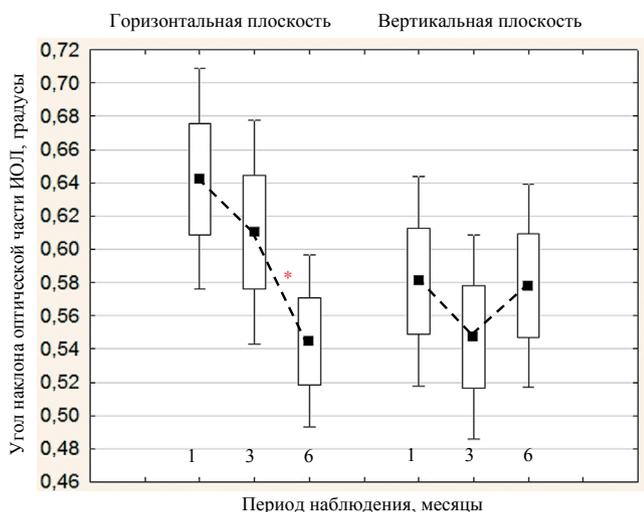


Рис. 2. Динамика углов наклона в горизонтальной и вертикальной плоскостях оптической части ИОЛ после неосложненной факэмульсификации без имплантации внутрикапсульного кольца по данным ОКТ переднего сегмента

Fig. 2. Dynamics of IOL tilt angle in the horizontal and vertical planes after uncomplicated phacoemulsification without CTR implantation according to OCT of the anterior eye segment

(от 0 до 2,79°, медиана 0,39°), $0,51 \pm 0,37^\circ$ (от 0,04 до 1,33°, медиана 0,39°) и $0,67 \pm 0,61^\circ$ (от 0 до 2,18°, медиана 0,52°). К окончанию периода наблюдения между группами разницы по степени наклона линзы относительно плоскости зрачка в вертикальной и горизонтальной плоскости не было ($p > 0,05$). Разброс значений в рассматриваемой группе был несколько больше ввиду малого числа наблюдений, однако максимальные значения отклонений были меньше, чем в группе без ВКК.

Помимо наклона, среди изменений положения ИОЛ можно выделить ее «прогиб» в сторону сетчатки. Его факт однозначно доказывается при условии, описанном нами в более ранних публикациях: $c' \leq c$, где $c' = A - 0,5 \times PD \times \text{tg} \alpha$ (α — угол наклона оптической части ИОЛ

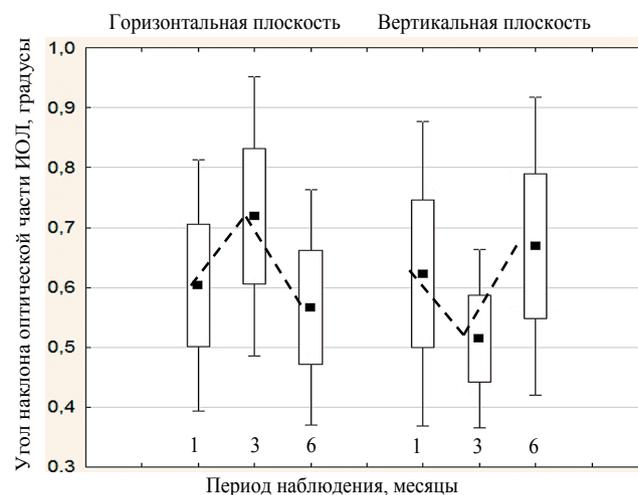


Рис. 3. Динамика углов наклона в горизонтальной и вертикальной плоскостях оптической части ИОЛ после неосложненной факэмульсификации с имплантацией внутрикапсульного кольца по данным ОКТ переднего сегмента

Fig. 3. Dynamics of IOL tilt angle in the horizontal and vertical planes after uncomplicated phacoemulsification with CTR implantation according to OCT of the anterior eye segment

относительно плоскости зрачка, A — расстояние от края зрачка до передней поверхности ИОЛ, противоположное углу α , PD — диаметр зрачка). В имеющейся выборке в первый месяц после операции этот феномен наблюдался в 20,87 % случаев, причем при наличии имплантированного ВКК частота прогиба снижалась до 15,0 %, а при его отсутствии возрастала до 21,63 %. Изменение частот не связано с разной анатомией глаз в выборках. По аксиальной длине, глубине передней камеры факического глаза, толщине хрусталика и показателям кератометрии группы различий не имели ($p > 0,05$). В каждом пятом случае прогиба к 6-му месяцу после операции показатель c' становился больше расстояния от плоскости зрачка до передней поверхности ИОЛ в центре,

что не давало нам однозначного повода далее считать его прогибом. И только в 4,24 % случаев при отсутствии факта прогиба ИОЛ в первый месяц он возникал к концу первого полугодия. Среди описанных случаев изменения положения оптической части ИОЛ не было ни одного факта имплантации ВКК.

При наличии прогиба в первый месяц после операции диаметр капсульного мешка по данным УБМ был значимо больше, чем при правильном положении ИОЛ ($11,02 \pm 0,57$ против $10,51 \pm 0,71$ мм, $p = 0,000$), так же как и диаметр хрусталика до операции ($9,70 \pm 0,61$ против $9,25 \pm 0,65$ мм, $p = 0,000$). С большой вероятностью стабилизация зонулярного аппарата, растяжение капсульного мешка в зоне экватора (диаметр капсульной сумки при имплантации ВКК составил $11,16 \pm 0,70$ мм, а при его отсутствии — $10,58 \pm 0,67$ мм, $p = 0,000$) способствует более быстрому слипанию его поверхностей и меньшему фиброзированию, что уменьшает подвижность ИОЛ в отдаленном периоде после факоэмульсификации. Это может объяснять меньшую частоту прогиба оптической части ИОЛ при имплантации ВКК.

Блокирование аксиальных смещений, таких как изменение глубины передней камеры, наклон оптической части линзы и ее прогиб, весьма важно для достижения стабильного и предсказуемого послеоперационного рефракционного результата, а также при расчете линз

премиум-класса, требовательных к точности достижения запланированной рефракции. Погрешности расчета, ассоциированные с феноменом прогиба ИОЛ, как нами было ранее показано [17], касаются формул Q. Hoffer, I. Holladay и Haigis, что также важно учитывать, чтобы избежать возникновения гиперметропического сдвига послеоперационной рефракции.

ВЫВОДЫ

Колебания глубины передней камеры наблюдаются до 3-го месяца послеоперационного периода после неосложненной факоэмульсификации по результатам измерений нескольких приборов. Изменения угла наклона оптической части происходят в течение всего срока наблюдения со значимым его уменьшением в горизонтальном сечении. Имплантация внутрикапсульного кольца позволяет стабилизировать параметры передней камеры с 1-го месяца после операции, блокировать наклон оптической части ИОЛ, а также снизить процент прогиба оптической части ИОЛ в характерной группе.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Куликов А.Н. — научное редактирование; окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
Даниленко Е.В. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных, подготовка статьи; написание текста; техническое редактирование, оформление библиографии; подготовка иллюстраций;
Дзилихов А.А. — сбор данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Балашевич Л.И., Даниленко Е.В., Шаров Т. В., Ефимов О. А. Деформация гибких моделей интраокулярных линз при разном диаметре раскрытия гаптических элементов. *Офтальмохирургия*. 2012;1:4–8. [Balashevich L.I., Danilenko E.V., Sharov T.V., Efimov O.A. Deformation of flexible models of intraocular lenses with different degree of haptic elements shrinkage. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmokhirurgiya*. 2012;1:4–8 (In Russ.).]
2. Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Дзилихов А.А. Аксиальные смещения интраокулярных линз: диагностика и прогноз на изменение послеоперационной рефракции. *Точка зрения. Восток-запад*. 2018;1:25–31. [Kulikov A.N., Kokareva E.V., Dzilikhov A.A. Axial disturbances of intraocular lenses: diagnostics and prediction for change of post-operative refraction. *Point of view. East-West = Tochka zreniya. Vostok-Zapad*. 2018;1:25–31 (In Russ.).]
3. Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Дзилихов А.А., Кондратов В.С., Даниленко Е.В. Анализ динамики положения интраокулярной линзы после факоэмульсификации по данным низкокогерентной рефлектометрии, ультразвуковой биомикроскопии и оптической когерентной томографии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018;4:123–128. [Kulikov A.N., Kokareva E.V., Dzilikhov A.A., Kondratov V.S., Danilenko E.V. Analysis of intraocular lens position dynamic after phacoemulsification according to low coherence reflectometry, ultrasound biomicroscopy and optical coherence tomography methods. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2018;4:123–128 (In Russ.).]
4. Куликов А.Н., Даниленко Е.В., Дзилихов А.А. Анализ динамики аксиальных смещений интраокулярной линзы и связанных с ними изменений рефракции после факоэмульсификации у пациентов с короткой длиной глаза при наличии или отсутствии псевдоэкзофолий. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;5:65–69. [Kulikov A.N., Danilenko E.V., Dzilikhov A.A. Analysis of the axial IOL displacement dynamics and associated refraction shift after phacoemulsification in patients with short eyes depending on pseudoexfoliation. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2019;5:65–69 (In Russ.).] DOI: 10.25276/2312-4911-2019-5-65-69
5. Findl O., Hirschschall N., Draschl P., Wiesinger J. Effect of manual capsulorhexis size and position on intraocular lens tilt, centration, and axial position. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43:902–908. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.04.037
6. Erickson P. Effects of intraocular lens position errors on postoperative refractive error. *J Cataract Refract Surg*. 1990;16:305–311. DOI: 10.1016/S0886-3350(13)80699-2
7. Engren A., Behndig A. Anterior chamber depth, intraocular lens position, and refractive outcomes after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:572–577. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.11.019
8. Findl O., Drexler W., Menapace R., Bohr B., Bittermann S., Vass C., Rainer G., Hitzinger C.K., Percher A.F. Accurate determination of effective lens position and lens-capsule distance with 4 intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24:1094–1098. DOI: 10.1016/S0886-3350(98)80103-X
9. Hoffer K.J., Savini G. Anterior chamber depth studies. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:1898–1904. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.10.010
10. Wirtitsch M.G., Findl O., Menapace R., Kriechbaum K., Koepl C., Buehl W., Drexler W. Effect of haptic design on change in axial lens position after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30:45–51. DOI: 10.1016/S0886-3350(03)00459-0
11. Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Дзилихов А.А. Эффективная позиция линзы. Обзор. *Офтальмохирургия*. 2018;1:92–98. [Kulikov A.N., Kokareva E.V., Dzilikhov A.A. Effective lens position. A review. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmokhirurgiya*. 2018;1:92–98 (In Russ.).] DOI: 10.25276/0235-4160-2018-1-92-97
12. Olsen T. Prediction of intraocular lens position after cataract extraction. *J Cataract Refract Surg*. 1986;12:376–379. DOI: 10.1016/S0886-3350(86)80099-2
13. Savini G., Hoffer K.J., Lombardo M., Serrao S., Schiano-Lomoriello D., Ducoli P. Influence of the effective lens position, as predicted by axial length and keratometry, on the near add power of multifocal intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42:44–49. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.07.044
14. Малюгин Б.Э., Пантелеев Е.Н., Бессарабов А.Н., Хапаева Л.Л., Семкина А.С. Оценка угла наклона заднекамерной ИОЛ при помощи спектральной оптической когерентной томографии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;5:94–97. [Malyugin B.E., Panteleev E.N., Bessarabov A.N., Kharpaeva L.L., Semakina A.S. Estimation of posterior chamber IOL tilt angle using spectral optical coherence tomography. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2019;5:94–97 (In Russ.).] DOI: 10.25276/2312-4911-2019-5-94-97
15. Weber M., Hirschschall N., Rigal K., Findl O. Effect of a capsular tension ring on axial intraocular lens position. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:122–125. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.04.035
16. Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Котова Н.А. Сравнение результатов биометрии глаза при использовании различных приборов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;2:53–55. [Kulikov A.N., Kokareva E.V., Kotova N.A. Comparison of different biometers results. *Pacific Medical Journal = Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017;2:53–55 (In Russ.).] DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2017.2.53-55
17. Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Дзилихов А.А. Исследование положения интраокулярной линзы с помощью оптической когерентной томографии и связанных с ним изменений рефракции после факоэмульсификации. *Офтальмохирургия*. 2018;2:10–15. [Kulikov A.N., Kokareva E.V., Dzilikhov A.A. Intraocular lens position investigation using optical coherence tomography and induced refraction shift analysis after phacoemulsification. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmokhirurgiya*. 2018;2:10–15 (In Russ.).] DOI: 10.25276/0235-4160-2018-2-10-15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Дзилихов Арсен Артурович
врач-офтальмолог отделения неотложной помощи (хирургия катаракты) клиники офтальмологии
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6740-1421>

ABOUT THE AUTHORS

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

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

Medical Military Academy named after S.M. Kirov
Dzilikhov Arsen A.
ophthalmologist of the emergency department (cataract surgery) of the ophthalmology clinic
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6740-1421>

К вопросу об астенопии после кераторефракционных операций

Н.В. Майчук¹И.А. Мушкова¹Л.Т. Шамсетдинова²М.Р. Образцова¹

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

² Клиника К+31
ул. Лобачевского, 42, строение 4, Москва, 119415, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):833–839

Актуальность. Общеизвестно, что астенопические жалобы, такие как повышенная зрительная утомляемость при работе на близком расстоянии, слезотечение, глазная и головная боль после кераторефракционных операций, в последние годы все чаще встречаются на рутинном офтальмологическом приеме, вызывают существенный субъективный дискомфорт у пациентов и снижают удовлетворенность проведенной операцией. В патогенезе возникновения астенопии лежит нарушение координированной работы аккомодационной и бинокулярной системы в результате их перенапряжения при избыточных зрительных нагрузках. **Цель:** изучение роли отсутствия адекватной оптической коррекции до операции в развитии астенопии у пациентов с миопией слабой и средней степени после операции ReLEx SMILE, а также оценка эффективности медикаментозной коррекции данного состояния. **Пациенты и методы.** В данное исследование были включены 84 пациента (128 глаз), которые в связи с родом профессиональной деятельности проводят более 8 часов за компьютером, без патологии органа зрения, препятствующей проведению кераторефракционных операций, средний возраст $33,2 \pm 1,9$ года. **Результаты и обсуждение.** Операции ReLEx SMILE у всех пациентов прошли без осложнений с достижением некорригированной остроты зрения, равной дооперационным значениям максимально корригированной остроты зрения, в срок 1 неделя и 1 месяц. В группе с дооперационным отсутствием адекватной оптической коррекции признаки астенопии проявлялись чаще, чем у пациентов, использующих полную очковую или контактную коррекцию до операции. Применение препарата Мидримакс® позволяет улучшить субъективное состояние пациентов с астенопией и приводит к нормализации функциональных параметров. **Заключение.** Проведение кераторефракционных операций у пациентов с отсутствием адекватной коррекции рефракционных нарушений до операции приводит к достоверно значимому повышению исходно нарушенных функциональных показателей по сравнению с дооперационными значениями, однако не достигающему в большинстве случаев нормальных величин, и сопровождается большей вероятностью развития послеоперационной астенопии.

Ключевые слова: астенопия, аккомодация, кераторефракционные операции, объем абсолютной аккомодации, острота стереозрения

Для цитирования: Майчук Н.В., Мушкова И.А., Шамсетдинова Л.Т., Образцова М.Р. К вопросу об астенопии после кераторефракционных операций. *Офтальмология*. 2021;18(4):833–839. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-833-839>

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

Конфликт интересов отсутствует



Regarding the Question of Postoperative Asthenopia

N.V. Maychuk¹, I.A. Mushkova¹, L.T. Shamsetdinova², M.R. Obratsova¹

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

²Clinic H+31
Lobachevskogo str., 42, bld, 4, Moscow, 119415, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):833–839

Relevance. It is well known that asthenopic complaints, such as increased visual fatigue when working at close range, lacrimation, eye pain and headache after corneal refractive operations in recent years are increasingly common at routine ophthalmological practice. They cause significant subjective discomfort in patients and reduce the satisfaction of the surgery. The pathogenesis of asthenopia is a violation of the coordinated work of the accommodation and binocular systems as a result of their overstrain with excessive visual loads. **Purpose.** To study the role of the lack of adequate optical correction before surgery in the development of asthenopia in patients with mild and moderate myopia after ReLEx SMILE surgery, as well as to evaluate the effectiveness of drug correction of this condition. **Patients and methods.** This study included 84 patients (128 eyes) who spend more than 8 hours at a computer due to their professional activity, without pathology of the visual organ that prevents keratorefractive operations, whose average age was 33.2 ± 1.9 years. **Results and discussion.** The ReLEx SMILE operations in all patients were carried out without complications with the achievement of uncorrected visual acuity equal to the preoperative values of the maximum corrected visual acuity in the period of 1 week and 1 month. In the group with a preoperative lack of adequate optical correction, signs of asthenopia were more often manifested than in patients using full eyeglass or contact correction before surgery. The appointment of the drug Mydrimax® allows to improve the subjective state of patients with asthenopia and leads to the normalization of functional parameters. **Conclusion.** Corneal refractive operations in patients with the lack of adequate correction of refractive disorders before surgery leads to a significantly significant increase in the initially impaired functional parameters compared to preoperative values, however, it does not reach normal values in most cases and is accompanied by a greater probability of developing postoperative asthenopia.

Keywords: asthenopia, accommodation, corneal refractive surgeries, the volume of absolute accommodation, the acuity of stereo vision

For citation: Maychuk N.V., Mushkova I.A., Shamsetdinova L.T., Obratsova M.R. Regarding the Question of Postoperative Asthenopia. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):833–839. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-833-839>

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Астенопические жалобы, такие как повышенная зрительная утомляемость при работе на близком расстоянии, слезотечение, глазная и головная боль, в последние годы, и особенно в период эпидемии новой коронавирусной инфекции, когда время, проводимое за экранами гаджетов и компьютеров, у всех категорий населения возросло в несколько раз, все чаще встречаются на рутинном офтальмологическом приеме. В патогенезе возникновения астенопии (А) лежит нарушение координированной работы аккомодационной и бинокулярной системы в результате их перенапряжения при избыточных зрительных нагрузках [1]. Для астенопии характерно парадоксальное сочетание отсутствия значительных объективных изменений при проведении диагностических исследований или наличие негрубых функциональных нарушений, и выраженных субъективных жалоб, которые могут в ряде случаев привести к временной утрате трудоспособности. Вышеперечисленные особенности легли в основу актуального определения понятия астенопии, принятого Экспертным советом по аккомодации и рефракции (ЭСАР) как функциональное расстройство зрения с характерными симптомами, при котором выполнение зрительной работы затруднено или невозможно [2]. Согласно классификации ЭСАР, выделяют 4 вида астенопии: аккомодационную,

мышечную, сенсорную и психоэмоциональную. В реальной клинической практике чаще всего приходится сталкиваться со смешанными формами астенопии, при которых аккомодационные, рефракционные и глазодвигательные нарушения взаимосвязаны и отягощают друг друга. Превалирующее или первичное нарушение также не всегда удается определить [3].

Особую сложность представляют пациенты с астенопией после кераторефракционных операций (КРО), количество которых также существенно увеличилось в последние годы. Высокая безопасность и предсказуемость клинко-функциональных результатов современных КРО, повышение их доступности широкому кругу населения приводит к тому, что, несмотря на успехи хирургических технологий в коррекции широкого спектра рефракционных нарушений, у ряда пациентов отмечается неудовлетворенность результатами проведенной операции, обусловленная преходящими или персистирующими астенопическими жалобами [4]. Среди подобных симптомов пациенты с послеоперационной астенопией чаще всего предъявляют жалобы на быструю зрительную утомляемость, дискомфорт при длительной работе вблизи, невозможность сфокусироваться, бинокулярную диплопию на различных расстояниях [5, 6].

Рядом исследований, в том числе проведенных научной группой отдела рефракционной лазерной хирургии

Н.В. Майчук, И.А. Мушкова, Л.Т. Шамсетдинова, М.Р. Образцова

Контактная информация: Майчук Наталия Владимировна drmaichuk@ya.ru

К вопросу об астенопии после кераторефракционных операций

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза», был сделан вывод о том, что вероятность развития астенопии зависит от дооперационного состояния аккомодационной способности и бинокулярного взаимодействия [7–10]. Было показано, что сочетание сниженных фузионных резервов (ФР) и показателей работы цилиарной мышцы, отсутствие устойчивого бинокулярного характера зрения являются предиктором возникновения послеоперационной астенопии [10]. Разработан и успешно клинически апробирован алгоритм прогнозирования и функционально-медикаментозной коррекции астенопии у пациентов группы риска, позволяющий существенно ускорить реконвалесценцию и повысить удовлетворенность пациентов результатами КРО [11]. Одним из неблагоприятных факторов риска послеоперационной астенопии считают отсутствие постоянной коррекции аметропии до операции, когда изменение анатомо-оптических параметров в результате КРО вызывает тяжелый дисбаланс аккомодационно-конвергенционных связей, не всегда поддающихся спонтанной перестройке [12]. Вышеперечисленные ситуации являются «крайними» вариантами, которые при наличии достаточного опыта и знаний хирурга поддаются дооперационному выявлению, прогнозированию астенопии, лечению функциональных нарушений, выполнению операции с планируемой недокоррекцией рефракционного результата или, в ряде случаев, отказу от проведения КРО.

Значительно чаще в реальной клинической практике рефракционные хирурги и офтальмологи поликлинического звена, наблюдающие пациентов после КРО, встречаются с минимальными проявлениями послеоперационной астенопии, которые, тем не менее, за счет формирования транзиторной компенсаторной миопизации и выраженности субъективных жалоб приводят к росту числа негативных отзывов, а при отсутствии адекватной оценки клинической картины и назначения адекватного лечения могут привести к усугублению ситуации с развитием органических изменений. Одним из факторов риска подобной формы послеоперационной астенопии может служить дооперационная привычная недокоррекция очками или линзами, все еще часто встречающаяся у пациентов с аметропией на территории стран постсоветского пространства [13].

В качестве медикаментозной терапии послеоперационной астенопии, связанной с нарушениями аккомодации, по данным литературных научных источников, нашли применение фенилэфрина гидрохлорида 2,5 % и циклопентолата 1 %. Так, С.В. Коряков и соавт. показали, что применение инстилляций фенилэфрина гидрохлорида 2,5 % после КРО оказывает положительное влияние на качество зрения пациентов и сокращает сроки восстановительного периода с облегчением работы на близком расстоянии [14]. S. Airiani и соавт. для лечения спазма аккомодации у пациентки после операции ЛАЗИК с жалобами на невыносимую головную боль назначили

на 6 недель инстилляцию 1 % раствора циклопентолата. В результате острота зрения была восстановлена, астенопические жалобы нивелировались [15]. Однако публикации на данную тему крайне малочисленны.

Цель: изучение роли отсутствия адекватной оптической коррекции в развитии послеоперационной астенопии у пациентов с миопией слабой и средней степени после операции ReLEx SMILE, а также оценка эффективности медикаментозной коррекции данного состояния.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены 84 пациента (128 глаз), которые в связи с родом профессиональной деятельности проводят более 8 часов за компьютером, не имеют патологии органа зрения, препятствующей проведению КРО, средний возраст — $33,2 \pm 1,9$ года.

В первую группу вошли 40 пациентов (80 глаз), которые до операции постоянно использовали мягкие контактные линзы или очки и имели в привычной коррекции остроту зрения не ниже 0,8 для каждого глаза.

Во вторую группу вошли пациенты (44 пациента, 88 глаз), которые нерегулярно пользовались средствами оптической коррекции или острота зрения в используемых очках или линзах была ниже 0,8 (для каждого глаза).

Всем пациентам провели стандартное дооперационное обследование, а также оценивали объем абсолютной аккомодации (ОАА) с помощью аккомодометра АКА-01 (Россия). Компьютерную аккомодографию проводили с помощью прибора Speedy-K ver. MF-1 (Righton, Япония); фузионные резервы (ФР) измеряли на синоптофоре, остроту стереозрения исследовали с помощью Titmus-test, Stereo Fly Acuity test.

Для исключения возможного влияния изменений глазной поверхности на результаты обследования и качество зрения за 2 недели до операции всем пациентам было рекомендовано отменить ношение мягких контактных линз с назначением корригирующей терапии, за 2 суток до операции применяли инстилляцию антисептика. Пациентов обследовали до операции, а также через 1 неделю и 1 месяц после КРО.

С целью количественной оценки астенопии пациентов анкетировали с помощью опросника CISS (Convergence Insufficiency Symptom Survey) [16]. При результатах выше 21 балла подтверждали наличие астенопии, при значении до 21 балла — исключали [11].

Для получения максимального рефракционного результата и исключения влияния индуцированного транзиторного нарушения слезообразования, закономерно развивающегося у пациентов после субламеллярной КРО, на послеоперационное качество зрения, коррекция аметропии была выполнена по технологии ReLEx SMILE с расчетом «рефракции цели» на эмметропию. Операции проводили с помощью фемтосекундного лазера VisuMax (Carl Zeiss Meditec Inc., Германия). Толщина остаточной стромы составляла не менее 300 мкм, параметры кэпа — 100–110 мкм, оптической зоны — 6,6–6,8 мм.

Послеоперационная медикаментозная терапия была стандартной и включала инстилляцию антибиотика широкого спектра действия в течение 1 недели, стероидных противовоспалительных средств в течение 2 недель по нисходящей схеме, а также инстилляцию слезозамещающих препаратов на основе трегалозы или гиалуроновой кислоты 4–6 раз в день на срок до 6 месяцев.

Полученные данные анализировали методом вариационной статистики с помощью программного обеспечения Statistica 10. Различия между выборками интерпретировали согласно с параметрическим распределением, используя *t*-критерий Стьюдента, результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Операция ReLEx SMILE у всех пациентов прошла без осложнений с достижением некорригированной остроты зрения (НКОЗ), равной дооперационным значениям МКОЗ, в срок 1 неделя и 1 месяц. Результаты представлены в таблице 1. В 100 % случаев отмечалось попадание в пределах $\pm 1,0$ дптр от эметропии.

При анализе таблицы 1 следует, что у пациентов второй группы (с отсутствием адекватной оптической коррекции до операции) МКОЗ до операции была несколько ниже, чем в первой группе, а несмотря на достижение максимального рефракционного результата через 1 неделю после операции, отмечалось появление миопизации через 1 месяц после коррекции, что сопровождалось снижением НКОЗ.

Зрительные функции у пациентов в первой группе демонстрировали более стабильную и прогнозируемую картину.

Анализ дооперационных функциональных параметров показал, что у пациентов обеих групп отмечалось статистически достоверное по сравнению с возрастной нормой снижение параметров аккомодационной функции по показателям субъективных (объем абсолютной аккомодации (ОАА)) и объективных методов (коэффициент микрофлюктуации (КМФ)) (табл. 2). ОАА в первой группе составил $4,57 \pm 1,17$ дптр, во второй — $2,61 \pm 1,39$ дптр, КМФ — $60,29 \pm 2,63$ и $58,71 \pm 5,48$ отн. ед. соответственно. Положительные и отрицательные фузионные резервы (ФР) в первой группе находились в пределах нижних значений нормы и равнялись $12,02 \pm$

$5,12$ и $-3,11 \pm 2,01$ угл. град. соответственно. Во второй группе фузионные резервы были снижены по сравнению с возрастными нормами и составили $8,35 \pm 2,24$ и $-1,79 \pm 2,21$ угл. град.

Острота стереозрения в обеих группах была снижена в сравнении с возрастными нормами. Так, в первой группе она была равна $180,0 \pm 124,3$ угл. сек, в группе 2 — $690,0 \pm 240,3$ угл. сек.

При анализе послеоперационных функциональных показателей были получены следующие результаты. В первой группе (у пациентов с наличием адекватной дооперационной оптической коррекции) через 1 неделю после операции наблюдалось статистически достоверное повышение показателей ОАА ($7,32 \pm 1,24$ дптр) и снижение КМФ ($58,3 \pm 6,11$ отн. ед.). Через 1 месяц анализируемые параметры достигли нормальных величин: ОАА составил $9,04 \pm 1,62$ дптр, КМФ — $53,28 \pm 7,26$ отн. ед. Во второй группе (с отсутствием адекватной дооперационной оптической коррекции) через 1 неделю и 1 месяц после операции ОАА был ниже возрастной нормы и составил $3,44 \pm 2,12$ и $4,02 \pm 2,08$ дптр соответственно. КМФ был несколько повышен и равнялся $64,25 \pm 8,18$ и $61,7 \pm 13,48$ соответственно, что отражало перенапряжение цилиарной мышцы, реализующееся в развитии миопизации манифестной рефракции.

У пациентов первой группы через 1 неделю и 1 месяц после операции ФР достигли нормальных величин (положительные: $14,12 \pm 2,81$ и $15,11 \pm 3,23$ угл. град., отрицательные: $-4,21 \pm 1,97$ и $-6,03 \pm 2,76$ угл. град. соответственно).

При анализе ФР у пациентов второй группы отмечалось статистически значимое повышение через 1 месяц после операции по сравнению с дооперационными результатами, однако параметры находились в пределах нижней границы. Положительные ФР через 1 неделю и 1 месяц после операции составили $9,44 \pm 1,54$ и $12,51 \pm 3,34$ угл. град., отрицательные: $-2,79 \pm 1,31$ и $-3,79 \pm 0,82$ угл. град. соответственно.

В первой группе острота стереозрения после операции приблизилась к норме и составила $90 \pm 38,3$ угл. сек. через 1 неделю и $69 \pm 32,2$ угл. сек. через 1 месяц после операции.

Во второй группе также наблюдалось повышение остроты стереозрения после операции по сравнению

Таблица 1. Параметры клинико-функциональных исследований до и после операции в обеих группах

Table 1. Parameters of clinical and functional studies before and after surgery in both groups

Параметры / Parameters	Группа 1 д/о / Group 1 b/o, M \pm σ	Группа 2 д/о / Group 2 b/o, M \pm σ	Группа 1. 1 неделя п/о / Group 1. 1 week a/o, M \pm σ	Группа 2. 1 неделя п/о / Group 2. 1 week a/o, M \pm σ	Группа 1. 1 месяц п/о / Group 1. 1 month a/o, M \pm σ	Группа 2. 1 месяц п/о / Group 2. 1 month a/o, M \pm σ
СЭ / SE	$-4,82 \pm 1,23$	$-4,29 \pm 2,95$	$-0,17 \pm 0,48^{**}$	$-0,11 \pm 0,54^{**}$	$-0,16 \pm 0,32^{**}$	$-0,38 \pm 0,14^{***}$
НКОЗ / UCVA	$0,03 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,14$	$1,01 \pm 0,06^{**}$	$0,99 \pm 0,18^{**}$	$1,07 \pm 0,04^{**}$	$0,84 \pm 0,20^{***}$
МКОЗ / MCVA	$1,05 \pm 0,05$	$0,99 \pm 0,19$	$1,01 \pm 0,06$	$1,02 \pm 0,23$	$1,01 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,20$

Примечание (Note): СЭ — сферический эквивалент (дптр) (spherical equivalent). НКОЗ — некорригированная острота зрения (uncorrected visual acuity). МКОЗ — максимально скорректированная острота зрения (maximum corrected visual acuity). * — статистически достоверная разница параметров группы 2 от группы 1, $p < 0,05$ (statistically significant difference between the parameters of group 2 and group 1). ** — статистическая достоверная разница между послеоперационными и дооперационными показателями в группе, $p < 0,05$ (statistically significant difference between postoperative and preoperative indicators in the group).

с дооперационными данными, однако полученные значения были ниже референсных значений на всех сроках наблюдения и равнялись $240 \pm 103,3$ и $229 \pm 94,2$ угл. сек. соответственно.

Особый интерес представляет анализ признаков астенопии в обследованных группах.

В первой анализируемой группе с адекватной оптической коррекцией признаков развития послеоперационной астенопии не было выявлено ни на одном сроке наблюдения.

В группе с отсутствием дооперационной адекватной оптической коррекции, несмотря на достижение высоких оптометрических результатов и достоверное повышение послеоперационных функциональных данных относительно дооперационных, через 1 неделю после операции по данным опросника CISS у большинства пациентов отмечались признаки астенопии (табл. 3). Средний балл составил $28,94 \pm 7,18$ при норме менее 21 балла, максимальный результат — 39 баллов — был отмечен у пациентки с субъективно крайне выраженной симптоматикой астенопии, сопровождающейся появлением мигренеподобных приступов и невозможностью выполнения привычных зрительных нагрузок. Отличительной особенностью данной пациентки было неустойчивое бинокулярное зрение и эпизодическое применение очков до операции. Был назначен курс оптико-функциональной реабилитации с применением тренажера «Окис», лазерного аппарата «Спекл-М», призмного компенсатора ОКП-20, что, по нашему клиническому опыту, является эффективным способом восстановления нарушений аккомодационной способности и бинокулярного взаимодействия. Курс был дополнен инстилляциями препарата Мидримакс®, представляющего собой комбинацию 5 % раствора фенилэфрина и 0.5 % раствора

тропикамида, оказывающего положительное влияние на цилиарную мышцу благодаря выключению аккомодации для близи и стимуляции аккомодации для дали. М-холиноблокатор за счет торможения парасимпатического влияния вызывает временный парез меридиональных и циркулярных волокон цилиарной мышцы (мышц Брюкке и Мюллера), а входящий в состав препарата α -адреномиметик стимулирует радиальные волокна цилиарной мышцы (мышцы Иванова). Мидримакс® рекомендовали инстиллировать каждый вечер по одной капле в течение 1 месяца.

Через 1 месяц наблюдалась положительная динамика с улучшением функциональных показателей и постепенным стиханием субъективной симптоматики.

Деятнадцати пациентам второй группы с признаками астенопии, сохранившейся через 1 месяц после операции, рекомендовали провести курс медикаментозного лечения препаратом Мидримакс® по описанной выше схеме. Повторный осмотр через 1 месяц после начала лечения (2 месяца после ReLEX SMILE) продемонстрировал существенное улучшение субъективного состояния и функциональных параметров, а также снижение количества баллов опросника CISS, которое при повторном проведении лишь в двух случаях составило более 21 балла (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования было продемонстрировано, что проведение КРО у пациентов с отсутствием адекватной коррекции рефракционных нарушений приводит к достоверно значимому повышению исходно нарушенных функциональных показателей по сравнению с дооперационными значениями, однако не достигающему в большинстве случаев нормальных величин.

Таблица 2. Функциональные параметры у пациентов обеих групп до операции

Table 2. Functional parameters in patients of both groups before surgery

Параметры / Parameters	Группа 1 д/о / Group 1 b/o, M \pm σ	Группа 2 д/о / Group 2 b/o, M \pm σ	Возрастная норма / Age norm, M \pm σ
ОАА, дптр / VAA	4,75 \pm 1,17* **	2,61 \pm 1,39* **	8 \pm 2,24
КМФ, отн. ед. / MC	60,29 \pm 2,63* **	58,71 \pm 5,48* **	<54
Фузионные резервы «+», угл. град. / Fusion reserves	12,02 \pm 5,12*	8,35 \pm 2,24* **	16 \pm 5
Фузионные резервы «-», угл. град. / Fusion reserves	-3,11 \pm 2,01*	-1,79 \pm 2,21* **	-5 \pm 2
Острота стереозрения, угл. сек. / Sharpness of stereo vision	180 \pm 124,3* **	690 \pm 240,3* **	40 \pm 20

Примечание (Note): * — статистическая значимое различие по сравнению с возрастными нормами (statistically significant difference compared to age norms). ** — статистически значимое различие во второй группе по сравнению с первой, $p < 0,05$ (statistically significant difference in the second group compared to the first).

Таблица 3. Результаты анкетирования (CISS) обеих групп на всех сроках наблюдения

Table 3. The results of the survey (CISS) of both groups at all follow-up periods

Сроки наблюдения / Terms of observation	Группа 1, средний балл / Group 1, average score, M \pm σ	Группа 2, средний балл / Group 2, average score, M \pm σ
До операции / Before the operation	11,4 \pm 2,07	9,52 \pm 3,05
1 неделя после операции / 1 week after surgery	12,1 \pm 5,64	2,94 \pm 7,18**
1 месяц после операции / 1 month after the operation	8,9 \pm 3,18	27,12 \pm 8,05**

Примечание (Note): ** — статистически значимое различие во второй группе по сравнению с первой, $p < 0,05$ (statistically significant difference in the second group compared to the first).

Таблица 4. Функциональные показатели у пациентов второй группы с астенопией до и после назначения препарата Мидримакс® (N = 19 пациентов, 38 глаз)**Table 4.** Functional parameters in patients of the second group with asthenopia before and after the administration of the Mydrimax® (N = 19 patients, 38 eyes)

Параметры / Parameters	До лечения препаратом Мидримакс® / Before treatment with Mydrimax®, M ± σ	После лечения препаратом Мидримакс® / After treatment with Mydrimax®, M ± σ	Возрастные нормы / Age norm
ОАА, длтр / VAA	4,62 ± 1,28*	7,28 ± 0,88**	8,00
КМФ, отн. ед. / MC	64,71 ± 13,48*	52,23 ± 9,78	<54
Фузионные резервы «+», угл. град. / Fusion reserves	11,35 ± 2,24*	14,98 ± 5,04	16 ± 5
Фузионные резервы «-», угл. град. / Fusion reserves	-3,72 ± 1,31*	-4,91 ± 1,32**	-6 ± 2
Стереозрение, угл. сек. / Stereo vision	243 ± 64,2*	129 ± 50,3**	40 ± 20
Данные опросника CISS, баллы / CISS questionnaire data (points)	29,4 ± 2,6	15,23 ± 3,12**	

Примечание (Note): * — статистическая достоверность по сравнению с возрастными нормами (statistical reliability in comparison with age norms). ** — статистическая достоверность по сравнению между группами, $p < 0,05$ (statistical reliability compared between groups).

Отсутствие адекватно скорректированной аметропии, в том числе нерегулярное ношение адекватно подобранной оптической коррекции, может реализоваться в нарушении зрительного восприятия, дисбалансе в работе аккомодационной и бинокулярной системы и привести к возникновению астенопии после КРО: затруднению при работе на близком расстоянии, появлению диплопии, которая зачастую является декомпенсацией имеющейся гетерофории. Как следствие, все вышеперечисленное может доставлять значительный дискомфорт пациенту и негативно повлиять на его удовлетворенность результатами операции.

Включение в схему послеоперационного медикаментозного сопровождения КРО у пациентов с признаками астенопии препарата Мидримакс® способствует улучшению функционирования цилиарной мышцы и нивелированию субъективной симптоматики с облегчением адаптации к работе на близком расстоянии в условиях отсутствия привычной миопической рефракции.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Майчук Н.В. — научная идея и дизайн работы, сбор данных, написание текста, редактирование статьи;
Мушкова И.А. — научное консультирование, редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
Шамсетдинова Л.Т. — сбор данных, написание текста;
Образцова М.Р. — сбор данных, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Корнюшина Т.А. Физиологические механизмы развития зрительного утомления при выполнении зрительно-напряженных работ. *Вестник офтальмологии*. 2000;4:33–36. [Korniyushina T.A. Physiological mechanisms of the development of visual fatigue when performing visually strenuous work. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2000;4:33–36 (In Russ.).]
- Катаргина Л.А. Аккомодация. М.: «Апрель», 2012. [Katargina L.A. Accommodation. Moscow: "April", 2012 (In Russ.).]
- Проскурина О.В., Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Страхов В.В., Бржеский В.В. Актуальная классификация астенопии: клинические формы и стадии. *Российский офтальмологический журнал*. 2016;9(4):69–73. [Proskurina O.V., Tarutta E.P., Iomdina E.N., Strakhov V.V., Brzhesky V.V. Actual classification of asthenopia: clinical forms and stages. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2016;9(4):69–73 (In Russ.).] DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-69-73
- Godts D., Tassignon M.J., Gobin L. Binocular vision impairment after refractive surgery. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2004;30(101):109. DOI: 10.1016/S0886-3350(03)00412-7
- Jimenez J., Villa C., Gonzalez-Anera R., Gutierrez R. Binocular visual performance after LASIK. *Journal Refract Surgery*. 2006;22:679–688.
- Kushner B.J., Kowal L. Diplopia after refractive surgery. *Arch Ophthalmol* 2003;121:315–321. DOI: 10.1001/archoph.121.3.315
- Писаревская О.В., Михалевиц И.М. Закономерности и механизмы изменений структурно-функционального состояния зрительной системы у пациентов с миопией высокой степени после лазерного кератомилеза и биариметрии. *Клиническая медицина*. 2009;5(6):69–70. [Pisarevskaya O.V., Mikhalevich I.M. Regularities and mechanisms of changes in the structural and functional state of the visual system in patients with high-grade myopia after laser keratomilexis and binarimetry. *Clinical medicine = Klinicheskaja medicina*. 2009;5(6):69–70 (In Russ.).]
- Шукин С.Ю. Повышение «качества зрительной жизни» пациентов после проведения эксимерлазерной коррекции близорукости. *Вестник медицинского стоматологического института*. 2012;2:54–57. [Shchukin S.Yu. Improving the "quality of visual life" of patients after excimer laser correction of myopia. *Bulletin of the Medical Dental Institute = Vestnik medicinskogo stomatologicheskogo instituta*. 2012;2:54–57 (In Russ.).]
- Шамсетдинова Л.Т., Мушкова И.А., Митронина М.Л., Майчук Н.В. Сравнение результатов комплексного лечения пациентов кераторефракционной хирургии с риском возникновения послеоперационного астенопического синдрома. *Практическая медицина*. 2018;16(4):50–55. [Shamsetdinova L.T., Mushkova I.A., Mitronina M.L., Maychuk N.V. Comparison of the results of complex treatment of patients with keratorefractive surgery with the risk of postoperative asthenopic syndrome. *Practical medicine = Prakticheskaya meditsina*. 2018;16(4):50–55 (In Russ.).]
- Шамсетдинова Л.Т., Мушкова И.А., Маркова Е.Ю., Майчук Н.В. К вопросу об этиопатогенезе послеоперационного астенопического синдрома у пациентов с миопией средней и высокой степени. *Практическая медицина*. 2018;3(114):204–210. [Shamsetdinova L.T., Mushkova I.A., Markova E.Yu., Maychuk N.V. On the etiopathogenesis of postoperative asthenopic syndrome in patients with moderate and high myopia. *Practical medicine = Prakticheskaya meditsina*. 2018;3(114):204–210 (In Russ.).]
- Мушкова И.А., Майчук Н.В., Маркова Е.Ю., Шамсетдинова Л.Т. Алгоритм ведения пациентов с миопией и риском развития астенопии после кераторефракционной операции. *Офтальмология*. 2020;17(3):610–616. [Mushkova I.A., Maychuk N.V., Markova E.Yu., Shamsetdinova L.T. Algorithm for the management of patients with myopia and the risk of developing asthenopia after keratorefractive surgery. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2020; 17(3): 610-616. doi:10.18008/1816-5095-2020-3S-610-616 (In Russ.)]
- Шамсетдинова Л.Т., Мушкова И.А., Майчук Н.В., Митронина М.Л., Корнюшина Т.А. Отсутствие оптической коррекции у пациентов, планирующих кераторефракционную операцию, как фактор риска развития послеоперационного астенопического синдрома. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018;4:270–273. [Shamsetdinova L.T., Mushkova I.A., Mitronina M.L., Maychuk N.V., Korniyushina T.A. The lack of optical correction in patients planning keratorefractive surgery as a risk factor for the development of postoperative asthenopic syndrome. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2018;4:270–273 (In Russ.).]
- Проскурина О.В. Влияние очковой коррекции на развитие рефракции и остроты зрения у дошкольников и школьников с астигматизмом. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2007;7(2):61–65. [Proskurina O.V. The influence of eyeglass correction on the development of refraction and visual acuity in preschoolers and schoolchildren with astigmatism. *Refractive surgery and ophthalmology = Refraktionnaya khirurgiya i oftal'mologiya*. 2007;7(2):61–65 (In Russ.).]

Н.В. Майчук, И.А. Мушкова, Л.Т. Шамсетдинова, М.Р. Образцова

Контактная информация: Майчук Наталия Владимировна drmaichuk@ya.ru

К вопросу об астенопии после кераторефракционных операций

14. Коряков С.В., Выходцева О.Г., Елунина Л.А., Смирнова Н.В. Эргономическая оценка применения Ирифрина после рефракционных операций. *Российский медицинский журнал. Клиническая Офтальмология*. 2007;2:70. [Koryakov S.V., Vyhodtseva O.G., Elunina L.A., Smirnova N.V. Ergonomic evaluation of Irifrin usage after refractive operations. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossijskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2007;2:70 (In Russ.)].
15. Airiani S., Braunstein R. Accomodative spasm after laser assisted in situ keratomileusis (LASIK). *Am J Ophthalmol*. 2006;141:1163–1164. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.01.069
16. Convergence Insufficiency Treatment Trial Study Group. Randomized clinical trial of treatments for convergence insufficiency in children. *Arch Ophthalmol*. 2006;126:1336–1349. DOI: 10.1001/archophth.126.10.1336

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>

Клиника К+31
Шамсетдинова Лейля Тагировна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог детского отделения
ул. Лобачевского, 42, строение 4, Москва, 119415, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3510-4689>

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. 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. 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>

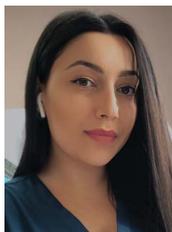
Clinic K+31
Shamsetdinova Leylya T.
PhD, ophthalmologist at the children department
Lobachevskogo str., 42, bld, 4, Moscow, 119415, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3510-4689>

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Obraztsova Maria R.
resident
Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9933-9754>

Кератоконус у детей. Современные возможности лечения



Е.Ю. Маркова



Г.В. Авакянц



Е.В. Кечин

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(4):840–844

Цель: оценить результаты кросслинкинга роговичного коллагена у детей с кератоконусом. **Пациенты и методы.** Под наблюдением с 2017 года находятся 125 детей в возрасте от 4 до 17 лет, обратившиеся в ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» с жалобами на снижение остроты зрения и, в некоторых случаях, невозможность подбора оптической коррекции. Всем пациентам было проведено обследование, в том числе с применением высокотехнологичных методов (Sheimpflug камера, ОКТ). На основании анамнеза и полученных данных был поставлен диагноз «кератоконус I–III стадии». Проведен кросслиндинг роговичного коллагена 30 пациентам со II–III стадиями. **Результаты.** В исследование было включено 30 глаз 30 пациентов (21 (68 %) мальчик, 9 (32 %) девочек) с медианным возрастом 16 (15; 17) лет (от 12 до 17 лет), которым был проведен ускоренный «эпи-офф» кросслиндинг. Никаких интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось. Через 12 месяцев после CXL отмечалось замедление прогрессирования кератоконуса у детей (минимальная толщина роговицы до операции — 460,00 (445,00; 477,00), после операции — 457,00 (441,00; 477,00), $p = 0,112$; K1 до операции — 44,60 (43,20; 46,90), после операции — 44,60 (42,90; 46,50), $p = 0,481$; K2 до операции — 48,30 (47,30; 51,25), после операции — 48,20 (47,21; 49,20), $p = 0,779$; элевация задней поверхности до операции — 25,00 (18,00; 42,00), после операции — 26,00 (21,00; 42,00), $p = 0,074$, и повышение остроты зрения (НКОЗ с 0,30 (0,05; 0,40) до 0,30 (0,20; 0,40) ($p = 0,039$) и МКОЗ с 0,60 (0,40; 0,80) до 0,60 (0,50; 1,00) ($p = 0,010$)). **Выводы.** 1. Кератоконус встречается и в детской популяции. 2. Своевременное проведение кросслинкинга роговичного коллагена позволяет замедлить прогрессирование кератоконуса у детей.

Ключевые слова: кератоконус, кератоконус у детей, кросслиндинг роговичного коллагена

Для цитирования: Маркова Е.Ю., Авакянц Г.В., Кечин Е.В. Кератоконус у детей, современные возможности лечения. *Офтальмология*. 2021;18(4):840–844. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-840-844>

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

Конфликт интересов отсутствует



Keratoconus in Children. Modern Treatment Options

E.Yu. Markova, G.V. Avakyants, E.V. Hechin

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):840-844

Objective: to evaluate the results of corneal collagen crosslinking in children with keratoconus. **Patients and methods.** Since 2017, 125 children aged 4 to 17 years have been under observation, who have applied to the Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov with complaints of reduced visual acuity and, in some cases, the inability to select optical correction. All patients were examined, including using high-tech methods (Sheimpflug camera, OCT). Based on the anamnesis and the data obtained, the diagnosis of keratoconus stage I-III was made. Corneal collagen crosslinking was performed in 30 patients with stage II-III. **Results.** The study included 30 eyes of 30 patients (21 (68 %) boys, 9 (32 %) girls) with a median age — 16 (15; 17) years (12 to 17 years), who underwent accelerated "epi-off" crosslinking. No intra- and postoperative complications were observed. 12 months after CXL, there was a slowdown in the progression of keratoconus in children (minimum corneal thickness before surgery 460.00 (445.00; 477.00), after surgery 457.00 (441.00; 477.00), $p = 0.112$; H1 before surgery 44.60 (43.20; 46.90), after surgery 44.60 (42.90; 46.50), $p = 0.481$; H2 before surgery 48.30 (47.30; 51.25), after surgery 48.20 (47.21; 49.20), $p = 0.779$; elevation of the posterior surface before surgery 25.00 (18.00; 42.00), after surgery 26.00 (21.00; 42.00), $p = 0.074$, and increased visual acuity (NCOZ from 0.30 (0.05; 0.40) to 0.30 (0.20; 0.40) ($p = 0.039$) and MCOZ from 0.60 (0.40; 0.80) to 0.60 (0.50; 1.00) ($p = 0.010$)). **Conclusion.** 1. Keratoconus is also found in the child population. 2. Timely cross-linking of corneal collagen can slow the progression of keratoconus in children.

Keywords: keratoconus, keratoconus in children, corneal collagen crosslinking

For citation: Markova E.Yu., Avakyants G.V., Hechin E.V. Keratoconus in Children. Modern Treatment Options. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):840-844. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-840-844>

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кератоконус — прогрессирующее дегенеративное заболевание роговицы, вызывающее нарушение структуры и организации роговичного коллагенового матрикса и приводящее к истончению и протрузии, что связано с комбинированным воздействием генетических, гормональных и факторов внешней среды [1].

Кератоконус у детей и подростков (до 18 лет) по сравнению со взрослыми имеет особенности, среди которых стоит отметить тенденцию более агрессивного течения заболевания [2], что связано с гистологическими и анатомическими особенностями роговицы, а также особенностями иммунного статуса. Некоторые исследования показали снижение уровней ингибиторов протеазы, что приводит к более высокой ферментативной активности у детей [3–5]. Более высокие темпы ремоделирования коллагена роговицы отмечены в роговице детей по сравнению со взрослыми. Считается, что из-за слабости эктатических ламел процесс перекрестного связывания коллагена нарушается [6], что приводит к более быстрому прогрессированию эктазии [7] и семикратному увеличению риска необходимости трансплантации роговицы [8] у детей с кератоконусом. Установлено, что у более молодых пациентов наблюдается быстрое прогрессирование кератоконуса [5], сопровождающееся такими осложнениями, как помутнение роговицы, появление стрий [9, 10], что в последующем может потребовать проведения более радикального хирургического вмешательства, такого как пересадка роговицы.

Диагноз кератоконуса у детей стали ставить недавно, что связано со сложностями диагностики из-за

особенностей COMPLAINTS и наличия сопутствующих заболеваний у детей [5, 11, 12]. Применение высокотехнологичных методов диагностики (Sheimpflug-камеры, ОКТ) в детской офтальмологии, несомненно, повысило выявляемость данного заболевания у детей на ранних стадиях.

Современные диагностические возможности позволили дополнить классификационные признаки кератоконуса, описанные М. Amsler. В частности, проекционная Шеймпфлюг-кератотопография дает возможность определять и анализировать следующие параметры: астигматизм, толщину и кривизну роговицы, элевацию ее задней поверхности, а также индексы кератоконуса. В связи с этим стадию кератоконуса во взрослой и педиатрической практике удобно оценивать по модифицированной классификации М. Amsler.

Внедрение кросслинкинга роговичного коллагена (CXL) в клиническую практику существенно повлияло на профилактику прогрессирования кератоконуса у взрослого населения. После получения обнадеживающих результатов у взрослых пациентов с кератоконусом данный метод был транслирован в детскую офтальмологию [13–21].

Цель: оценить результаты кросслинкинга роговичного коллагена (CXL) у детей с кератоконусом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В клинике МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова был проведен анализ в отношении отдаленных результатов CXL у детей с кератоконусом за период 2017–2021 гг.

E.Yu. Markova, G.V. Avakyants, E.V. Hechin

Contact information: Markova Elena Yu. markova_ej@mail.ru

Keratoconus in Children. Modern Treatment Options

Наряду со стандартным обследованием (визометрия, рефрактометрия, биомикроскопия, пахиметрия) выполняли исследование с помощью Шеймпфлюг-камеры. На роговичных картах, получаемых при Шеймпфлюг-анализе, определяли следующие показатели: кератометрию в двух основных меридианах, средние значения кератометрии передней и задней поверхности роговицы, толщину анатомического центра роговицы и в самом тонком ее участке. Кроме того, оценивали соотношение средней силы преломления передней/задней поверхности роговицы и расстояние наиболее тонкого участка роговицы от ее анатомического центра, индекс кератоконуса (KI) и индекс различия поверхности (ISV).

В исследование вошли 30 пациентов, которым проводили СХЛ по ускоренному «эпи-офф» протоколу с целью замедления прогрессирования кератоконуса и снижения остроты зрения.

Этапы операции: механическая деэпителизация 6-мм зоны под местной капельной анестезией, затем инстиляция 0,1 % раствора рибофлавина в течение 30 мин и УФ-облучение с длиной волны 363 нм, увеличенной плотностью мощности до 9 мВт/см² с помощью прибора UV-X™ 2000 Avedro (США) с одновременной инстиляцией 20 % декстрана с 0,1 % раствором рибофлавина в течение 10 мин. После завершения операции инстиллировали антисептик и накладывали мягкую контактную линзу. Назначали закапывание антисептика и корнеорепаранта (Теалоз-Дуо) по 4 раза в день в течение 14 дней. В послеоперационном периоде на протяжении первых 2–3 дней у всех пациентов отмечался незначительный корнеальный синдром, умеренная инъекция глазного яблока, дискомфорт в глазу, снижение зрения. На 5-е сутки мягкую контактную линзу удаляли.

При окрашивании флюоресцеином определялось полное восстановление эпителия роговицы. Никаких интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось.

Статистическую обработку данных проводили с помощью персонального компьютера с использованием программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США). Характер распределения данных оценивали с использованием критерия Шапиро — Уилка. Данные представлены в формате Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили соответственно, а также в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD (Standard Deviation) — стандартное отклонение. Сравнение значений до и после операции с нормальным распределением данных проводили с использованием t -критерия Стьюдента; для зависимых выборок с распределением, отличным от нормального, с использованием критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 30 глаз 30 пациентов (21 (68 %) мальчик, 9 (32 %) девочек) с медианным возрастом 16 (15; 17) лет (от 12 до 17 лет).

Через 12 месяцев после кросслинкинга НКОЗ и МКОЗ были статистически значимо выше дооперационных ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона) (табл., рис. 1).

Данные сферэквивалента рефракции субъективно и цилиндрического компонента рефракции по субъективной коррекции через 12 месяцев после операции были статистически значимо меньше данных до операции ($p < 0,05$, t -критерий Стьюдента для зависимых выборок).

Через 12 месяцев после кросслинкинга данные сферэквивалента рефракции объективно, сферы (субъективно и объективно), цилиндра объективно, элевации

Таблица. Клинико-морфофункциональные результаты до и после кросслинкинга у детей и подростков (Me (Q1; Q3))

Table. Clinical and morphofunctional results before and after crosslinking in children and adolescents (Me (Q1; Q3))

Показатель / Parameter	До операции / Before the operation	12 месяцев после операции / 12 months after surgery	p -value*
НКОЗ / UDVA (decimal)	0,30 (0,05; 0,40), $M \pm SD$: 0,27 \pm 0,21	0,30 (0,20; 0,40), $M \pm SD$: 0,33 \pm 0,20	0,039
МКОЗ / CDVA (decimal)	0,60 (0,40; 0,80), $M \pm SD$: 0,59 \pm 0,25	0,60 (0,50; 1,00), $M \pm SD$: 0,67 \pm 0,23	0,010
Сферэквивалент субъективно, дптр / SE subjectively, D	-4,56 (-5,19; -3,50), $M \pm SD$: -4,31 \pm 1,45	-4,25 (-4,81; -3,25), $M \pm SD$: -4,13 \pm 1,40	0,015**
Сфера субъективно, дптр / Sphere subjectively, D	-2,50 (-3,50; -1,50), $M \pm SD$: -2,49 \pm 1,38	-2,25 (-3,50; -1,38), $M \pm SD$: -2,43 \pm 1,40	0,853**
Цилиндр субъективно, дптр / Cylinder subjectively, D	-3,75 (-5,00; -2,63), $M \pm SD$: -3,84 \pm 1,66	-3,38 (-4,75; -2,13), $M \pm SD$: -3,40 \pm 1,53	0,015**
Сферэквивалент объективно, дптр / SE objectively, D	-5,50 (-6,88; -4,75)	-5,50 (-7,13; -4,38)	0,315
Сфера объективно, дптр / Sphere objectively, D	-3,25 (-4,00; -2,25)	-3,00 (-4,25; -2,25)	0,575
Цилиндр объективно, дптр / Cylinder objectively, D	-4,75 (-6,25; -3,50), $M \pm SD$: -4,76 \pm 2,08	-4,50 (-6,00; -3,00), $M \pm SD$: -4,54 \pm 2,03	0,171**
Элевация передней поверхности роговицы, мкм / Elevations (front), μ m	14,00 (11,00; 26,00)	16,00 (14,00; 25,00)	0,108
Элевация задней поверхности роговицы, мкм / Elevations (back), μ m	25,00 (18,00; 42,00)	26,00 (21,00; 42,00)	0,074
Минимальная толщина роговицы, мкм / Minimum corneal thickness, μ m	460,00 (445,00; 477,00)	457,00 (441,00; 477,00)	0,112
K1, дптр / K1, D	44,60 (43,20; 46,90)	44,60 (42,90; 46,50)	0,481
K2, дптр / K2, D	48,30 (47,30; 51,25)	48,20 (47,21; 49,20)	0,779

Примечание: * — ненормальное распределение данных — сравнение до и после операции по критерию Вилкоксона, если не указано иное; ** — нормальное распределение данных — сравнение до и после операции по t -критерию Стьюдента для зависимых выборок.
Note: * — abnormal data distribution-comparison before and after the operation by the Wilcoxon test, unless otherwise specified; ** — normal data distribution-comparison before and after the operation by the Student's t -test for dependent samples.

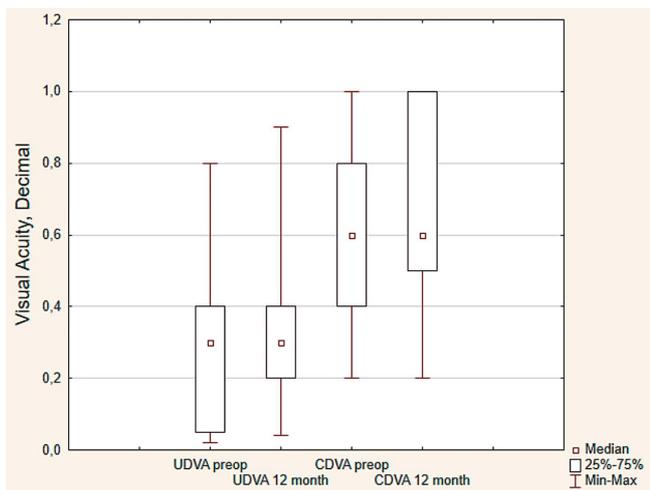


Рис. 1. Визуальные результаты до и после кросслинkinга у детей и подростков

Fig. 1. Visual results before and after crosslinking in children and adolescents

передней и задней поверхности роговицы, минимальной толщины роговицы (рис. 2) и кератометрии (K1 и K2) статистически значимо не отличались от данных до операции ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кератоконус — заболевание, которое встречается и в детской популяции. Высокотехнологичные методы диагностики, такие как Sheimpflug-камера, ОКТ, позволяют на ранних стадиях точно поставить диагноз и своевременно начать лечение, что особенно важно в детском возрасте в связи с более быстрым прогрессированием кератоконуса. Своевременное проведение CXL позволяет замедлить прогрессирование кератоконуса у детей

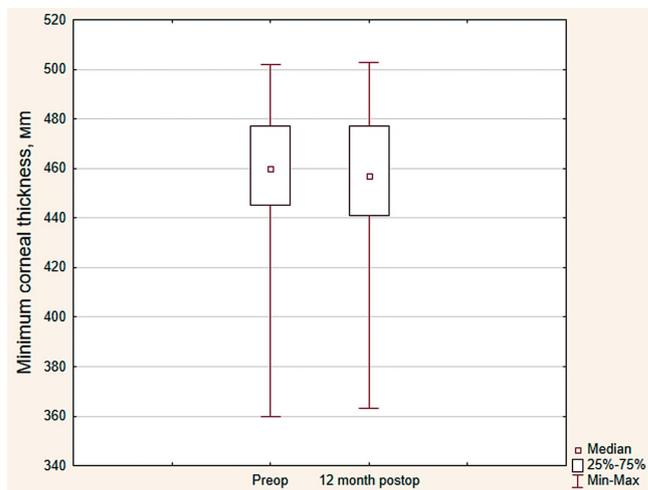


Рис. 2. Минимальная толщина роговицы до и после кросслинkinга у детей и подростков

Fig. 2. Minimum corneal thickness before and after crosslinking in children and adolescents

(минимальная толщина роговицы до операции — 460,00 (445,00; 477,00), после операции — 457,00 (441,00; 477,00), $p = 0,112$; K1 до операции — 44,60 (43,20; 46,90), после операции — 44,60 (42,90; 46,50), $p = 0,481$; K2 до операции — 48,30 (47,30; 51,25), после операции — 48,20 (47,21; 49,20), $p = 0,779$; ЭЗП до операции — 25,00 (18,00; 42,00), после операции — 26,00 (21,00; 42,00), $p = 0,074$) и повысить остроту зрения (НКОЗ с 0,30 (0,05; 0,40) до 0,30 (0,20; 0,40) ($p = 0,039$); МКОЗ с 0,60 (0,40; 0,80) до 0,60 (0,50; 1,00) ($p = 0,010$)).

ВКЛАД АВТОРОВ:

Маркова Е.Ю. — отбор пациентов, постановка диагноза, лечение; Авакянц Г.В. — сбор, перевод и обработка материала, написание текста; Кечин Е.В. — статистическая обработка данных, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маркова Е.Ю., Костенёв С.В., Григорьева А.Г., Перфильева Е.А. Современные тенденции в лечении кератоконуса у детей. *Офтальмология*. 2017;14(3):188–194. [Markova E.Yu., Kostenyov S.V., Grigorieva A.G., Perfilieva E.A. Current trends in the treatment of keratoconus in children. *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologia*. 2017;14(3):188–194 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-188-194
2. Rabinowitz Y.S. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:297–319. DOI: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7
3. Bykhovskaya Y., Li X., Epifantseva I., Haritunians T. Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene is associated with keratoconus in family-based and case-control studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):4152–4157. DOI: 10.1167/iovs.11-9268
4. Cheung I.M., McGee C.N., Sherwin T. A new perspective on the pathobiology of keratoconus: inter play of stromal wound healing and reactive species-associated processes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;96:188–196. DOI: 10.1111/cxo.12025
5. Kankariya V.P., Kymionis G.D., Diaknois V.E. Management of pediatric keratoconus — evolving role of corneal collagen cross-linking: an update. *Ind J Ophthalmol*. 2013;61(8):435–440. DOI: 10.4103/0301-4738.116070
6. Kamiya K., Shimizu K., Ohmoto F. Effect of aging on corneal biochemical parameters using the ocular response analyzer. *J Refract Surg*. 2009;25:888–893. DOI: 10.3928/1081597X-20090917-10
7. Rehany U., Rumelt S. Corneal hydrops associated with vernal conjunctivitis as a presenting sign of keratoconus in children. *Ophthalmology*. 1995;102(12):2046–2049. DOI: 10.1016/s0161-6420(95)30755-5
8. Reeves S.W., Stinnett S., Adelman R.A. Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):607–611. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.05.029
9. Caputo R., Versaci F., Pucci N., de Libero C. Very low prevalence of keratoconus in a large series of vernal keratoconjunctivitis patients. *Am J Ophthalmol*. 2016;172:64–71. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.09.009
10. Rabinowitz Y.S., Garbus J., McDonnell P.J. Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(3):365–371. DOI: 10.1001/archoph.1990.01070050063032
11. Tuf S.J., Moodaley L.C., Gregory W.M. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology*. 1994;101:439–447.
12. Gomes J.A., Tan D., Rapuano C.J., Belin M.W., Ambrósio R. Jr, Guell J.L., Malecaze F., Nishida K., Sangwan V.S.; Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015 Apr;34(4):359–369. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000408
13. Arora R., Gupta D., Goyal J.L., Jain P. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg*. 2012;28:759–762. DOI: 10.3928/1081597X-20121011-02
14. Bakshi E., Barkana Y., Goldich Y., Avni I., Zadok D. Corneal Cross-Linking for Progressive Keratoconus in Children: Our Experience. *Int J Keratoconic Ectatic Corneal Dis*. 2012;1:53–56.
15. Buzzonetti L., Petrocchi G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: Early results. *J Refract Surg*. 2012;28:763–767. DOI: 10.3928/1081597X-20121011-03
16. Caporossi A., Mazzotta C., Baiocchi S., Caporossi T., Denaro R., Balestrazzi A. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea*. 2012;31:227–231.
17. Chatzis N., Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric [corrected] corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg*. 2012;28:753–758. DOI: 10.3928/1081597X-20121011-01
18. Magli A., Forte R., Tortori A., Capasso L., Marsico G., Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea*. 2013;32:597–601. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31826cf32d

19. Soeters N., Van der Lelij A., van der Valk R., Tahzib N.G. Corneal crosslinking for progressive keratoconus in four children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2011;21:48.
20. Vinciguerra P., Albé E., Frueh B.E., Trazza S., Epstein D. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:520–526. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.03.020
21. Zotta P.G., Moschou K.A., Diakonis V.F., Kymionis G.D., Almaliotis D.D., Karamitsos A.P. Corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in pediatric patients: A feasibility study. *J Refract Surg*. 2012;28:793–799. DOI: 10.3928/1081597X-20121011-08

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Маркова Елена Юрьевна
доктор медицинских наук, заведующая отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4981-0755>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Авакянц Гоар Вардановна
врач-офтальмолог, аспирант
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-8474-8926>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кечин Евгений Владимирович
кандидат медицинских наук, научный сотрудник организационно-методического отдела
Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-6732-1226>

ABOUT THE AUTHORS

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Markova Elena Yu.
MD, head of the microsurgery and functional rehabilitation of children's eye department
Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4981-0755>

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Avakants Goar V.
postgraduate
59A, Beskudnikovsky blvd, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8474-8926>

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Kechin Evgeny V.
PhD, researcher of the organizational and methodological department
59A, Beskudnikovsky blvd, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6732-1226>

Анализ эффективности и безопасности имплантации новой асферической гидрофобной акриловой монофокальной ИОЛ в краткосрочном периоде наблюдения

К.Б. Першин^{1,2}Н.Ф. Пашинова^{1,2}А.Ю. Цыганков¹Е.А. Корнеева¹¹ 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(4):845–851

Цель: оценить результаты имплантации новой гидрофобной акриловой монофокальной ИОЛ в автоматизированной системе доставки с предварительной загрузкой в краткосрочном периоде наблюдения. **Пациенты и методы.** В проспективное исследование включены 89 пациентов (114 глаз) после билатеральной или монологической имплантации ИОЛ Clareon со средним сроком наблюдения 2,1 ± 0,4 (1–4) месяца. Возрастной диапазон составил от 53 до 87 (71,1 ± 5,2) лет. Во всех случаях применяли роговичный разрез 1,8 мм. Для имплантации с использованием системы AutoNoMe® ИОЛ 26 диоптрий и выше разрез расширяли на 0,2 мм. Расчет оптической силы ИОЛ проводили с применением формулы SRK/T, ретроспективный анализ — с помощью формул Hoffer Q, Haigis, Holladay II, Olsen, Barrett Universal II и Kane. **Результаты.** Во все исследуемые периоды (1 день, 1 неделя и 1 месяц) отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение как МКОЗд (с $0,13 \pm 0,02$ в дооперационном периоде до $0,81 \pm 0,07$ через 1 месяц после хирургического вмешательства), так и МКОЗ (с $0,32 \pm 0,15$ до операции до $0,94 \pm 0,11$ после операции). При оценке процента глаз с МКОЗд 0,9 и выше показана статистически значимая ($p < 0,05$) разница во всех исследуемых периодах. Наименьшая MAE показана для формул Barrett Universal II (0,292), SRK/T (0,312) Kane (0,301) и Olsen (0,325). Для формул Hoffer Q и Holladay 2 значения MAE были значимо выше ($p < 0,05$). Наиболее высокая частота попадания в целевую рефракцию ±0,25 дптр показана для формул Barrett Universal II и Kane (68 и 69 % соответственно), а наименьшая — для формул Hoffer Q и Holladay 2 (28 и 35 % соответственно). Основной конечный показатель исследования (МКОЗд = 1,0) достигнут в 95,6 % ($n = 109$), при этом отклонение в МКОЗ в ±0,1 отмечали еще на 4 глазах (3,5 %). В период наблюдения до 4 месяцев глистенинг не выявлен. **Заключение.** В работе представлен анализ первого в Российской Федерации опыта имплантации новой монофокальной ИОЛ Clareon. Результаты имплантации новой гидрофобной акриловой монофокальной ИОЛ в автоматизированной системе доставки с предварительной загрузкой показали хороший клинико-функциональный эффект, высокую частоту достижения целевого результата и отсутствие значимых побочных эффектов. Для расчета оптической силы новой ИОЛ рекомендуется использовать формулы Kane, Barrett Universal II и SRK/T с применением диагностической навигационной системы Verion.

Ключевые слова: катаракта, монофокальная ИОЛ, Clareon**Для цитирования:** Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Корнеева Е.А. Анализ эффективности и безопасности имплантации новой асферической гидрофобной акриловой монофокальной ИОЛ в краткосрочном периоде наблюдения. *Офтальмология*. 2021;18(4):845–851. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-845-851>**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах**Конфликт интересов отсутствует**

Efficacy and Safety Analysis of the New Aspheric Hydrophobic Acrylic Monofocal IOL Implantation at Short-Term Follow-Up

K.B. Pershin^{1,2}, N.F. Pashinova^{1,2}, A.Iu. Tsygankov¹, E.A. Korneeva¹

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(4):845–851

Aim. To evaluate the results of implantation of a new hydrophobic acrylic monofocal IOL in an automated preloaded delivery system in the short-term follow-up period. **Patients and methods.** The prospective study included 89 patients (114 eyes) after bilateral or monolateral Clareon IOL implantation with a mean follow-up of 2.1 ± 0.4 (1–4) months. The age range was 53 to 87 (71.1 ± 5.2) years. A corneal incision of 1.8 mm was used in all cases. For implantation using the AutonoMe® system, the incision was enlarged by 0.2 mm for implantation IOL 26 D and higher. IOL optical power was calculated using the SRH/T formula; retrospective analysis was performed using the Hoffer Q, Haigis, Holladay II, Olsen, Barrett Universal II, and Kane formulas. **Results.** In all studied periods (1 day, 1 week and 1 month) there was statistically significant ($p < 0.05$) increase both of NCDVA (from 0.13 ± 0.02 in the preoperative period to 0.81 ± 0.07 in 1 month after surgical intervention), and BCDVA (from 0.32 ± 0.15 before surgery to 0.94 ± 0.11 after surgery). When assessing the percentage of eyes with an BCDVA of 0.9 or higher, a statistically significant ($p < 0.05$) difference was shown in all studied periods. The lowest MAE was shown for the Barrett Universal II (0.292), SRH/T (0.312) Kane (0.301), and Olsen (0.325) formulas. For the Hoffer Q and Holladay 2 formulas, MAE values were significantly higher ($p < 0.05$). The highest frequency of achieving the target refraction of ± 0.25 D was shown for the Barrett Universal II and Kane formulas (68 and 69 %, respectively), and the lowest for the Hoffer Q and Holladay 2 formulas (28 and 35 %, respectively). The primary endpoint of the study (BCDVA = 1.0) was achieved in 95.6 % ($n = 109$), with a deviation in BCVA of ± 0.1 noted in 4 eyes (3.5 %). No glistening was detected in the follow-up period up to 4 months. **Conclusion.** The paper presents an analysis of the first experience with the implantation of new Clareon monofocal IOLs in Russian Federation. The results of implantation of a new hydrophobic acrylic monofocal IOL in an automated preloaded delivery system showed a good clinical and functional effect, a high frequency of achieving the target result and the absence of significant side effects. The Kane, Barrett Universal II, and SRH/T formulas, using the Verion diagnostic navigation system, are recommended for calculating the optical power of the new IOL.

Keywords: cataract, monofocal IOL, Clareon, glistening

For citation: Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Iu., Korneeva E.A. Efficacy and Safety Analysis of the New Aspheric Hydrophobic Acrylic Monofocal IOL Implantation at Short-Term Follow-Up. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):845–851. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-845-851>

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы наряду с существенным прогрессом в отношении современных технологий производства интраокулярных линз продолжается поиск новых решений в хирургии катаракты (материалов и систем доставки) [1, 2]. Широкое распространение мультифокальных ИОЛ, несмотря на ряд значимых преимуществ, не привело к снижению спроса на монофокальные ИОЛ. Помимо восстановления остроты зрения, использование новых материалов для изготовления ИОЛ может приводить к снижению частоты побочных эффектов и нежелательных оптических феноменов, обуславливая большую удовлетворенность пациентов результатами проведенного хирургического вмешательства [3].

К одним из наиболее частых осложнений после имплантации монофокальных ИОЛ относят формирование вторичных помутнений и глестенинг [4]. В настоящее время одними из самых распространенных монофокальных ИОЛ являются акриловые, причем имплантация как гидрофильных (содержание влаги 18–38 %), так и гидрофобных (содержание влаги до 1,5 %) линз может

быть ассоциирована с развитием вышеуказанных осложнений. В работе А.А. Гамидова и соавт. был проведен анализ причин помутнения эксплантированной акриловой гидрофильной ИОЛ. Показано, что практически во всех случаях ($n = 4$) изменения в ИОЛ из гидрофильного акрила носили характер поверхностных отложений на передней поверхности оптического элемента линзы, причем в основном они локализовались в пределах центральной зоны (проекция области зрачка) [5].

При анализе характера помутнения ИОЛ из гидрофобного акрила обращает на себя внимание наличие единичных или множественных вакуолей с эффектом сверкания, так называемый глестенинг (англ. glistening). Для других типов линз, включая линзы из силикона, ПММА и гидрофильного акрила, такие помутнения нехарактерны [6]. Срок развития глестенинга колеблется от одного года после имплантации ИОЛ, а сам глестенинг имеет различную степень выраженности и характерен в отдаленном периоде наблюдения для подавляющего большинства гидрофобных ИОЛ [7, 8].

К.Б. Першин, Н.Ф. Пашинова, А.Ю. Цыганков, Е.А. Корнеева

Для снижения частоты помутнений и улучшения переносимости и стабильности была предложена новая асферическая гидрофобная акриловая интраокулярная линза Clareon® (Alcon, США) с предварительно загруженной системой доставки AutoNoMe®. В России данная ИОЛ зарегистрирована с сентября 2020 года (РУ 2020/12093), а в нашей клинике ее имплантацию проводят с июня 2021 года. ИОЛ изготовлена с использованием нового гидрофобного акрилового материала для обеспечения большей устойчивости в отношении глистенинга. Линза имеет улучшенные характеристики прозрачности линзы и минимальный уровень поверхностных помутнений [9, 10]. В ходе экспериментальных и клинических исследований показано, что новая гидрофобная акриловая ИОЛ не ассоциирована с глистенингом и поверхностным светорассеянием [11–14]. Эффективность предварительно загруженной системы доставки ИОЛ AutoNoMe подтверждена в ряде работ [15–18]. Вместе с тем в литературе доступно ограниченное число работ с результатами имплантации новой ИОЛ в условиях клинической практики, а в Российской Федерации такие статьи отсутствуют.

Цель — проанализировать результаты имплантации новой гидрофобной акриловой монофокальной ИОЛ в автоматизированной системе доставки с предварительной загрузкой в краткосрочном периоде наблюдения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включены 89 пациентов (114 глаз) после билатеральной или монологической имплантации ИОЛ Clareon (Alcon, США) со средним сроком наблюдения 2,1 ± 0,4 (1–4) месяца. Исследование проведено в период с июня 2021 по сентябрь 2021 года. Гендерное распределение характеризовалось некоторым преимуществом женщин ($n = 51$; 57,3 %) по сравнению с мужчинами ($n = 38$; 42,7 %). Возрастной диапазон составил от 53 до 87 (71,1 ± 5,2) лет.

Критерии включения пациентов в исследование: роговичный астигматизм менее 1,5 дптр, отсутствие предшествующих офтальмохирургических операций. Критерии исключения: необходимость проведения комбинированных операций, наличие тяжелой сопутствующей офтальмопатологии (ВМД, макулярный разрыв, диабетическая ретинопатия, глаукома II–IV ст., кератоконус, отслойка сетчатки). Всем пациентам проведено комплексное стандартное и специальное офтальмологическое обследование. Во всех случаях использовали диагностическую навигационную систему Verion (Alcon, США), сканирующую кератотопографию Pentacam (Oculus, Германия) и оптическую когерентную томографию (Optovue, США). В предоперационном периоде проводили оценку аксиальной длины глаза, глубины передней камеры, сферического и цилиндрического компонента рефракции, некорректированной (НКОЗ) и максимально скорректированной (МКОЗ) остроты зрения вдаль (5 метров), внутриглазного давления (ВГД).

В послеоперационном периоде указанные выше параметры изучали в сроки 1 день, 1 неделя и 1 месяц, основной конечный показатель исследования МКОЗ — через 1 месяц после операции.

Фактоэммульсификацию катаракты проводили по стандартной методике с использованием прибора Stellaris Elite (Bausch and Lomb, США) и под капельной анестезией. Во всех случаях применяли роговичный разрез 1,8 мм. Для имплантации с использованием системы AutoNoMe® ИОЛ диоптрийностью 26 и выше разрез расширяли на 0,2 мм. Расчет оптической силы ИОЛ проводили с применением формулы SRK/T, ретроспективный анализ — с помощью формул Hoffer Q, Haigis, Holladay II, Olsen, Barrett Universal II и Kane.

ИОЛ Clareon (рис. 1) — асимметричная двояковыпуклая линза, выполненная из гидрофобного акрилатного/метакрилатного сополимера с фильтрами ультрафиолетового и синего спектра. Спектральное пропускание для данной ИОЛ +20,0 дптр составляет 10 % при 403 нм, рефракционный индекс (коэффициент преломления) — 1,55 при 35 °С, а оптическая сила — от +6,0 до +30,0 дптр (с шагом в 0,5 дптр). Диаметр оптической части линзы соответствует 6,0 мм, общий диаметр — 13,0 мм, угол наклона гаптической части — 0°. Форма гаптических элементов — L-модифицированная гаптика Stableforce®.

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), минимального (min) и максимального (max) значения. Для оценки достоверности полученных результатов при сравнении средних показателей использовался t -критерий Стьюдента, при сравнении частот встречаемости признака — точный критерий Фишера. Различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$,



Рис. 1. Внешний вид ИОЛ Clareon (модель CNAOTO) и системы доставки AutoNoMe

Fig. 1. IOL Clareon CNAOTO and Autonomie delivery system appearance

доверительный интервал 95 %. Для каждой формулы определяли среднюю погрешность (ME), среднюю абсолютную погрешность (MAE), стандартное отклонение (SD), медианную абсолютную погрешность (MedAE), максимальную абсолютную погрешность (MaxAE), а также процент глаз в диапазоне погрешностей 0,25, 0,5, 1,0 и 2,0 дптр. Ранжирование исследуемых формул проводили по MAE.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В послеоперационном периоде проводили оценку некорригированной и максимально корригированной остроты зрения вдаль в сроки 1 день, 1 неделя и 1 месяц после операции (рис. 2). Во все исследуемые периоды отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение как НКОЗд (с $0,13 \pm 0,02$ в дооперационном периоде до $0,81 \pm 0,07$ через 1 месяц после хирургического вмешательства), так и МКОЗд (с $0,32 \pm 0,15$ до операции до $0,94 \pm 0,11$ после операции) в исследуемой группе пациентов.

При оценке процента глаз с МКОЗд 0,9 и выше показана статистически значимая ($p < 0,05$) разница во всех исследуемых периодах (рис. 3).

Расчет оптической силы ИОЛ проводили по формуле SRK/T. Несмотря на высокую частоту попадания

в целевую рефракцию, у части пациентов отмечались ошибки рефракции (рис. 4).

По мере увеличения срока наблюдения за пациентами после операции процент ошибок рефракции больше 1,0 дптр и от 0,5 до 1,0 дптр снижался. Однако в срок наблюдения 1 месяц ошибки рефракции менее 0,5 дптр отмечали в 89,5 % глаз, в связи с этим нами был проведен ретроспективный анализ эффективности других известных формул для расчета оптической силы ИОЛ (табл. 1).

Наименьшая MAE показана для формул Barrett Universal II (0,292), SRK/T (0,312) Kane (0,301) и Olsen (0,325). Для формул Hoffer Q и Holladay 2 значения MAE были значимо выше ($p < 0,05$). Значения MAE при использовании формулы Haigis были выше (0,381), однако статистически незначимы ($p > 0,05$). Наиболее высокая частота попадания в целевую рефракцию $\pm 0,25$ дптр показана для формул Barrett Universal II и Kane (68 и 69 % соответственно), а наименьшая — для формул Hoffer Q и Holladay 2 (28 и 35 % соответственно). Частота попадания в целевую рефракцию $\pm 2,0$ дптр выше 90 % определена для всех исследуемых формул, однако наибольшая частота 99–100 % показана для формул SRK/T, Barrett Universal II и Kane.

Основной конечный показатель исследования (МКОЗд = 1,0) достигнут в 95,6 % ($n = 109$), при этом отклонение в МКОЗ в $\pm 0,1$ имело место еще на 4 глазах (3,5 %). Дислокации ИОЛ клинически и по данным ОКТ не выявлено (рис. 5). В период наблюдения до 4 месяцев глестенинг не был отмечен. У 8 больных (7 %) выявлен десцеметит через 1 сутки после операции, состояние купировали с помощью локальной медикаментозной терапии.

Выбор модели монофокальной ИОЛ и способов ее доставки остается актуальной проблемой в катарактальной хирургии в связи с риском развития вторичных помутнений ИОЛ и глестенинга в отдаленном периоде наблюдения, точностью попадания в запланированную

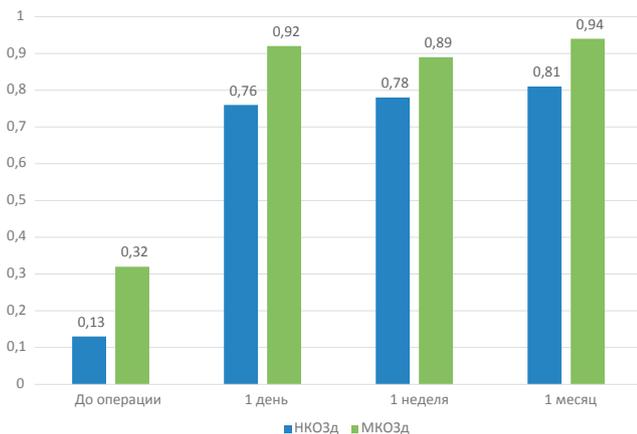


Рис. 2. НКОЗд и МКОЗд после имплантации ИОЛ Clareon

Fig. 2. UCVA and BCVA after Clareon IOL implantation

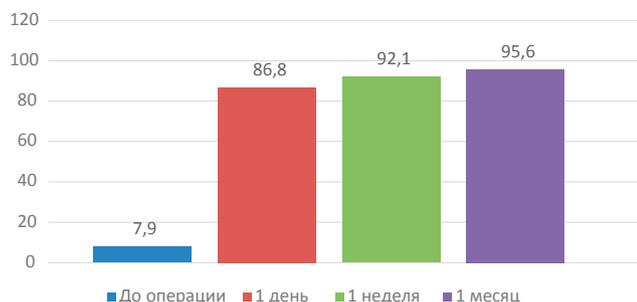


Рис. 3. Процент глаз с МКОЗд 0,9 и выше

Fig. 3. Percent of eyes within BCVA 0.9 and higher

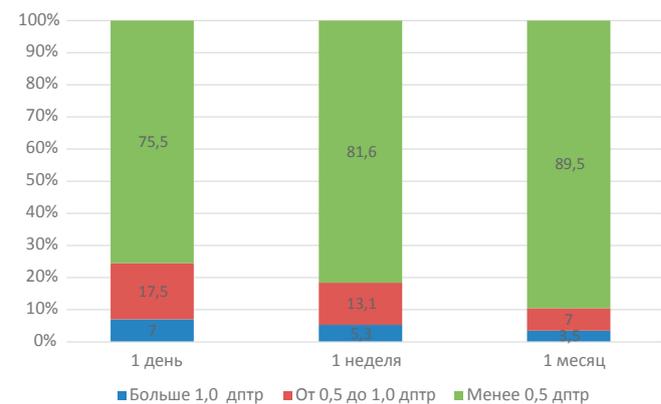


Рис. 4. Процент ошибок рефракции в зависимости от срока наблюдения при расчете по формуле SRK/T

Fig. 4. Percent of refractive error according to follow-up period when using SRK/T formula

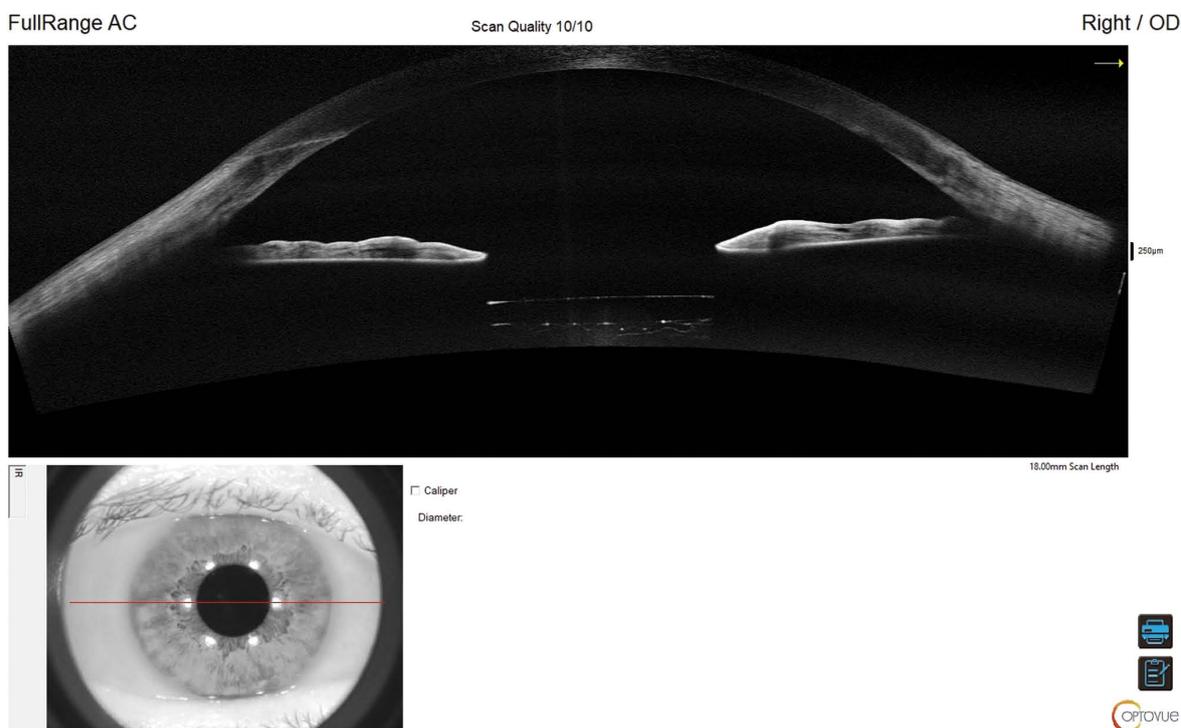
Таблица 1. Ретроспективный анализ эффективности формул для расчета оптической силы ИОЛ Clareon**Table 1.** Retrospective analysis of Clareon IOL optic power calculation effectiveness

Формула	ME (дптр)	MAE (дптр)	SD (дптр)	MedAE (дптр)	MaxAE (дптр)	±0,25 дптр (%)	±0,50 дптр (%)	±1,00 дптр (%)	±2,00 дптр (%)
Barrett Universal II	0,03	0,292	0,299	0,198	1,320	68	75	96	100
Haigis	-0,02	0,381	0,512	0,167	2,814	49	71	89	96
Hoffer Q	-0,01	0,518	0,406	0,402	2,915	28	62	84	90
Holladay 2	0,04	0,441	0,456	0,212	2,467	35	71	90	92
Olsen	0,03	0,325	0,441	0,198	2,334	52	77	89	94
SRK/T	0,04	0,312	0,382	0,249	2,114	51	69	96	99
Kane	-0,02	0,301	0,326	0,214	1,296	69	82	100	100

рефракцию, сохранностью формы и размеров операционных разрезов и, как следствие, индуцируемых aberrаций, удобства и безопасности имплантации, снижения случаев повреждений поверхности ИОЛ. А. Maxwell и соавт. изучали эффективность и безопасность новой трехчастной акриловой гидрофобной ИОЛ Clareon в рамках открытого мультицентрового исследования со сроком наблюдения до 3 лет. В исследование вошли 179 пациентов, при этом на трехлетнем сроке наблюдения были доступны данные по 138 пациентам. Согласно результатам анкетирования полностью удовлетворены послеоперационным результатом были 95,2 % больных, а частота нежелательных побочных феноменов была ниже, чем в среднем после имплантации монофокальных ИОЛ. Авторы заключили, что исследуемая ИОЛ эффективна и безопасна в отдаленном (3 года) периоде наблюдения [9]. В нашей работе получены аналогичные

благоприятные клиничко-функциональные результаты при меньшем (до 4 месяцев) периоде наблюдения.

Т. Oshika и соавт. опубликовали результаты собственного мультицентрового исследования, проведенного в трех клинических центрах Японии и охватывающего период наблюдения от 1 года до 9 лет. Всего в исследование были включены 110 пациентов (110 глаз), из них в 20 случаях доступен 9-летний период наблюдения. Через 1 год наблюдений МКОЗ равная 0,8 была свойственна 100 % глаз, а 1,0 — 91,8 % глаз. Авторы не отмечали глестининг или наличие вторичных помутнений ИОЛ. Через 9 лет наблюдений благоприятные функциональные результаты соответствовали таковым через 1 год наблюдений, а одному пациенту (5 %) понадобилось проведение лазерной капсулотомии [13]. В дальнейшем теми же авторами опубликован анализ результатов имплантации исследуемой ИОЛ

**Рис. 5.** Визуализация положения имплантированной ИОЛ через 7 суток после операции**Fig. 5.** Visualization of the implanted IOL position 7 days after surgery

в 18 клинических центрах, при этом подтверждены благоприятные клиничко-функциональные результаты имплантации и отсутствие значимых побочных эффектов [19]. В нашей работе, возможно, в связи с небольшим сроком наблюдения, глестенинг и вторичные помутнения ИОЛ не отмечались.

К. Negishi и соавт. оценивали рефракционную стабильность и эффективность при имплантации новой ИОЛ Clareon с системой доставки AutoNoMe у 46 пациентов (46 глаз). Максимальный срок наблюдения за пациентами составил 3 месяца. Авторы указали на значимое улучшение НКОЗ и МКОЗ, стабильность глубины передней камеры, но несколько более длительное послеоперационное заживление в связи с необходимостью использования роговичного разреза 2,4 мм [18]. В нашей работе применяли разрез 1,8 и 2,0 мм, которые после имплантации растягивались до 2,0 и 2,2 мм соответственно, в связи с этим время послеоперационного восстановления пациентов было меньше 1 месяца.

N. Stanojčić и соавт. проводили сравнительное исследование эффективности двух монофокальных ИОЛ — Clareon ($n = 140$) и Tecnis ($n = 134$) при билатеральной имплантации у 139 пациентов с катарактой. Авторы не выявили значимых различий между двумя группами в отношении достижения целевой остроты зрения, появления вторичных помутнений и глестенинга,

а также интра- или послеоперационных осложнений [11]. В нашей работе сравнительный анализ с другими ИОЛ не проводился. Такое исследование может быть следующим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлен анализ первого в Российской Федерации опыта имплантации новой монофокальной ИОЛ Clareon. Результаты имплантации новой гидрофобной акриловой монофокальной ИОЛ в автоматизированной системе доставки с предварительной загрузкой показали хороший клиничко-функциональный эффект, высокую частоту достижения целевого результата и отсутствие значимых побочных эффектов. Для расчета оптической силы новой ИОЛ рекомендуется использовать формулы Kane, Barrett Universal II и SRK/T, применять диагностическую навигационную систему Verion®. С целью уточнения показаний и противопоказаний к имплантации новой монофокальной ИОЛ планируется проведение исследований с большим сроком наблюдения, а также в сравнительном аспекте с другими 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;
 Корнеева Е.А. — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Коновалова М.М., Цыганков А.Ю., Коновалов М.Е. Клиничко-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-meditsinskij zhurnal*. 2019;15(2):518–524 (In Russ.).]
- 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 Lenses Implantation. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2019;16(1):19–25 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2019-1-19-25
- Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Применение монофокальных интраокулярных линз при проведении хирургического лечения катаракты у взрослых пациентов: систематический обзор. *Офтальмология*. 2018;15(4):484–491. [Krysanov I.S., Krysanova V.S., Ermakova V.Yu. Using of Monofocal Intraocular Lenses Different Types for Cataract Surgery in Adult Patients: Systematic Review. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2018;15(4):484–491 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-484-491
- Гамидов А.А., Федоров А.А., Новиков И.А., Касьянов А.А., Сипливый В.И. Анализ причин помутнений акриловых интраокулярных линз. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(3):64–70. [Gamidov A.A., Fedorov A.A., Novikov I.A., Kas'yanov A.A., Sipliviy V.I. Analyzing causes for opacification of acrylic IOLs. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftalmologii*. 2015;131(3):64–70 (In Russ.).] DOI: 10.17116/ofalma2015131364-70
- Гамидов А.А., Новиков И.А., Цымбал А.А., Гамидов Р.А. Результаты сканирующей электронной микроскопии эксплантационных ИОЛ из гидрофильного акрила с помутнениями. *Офтальмология*. 2021;18(2):276–283. [Gamidov A.A., Novikov I.A., Tsymbal A.A., Gamidov R.A. Results of Scanning Electron Microscopy of Explanted Hydrophilic Acrylic IOLs. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2021;18(2):276–283 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2021-2-276-283
- Oshika T., Ando H., Inoue Y., Eguchi S., Sato Y., Sugita T., Nishimura T., Hayashi K., Fujita Y., Miyata A., Sasaki N., Miyata K. Influence of surface light scattering and glistenings of intraocular lenses on visual function 15 to 20 years after surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2018;44(2):219–225. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.12.014
- Chang A., Kugelberg M. Glistenings 9 years after phacoemulsification in hydrophobic and hydrophilic acrylic intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(6):1199–1204. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.09.038
- Рамазанова Л.Ш., Напылова О.А., Шамратов Р.З. О возможных механизмах влияния оптических интраокулярных имплантов на характеристики нейросенсорной реабилитации и адаптации у пациентов с артерифакией. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2021;18(1):30–35. [Ramazanova L.S., Napylova O.A., Shamratov R.Z. About the Possible Mechanisms of the Influence of Optical Intraocular Implants on the Characteristics of Neurosensory Rehabilitation and Adaptation in Patients with Pseudophakia. Literature Review. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2021;18(1):30–35 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2021-1-30-35
- Maxwell A., Suryakumar R. Long-term effectiveness and safety of a three-piece acrylic hydrophobic intraocular lens modified with hydroxyethyl-methacrylate: an open-label, 3-year follow-up study. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2031–2037. DOI: 10.2147/OPTH.S175060
- Werner L., Thatthamla I., Ong M., Schatz H., Garcia-Gonzalez M., Gros-Otero J., Cañones-Zafra R., Teus M.A. Evaluation of clarity characteristics in a new hydrophobic acrylic IOL in comparison to commercially available IOLs. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(10):1490–1497. DOI: 10.1016/j.jcrs.2019.05.017
- Stanojčić N., O'Brart D., Hull C., Wagh V., Azan E., Bhogal M., Robbie S., Li J.O. Visual and refractive outcomes and glistenings occurrence after implantation of 2 hydrophobic acrylic aspheric monofocal IOLs. *J Cataract Refract Surg*. 2020;46(7):986–994. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000201
- Werner L., Thatthamla I., Ong M., Schatz H., Garcia-Gonzalez M., Gros-Otero J., Cañones-Zafra R., Teus M.A. Evaluation of clarity characteristics in a new hydrophobic acrylic IOL in comparison to commercially available IOLs. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(10):1490–1497. DOI: 10.1016/j.jcrs.2019.05.017
- Oshika T., Fujita Y., Inamura M., Miyata K. Mid-term and long-term clinical assessments of a new 1-piece hydrophobic acrylic IOL with hydroxyethyl methacrylate. *J Cataract Refract Surg*. 2020;46(5):682–687. DOI: 10.1016/j.jcrs.0000000000000142
- Lehmann R., Maxwell A., Lubeck D.M., Fong R., Walters T.R., Fakadej A. Effectiveness and Safety of the Clareon Monofocal Intraocular Lens: Outcomes from a 12-Month Single-Arm Clinical Study in a Large Sample. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:1647–1657. DOI: 10.2147/OPTH.S295008
- Cennamo M., Favuzza E., Salvatici M.C., Giuranno G., Buzzi M., Mencucci R. Effect of manual, preloaded, and automated preloaded injectors on corneal incision architecture after IOL implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2020;46(10):1374–1380. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000295
- Bedar M.S., Kellner U. Klinische Erfahrung mit der Clareon®-IOL und dem AutoNoMe®-Implantationssystem [Clinical experience with the Clareon® IOL and

К.Б. Першин, Н.Ф. Пашинова, А.Ю. Цыганков, Е.А. Корнеева

- the AutoNoMe® implantation system]. *Ophthalmologe*. 2020;117(11):1100–1104. DOI: 10.1007/s00347-020-01075-9
17. Liu J., Wolfe P., Hernandez V., Kohnen T. Comparative assessment of the corneal incision enlargement of 4 preloaded IOL delivery systems. *J Cataract Refract Surg*. 2020;46(7):1041–1046. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000214
18. Negishi K., Masui S., Torii H., Nishi Y., Tsubota K. Refractive stability of a new single-piece hydrophobic acrylic intraocular lens and corneal wound repair after implantation using a new automated intraocular lens delivery system. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238366. DOI: 10.1371/journal.pone.0238366
19. Oshika T., Sasaki N.; Clinical Study Group on New Intraocular Lens and Delivery System. One-year multicenter evaluation of a new hydrophobic acrylic intraocular lens with hydroxyethyl methacrylate in automated preloaded delivery system. *J Cataract Refract Surg*. 2021. Epub ahead of print. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000746

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Офтальмологический центр «Экзимер»
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Першин Кирилл Борисович
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 «Экзимер»,
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 «Экзимер»
Цыганков Александр Юрьевич
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, научный референт медицинского директора сети клиник
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация

Офтальмологический центр «Экзимер»
Корнеева Екатерина Антоновна
кандидат медицинских наук, 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, Russia
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

“Eximer” Eye Center
Tsygankov Alexander Iu.
PhD, scientific advisor
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation

“Eximer” Eye Center
Korneeva Ekaterina A.
PhD, ophthalmologist
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation

Correction of Astigmatism by a Single-Focus Toric Intraocular Lens during Cataract Surgery: Refractive State and Visual Acuity



M.A. Alnoelaty Almasri V.C. Stebnev

Samara State Medical University
Chapaevsky str., 89, Samara, 443099, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):852–856

Purpose: the main purpose of study is to obtain a better visual outcome after implantation of a monofocal toric IOLs by accurate measurement, calculations and visual assessment. **Methods.** Fifty eyes with astigmatism of more than 2.5 D were included in a hospital-based prospective study. A biometric evaluation is done by Lenstar. Barette's toric calculation method is used to measure toric IOLs power. In a vertical position, preoperative axis marking was done by both bubble marker and direct slit beam. On table, in a horizontal position, axis marking was reassessed. After phacoemulsification, a monofocal Supra Phob toric IOL was implanted and rotated to match corneal axis marking. Best-corrected visual acuity was measured postoperatively at 1 and 3 months. **Results.** Reduction of mean of refractive astigmatism was reported postoperatively from 4.0 ± 0.79 preoperatively to 0.7 ± 0.28 at 1 month and 0.6 ± 0.27 at 3 months postoperatively. In whole, 96 % has residual astigmatism less than 1 D at 3 months postoperatively, while 8 % eyes had residual astigmatism more than 1 D. In whole, 76 % patients had IOLs rotation of less than or equal to 5° , 20 % patients had it between 6° and 10° and 4 % eyes had more than 10° at day 7 postoperatively, in which repositioning of IOLs was required. **Conclusion.** To reduce postoperative residual astigmatism after toric IOLs and to get better results, accurate measurement of parameters and proper calculation are essential.

Keywords: phacoemulsification, rotation, calculator, stability, visual acuity

For citation: Alnoelaty Almasri M.A., Stebnev V.C. Correction of Astigmatism by a Single-Focus Toric Intraocular Lens during Cataract Surgery: Refractive State and Visual Acuity. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):852–856. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-852-856>

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

There is no conflict of interests



Использование однофокусной торической интраокулярной линзы для коррекции астигматизма в процессе хирургии катаракты: рефракционное состояние и острота зрения

М.А. Альноелати Альмасри, В.С. Стебнев

ФГБУЗ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Чапаевская, 89, Самара, 443099, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):852–856

Цель: получение наилучшего визуального результата после имплантации монофокальной торической ИОЛ путем точных измерений, расчетов и визуальной оценки. **Методы.** Пятьдесят глаз с астигматизмом более 2,5 D были включены в проспективное исследование, проведенное в Самарской областной клинической больнице. Биометрическую оценку проводили с помощью оптического биометра Lenstar. Для измерения мощности торических ИОЛ был использован калькулятор Barret. В вертикальном положении предоперационную маркировку оси выполняли как пузырьковым маркером, так и прямым щелевым лучом. В горизонтальном положении маркировка оси была уточнена. После фактоэмульсификации была имплантирована монофокальная Supra Phob ИОЛ и повернута в соответствии с маркировкой оси роговицы. Острота зрения с наилучшей коррекцией была измерена после операции через 1 и 3 месяца. **Результаты.** До операции средний показатель рефракционного астигматизма составлял $4,0 \pm 0,79$, через 1 месяц после операции — $0,7 \pm 0,28$, а через 3 месяца снизился до $0,6 \pm 0,27$. В целом у 96 % пациентов остаточный астигматизм был менее 1 D через 3 месяца после операции, в то время как у 4 % — более 1 D. В целом у 76 % пациентов вращение ИОЛ было меньше или равно 5° , у 20 % астигматизм находился в диапазоне от 6° до 10° , и лишь в 4 % наблюдалось вращение ИОЛ более 10° на 7-й день после операции, что потребовало последующей репозиции ИОЛ. **Вывод.** Для уменьшения послеоперационного остаточного астигматизма после имплантации торической ИОЛ и получения лучших результатов необходимы точное измерение параметров и правильный расчет биометрических показателей.

Ключевые слова: фактоэмульсификация, вращение, стабильность, острота зрения, калькулятор

Для цитирования: Альноелати Альмасри М.А., Стебнев В.С. Использование однофокусной торической интраокулярной линзы для коррекции астигматизма в процессе хирургии катаракты: рефракционное состояние и острота зрения. *Офтальмология*. 2021;18(4):852–856. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-852-856>

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

Конфликт интересов отсутствует

INTRODUCTION

Cataract is clouding of the lens in the eye that normally affects vision. It is the leading cause of blindness and the second leading cause of vision impairment [1]. Around of 15–29 % cataract patients have pre-existing astigmatism more than 1.5 D, while 3–15 % of cataract eyes have greater than 2 D [2]. So, reducing astigmatism probably improve visual outcome after cataract surgery.

Implantation of traditional intraocular lens in cataractal patients during surgery may need additional refractive procedures, like limbal relaxing incisions, corneal incisions in steep meridian, and femtosecond laser-associated astigmatic keratotomy [3], which are associated with some complications such as lack of precision, delayed wound healing, and corneal epithelial defects.

Using toric intraocular lens, which is made of hydrophobic acrylic material with stable force haptic design, is more predictable and precise than corneal or limbal relaxing incisions and no need to additional refractive procedures [4]. Accurate and proper preoperative biometric calculation using lenstar or IOL Master determine the success of toric IOLs.

However, Rotational stability in the capsular bag for longer period also constitute important factor to get optimal results after implantation. It has been estimated that 1 of off-axis rotation results in a loss of cylindrical power up to

3.3 % [5]. Rotational stability is crucial factor in the efficacy of toric IOLs.

Most important disadvantage of toric IOLs after ordinary cataract surgery is IOL rotation. Incomplete viscoelastic clearance [6], capsulorrhexis size, early postoperative intraocular pressure fluctuations [7], material and design of IOL [8] are most frequent causes of IOL rotation. A capsular bag fibrosis, which occur in first 3 months of implantation, could also lead to IOL rotation [9].

After taking into consideration surgically induced astigmatism SIA [10], calculation of required toric IOL and postoperative residual astigmatism can be done. If posterior corneal astigmatism is ignored, total corneal astigmatism in with-the-rule and against-the-rule is overestimated and underestimated, respectively [11]. According to several studies, Barrett universal II formula is greatly better than other formulas in prediction of accurate postoperative refraction [12, 13]. By comparing toric IOLs with other methods which correct astigmatism, a better visual acuity with spectacle independence and less residual astigmatism was obtained with toric IOLs [14].

METHODS

This interventional prospective study carried out at Samara Regional clinical hospital named after V.D. Seredavin. Fifty eyes having senile cataract with corneal astigmatism

M.A. Alnoelaty Almasri, V.C. Stebnev

Contact information: Mohamad Aeham Alnoelaty Almasri noelatyaham@yahoo.com

Correction of Astigmatism by a Single-Focus Toric Intraocular Lens during Cataract Surgery...

more than 2.5 D were involved in our research. We just started using toric IOLs and wanted to appreciate changes in astigmatism before and after surgery. The study was approved by institutional ethical committee and abided the declaration of Helsinki. A Written informed consent was taken from each patient and individual data (age, gender, address, contact, telephone number) was collected. Every patient was asked about his /her chief complaints, previous history of injury, ocular surgeries, and history of systemic diseases. Patients who understood the study and willing to sign consent form were included in the study. In other hand, patients with irregular astigmatism, corneal disease, abnormal iris, pupil abnormalities, glaucoma, any kind of retinal disease, strabismus, previous ocular trauma or surgery were excluded.

Using Snellen S Visual acuity Chart (Appasamy Associate, India) or illiterate E chart (UCVA), and best-corrected visual acuity (BCVA) of all patients were measured. External eye examination, pupillary reaction evaluation, and anterior segment examination were performed with a slit lamp (Appasamy Associate, India). Lens opacification classification system was used to grade stages of senile cataract.

Nuclear opalescence 2 (NC2), cortical 1(c1), and posterior subcapsular (p1) were the minimum score of cataract in each category. Under full mydriasis with 90 D (volk, USA), optic disc and macula were examined by slit lamp biomicroscopy. Indirect ophthalmoscopy (AAI07, India) was applied by 20 D (Volk, USA).

All patients underwent keratometry, axial length, optical anterior chamber depth, lens thickness, corneal diameter, and IOL power using Lenstar Optical Biometer (Haag- Streit, USA). Upon previous cataract surgeries performed by the surgeon, surgeon s SIA was calculated and was 0.5 D.

To calculate the toric IOLs power with its axis and an appropriate model, an online toric IOL Calculator based on Barrett method (available at://www.apacrs.org/) was used. A monofocal Supra phob toric IOLs with yellow hydrophobic acrylic material and cylinder powers of 1.5 D to 6 D were used.

Measurement of blood pressure, urine routine and microscopy, complete haemogram, fasting blood sugar, and postprandial blood sugar and echocardiogram for physical fitness were done for all patients. All patients underwent routine preoperative preparation after getting fitness in preanesthetic check up.

In sitting position, axis was marked on a slit lamp using both bubble marker and direct slit lamp with a marker pen preoperatively. To prevent cyclotorsion, preoperative axis marking was rechecked again. The incision location was determined as recommended by a toric calculator or on the temporal side (as in traditional cases). In sleeping position, axis marking was confirmed using degree marker and bubble marker. In all cases, a monofocal Supra Phob Toric IOL was implanted in bag under viscoelastic substance and rotated to match its marking with corneal axis marking.

Postoperatively, following up patients were done on day 1 and day 7, 1 month and 3 months. One surgeon did all operations while both preoperative and postoperative evaluation were done by the another person single handedly. A comparison taken between intended axis and present axis by postoperative corneal markings and postoperative photographs taken on all follow-ups to check any IOL rotation. Metal ring marker with axis marking was used postoperatively to check axis. UCVA, BCVA, detailed slit lamp examination, autorefractometry, axial length, and keratometry using Lenstar were assessed in all patients. Residual sphere was 0.25–0.5 D, and the main focus of this study was on the residual cylinder; hence, residual sphere was not considered.

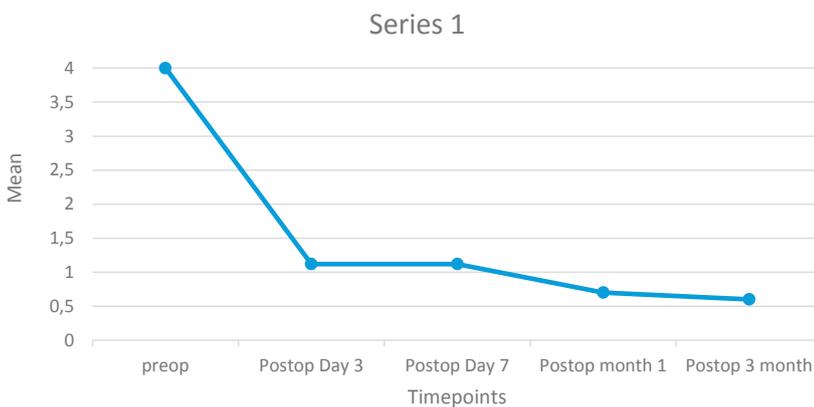


Fig. 1. Mean and standard deviation (SD) of refractive astigmatism preoperatively and postoperatively is revealed, N = 50. Refractive astigmatism reduced from 4.0 ± 0.97 to 0.3 ± 0.27 on 3 months postoperatively

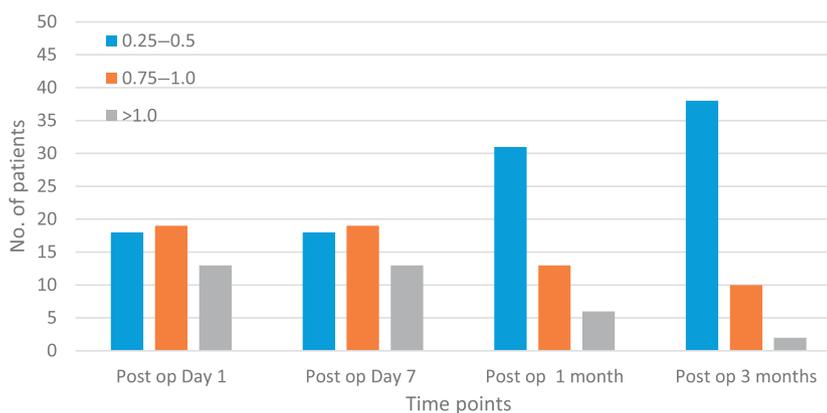


Fig. 2. Residual astigmatism on all follow ups is demonstrated. The residual astigmatism was 0.5D or less in 18 (36 %) patients on postop day1 and 7. Forty-eight (96 %) patients had residual astigmatism 1D or less, while 2 (4 %) patients had residual astigmatism more than 1D at 3 months

Eyes showing IOL rotation up to 10° on follow-up were left as it is, whereas those above 10° needed IOL repositioning. The rotation of IOL may be due to the material of IOL and presence of viscoelastic after surgery. Berdahl & Hardten Toric IOL calculator was used to determine the axis of IOL repositioning. This calculator required preoperative and postoperative keratometry. It also required operative assessment details, postoperative refraction, anterior chamber depth, and axial length. All the above parameters along with axial length were assessed again in the cases where there was rotation. The reassessment of axial length helped us in determining the accurate axis for IOL repositioning.

RESULTS

Figure 1 shows mean and standard deviation (SD) of refractive astigmatism preoperatively and postoperatively. Mean and SD of preoperative refractive astigmatism was 4.0 ± 0.97 . It reduced to 1.12 ± 1.20 on day 1 and 7, 0.7 ± 0.28 on 1 month and 0.6 ± 0.27 on 3 months postoperatively.

Figure 2 shows residual astigmatism on all follow-ups. The residual astigmatism in our study was 0.50 D or less in 18 (36 %) patients on postop day 1 and 7. At 1 month, 31 (62 %) patients had residual astigmatism of 0.50 D or less, 13 (26 %) patients had residual astigmatism between 0.75 and 1 D, while 6 (12 %) patients had residual astigmatism more than 1 D. At 3 months, 38 (76 %) patients had residual astigmatism of 0.50 D or less, 10 (20 %) patients had residual astigmatism between 0.75 and 1 D, while 2 (4 %) patients had residual astigmatism more than 1 D.

Table 1 shows toric IOL misalignment after toric IOL implantation. Thirty eight (76 %) patients had toric IOL rotation less than or equal to 5° on postop day 1 and day 7, while 40 (80 %) had it on postop 1 and 3 months. Ten (20 %) patients had toric IOL rotation between 6° and 10° on all follow-ups. Two (4 %) patients had toric IOL rotation more than 10° on postop day 1 and day 7. Toric IOL repositioning was done in these two cases. None of the patients had toric IOL rotation more than 10° on postop 1 and 3 months.

Table 2 shows the residual cylinder and axis rotation of the two eyes with IOL rotation more than 10° . Toric IOL rotation more than 10° was seen two (4 %) eyes postoperatively, which required IOL repositioning. In the first case, the toric IOL was found to have rotated by 60° with a residual cylinder of 4.0 D. IOL repositioning was performed. In the second case the toric IOL was found to have rotated by 54° with a residual cylinder of 5 D. IOL repositioning was performed after 1 week.

DISCUSSION

Refractive outcome of cataract surgery is significantly influenced by preexisting corneal astigmatism. Using of Toric IOL is one of several surgical options to correct corneal astigmatism during cataract surgery. An important advancement in modern cataract surgery is stable and effective toric IOL implantation in the capsular bag during routine phacoemulsification cataract surgery without any corneal procedures.

In our study, mean and SD of preoperative refractive astigmatism was 4.0 ± 0.97 . Mean and SD of refractive astigmatism on postoperative day 1 and 7 was 1.12 ± 1.20 . Mean and SD of postoperative refractive astigmatism was 0.7 ± 0.28 on 1 month, while it was 0.6 ± 0.27 at 3 months.

Similarly, M. Khan et al. [15] (2015) evaluated that the mean preoperative keratometric cylinder was 3.78 ± 1.0 D in group 1 and postoperative refractive value was 1.2 ± 0.68 D on day 7. The study included three groups out of which group 1 matched our study and was taken for comparison. Group 1 included 25 eyes with corneal astigmatism more than 2.50 D and cataract receiving a toric monofocal IOL. They stated that the preoperative refractive cylinder and keratometric cylinder values can be used interchangeably.

In our study, 44 (88 %) patients had residual astigmatism less than 1 D at 1 month, while 46 (92 %) patients had residual astigmatism less than 1 D at 3 months. Thirty-nine (78 %) had residual astigmatism between 0.50 and 3 D. Two (4 %) patients had residual astigmatism more than 3 D.

Similarly, B. Kramer et al. [16] (2016) evaluated the causes for residual astigmatism after toric IOL implantation. They found that 70 % of all cases had residual astigmatism between 0.50 and 2 D; 90 % cases were between 0.50 and 3 D.

N. Hirnschall et al. [17] (2017) compared the astigmatism reducing effect of a toric IOL and peripheral corneal relaxing incisions. We compared our observations with the toric IOL implanted eyes. In total, 96 % eyes had residual astigmatism less or equal to 1 D in toric IOL group, and 4 % eyes had residual astigmatism more than 1 D. It was comparable to our study.

In our study, 27 (54 %) patients had toric IOL rotation less than or equal to 5° on postop day 1 and day 7. Thirty-three (66 %) had it on postop 1 and 3 months. IOL rotation of 10° or less was seen in 36 (72 %) patients on postop day 1 and day 7.

Similarly, T. Miyake et al. [18] (2014) studied the clinical outcomes and rotational stability of toric IOL to correct preexisting corneal astigmatism in cataract patients. In total, 75.4 % patients had toric IOL rotation within $\pm 5^\circ$ off axis on postop day 1 and 73.8 % had it at 1 week.

J.H. Farooqui et al. [19] (2015) found that IOL misalignment of less than or equal to 5° was present in 46 (71.9 %)

Table 1. Misalignment after toric IOL implantation

Toric IOL Rotation	Number of patients			
	Postop Day 1	Postop Day 7	Postop Month 1	Postop Month 3
$\leq 5^\circ$ off axis	38	38	40	40
6– 10° off axis	10	10	10	10
$>10^\circ$ off axis	2	2	0	0

Table 2. Residual cylinder of two cases with IOL rotation more than 10°

Number of eyes	Residual cylinder (D)	Axis rotation (degrees)
1	4D	50
1	5D	54

eyes, while 60 (93.8 %) showed IOL misalignment of 10° or less which was comparable to our study.

CONCLUSION

Among various modalities to correct preexisting corneal astigmatism with cataract surgery, Phacoemulsification with toric IOL implantation is one of the most convenient method to correct preexisting corneal astigmatism with cataract surgery in a single procedure. Refractive astigmatism reduced significantly after toric IOL implantation. Visual performance was almost similar to the compared

studies. In total, 92 % patients had residual astigmatism less than or equal to 1.00 D at 3 months postoperative. Patients tolerated slight residual refractive error very well. Accurate measurement of parameters and the proper method of calculation reduce the postoperative residual astigmatism after toric IOL implantation. Toric IOL implantation is safe, effective, predictable, and precise method to correct pre-existing corneal astigmatism and cataract. It had good rotational stability. It improves postoperative BCVA to 6/6 without glasses, providing high levels of patient's satisfaction.

REFERENCES

- William Yan, Wei Wang, Peter van Wijngaarden. Longitudinal changes in global cataract surgery rate inequality and associations with socioeconomic indices. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019 May;47(4):453–460.
- Xianwen Xiao, Fang Tian, Zhonghua Yan Ke Za Zhi. Clinical study of optical quality after implantation of aspheric toric intraocular lens in cataract surgery. 2015 Apr;51(4):263–269.
- Clayton Blehm, Richard Potvin. Evaluating Refractive and Visual Outcomes After Bilateral Implantation of an Apodized Diffractive Multifocal Toric Intraocular Lens with a Moderate Add in the Dominant Eye and a Higher Add in the Fellow Eye. *Clin Ophthalmol*. 2020 Apr 9;14:1035–1041.
- Manpreet Kaur, Farin Shaikh, Ruchita Falera. Optimizing outcomes with toric intraocular lenses. *Indian J Ophthalmol*. 2017 Dec;65(12):1301–1313.
- Xue K., Jolly J.K., Mall S.P., Haldar S., Rosen P.H., MacLaren R.E. Real world refractive outcomes of toric intraocular lens implantation in a United Kingdom National Health Service setting. *BMC Ophthalmol*. 2018;18:30.
- Myers T.D., Olson R.J. Comparison of the effects of viscoelastic agents on clinical properties of the Unfolder lens injection system. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25:953–958.
- Pereira F.A., Milverton E.J., Coroneo M.T. Miyake. Apple study of the rotational stability of the Acrysof toric intraocular lens after experimental eye trauma. *Eye (Lond)*. 2010;24:376–378.
- Kevin L Waltz, Kristen Featherstone, Linda Tsai. Clinical outcomes of TECNIS toric intraocular lens implantation after cataract removal in patients with corneal astigmatism. *Ophthalmology*. 2015 Jan;122(1):39–47.
- Mana Tehrani, H Burkhard Dick, Frank Krummenauer, Gudrun Pfirrmann. Capsule measuring ring to predict capsular bag diameter and follow its course after foldable intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surgery*. 2003 Nov;29(11):2127–2134.
- Hill W., Potvin R. Monte Carlo simulation of expected outcomes with the AcrySof® toric intraocular lens. *BMC Ophthalmol*. 2008;8:22.
- Zheng T., Chen Z., Lu Y. Influence factors of estimation errors for total corneal astigmatism using keratometric astigmatism in patients before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42:84–94.
- Jack X Kane, Benjamin Connell. A Comparison of the Accuracy of 6 Modern Toric Intraocular Lens Formulas. *Ophthalmology*. 2020 Nov;127(11):1472–1486.
- Kieren Darcy, David Gunn, Shokufeh Tavassoli, John Sparrow. Assessment of the accuracy of new and updated intraocular lens power calculation formulas in 10 930 eyes from the UK National Health Service. *J Cataract Refract Surgery*. 2020 Jan;46(1):2–7.
- Kessel L., Andresen J., Tendal B., Erngaard D., Flesner P., Hjortdal J. Toric intraocular lenses in the correction of astigmatism during cataract surgery: A systematic review and meta analysis. *Ophthalmology*. 2016;123:275–286.
- Khan M.I., Ch'ng S.W., Muhtaseb M. The use of toric intraocular lens to correct astigmatism at the time of cataract surgery. *Oman J Ophthalmol*. 2015;8:38–43.
- Kramer B.A., Berdahl J.P., Hardten D.R., Potvin R. Residual astigmatism after toric intraocular lens implantation: Analysis of data from an online toric intraocular lens back calculator. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42:1595–1601.
- Hirnschall N., Gangwani V., Crnej A., Koshy J., Maurino V., Findl O. Correction of moderate corneal astigmatism during cataract surgery: Toric intraocular lens versus peripheral corneal relaxing incisions. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40:354–361.
- Miyake T., Kamiya K., Amano R., Iida Y., Tsunehiro S., Shimizu K. Long term clinical outcomes of toric intraocular lens implantation in cataract cases with preexisting astigmatism. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40:1654–1660.
- Farooqui J.H., Koul A., Dutta R., Shroff N.M. Management of moderate and severe corneal astigmatism with AcrySof toric intraocular lens implantation Our experience. *Saudi J Ophthalmol*. 2015;29:264–269.

ABOUT THE AUTHORS

Samara State Medical University
Alnoelaty Almasri Mohamad Aeham
postgraduate
Chapaevsky str., 89, Samara, 443099, Russian Federation

Samara State Medical University
Stebnev Vladimir C.
MD, Professor of the ophthalmology department
Chapaevsky str., 89, Samara, 443099, Russian Federation

Оценка морфофункциональных изменений в определении прогрессирования начальной стадии первичной глаукомы



Н.И. Курышева^{1,2,3} Л.В. Лепешкина⁴

¹ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский 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 медицинский 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 ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница» ул. Маршала Бирюзова, 5, Одинцово, Московская область, 143003, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):857–865

Цель — оценка морфофункциональных изменений в определении прогрессирования начальной стадии первичной глаукомы. **Пациенты и методы.** 128 пациентов (128 глаз, из них 64 глаза с открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и 64 — с первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ)) и исходным MD до $-6,0$ dB были обследованы в Центре офтальмологии ФМБА России с мая 2016 по ноябрь 2019 года. Оценивали показатели роговично-компенсированного ВГД: минимальное (ВГД мин.), пиковое (ВГД макс.) и его флуктуации (ВГД флукт.). Определение прогрессирования осуществляли на основе данных периметрии (САП) и спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ). За период наблюдения каждому пациенту выполнено в среднем $8,42 \pm 2,08$ САП и СОКТ. Прогрессивное истончение слоя нервных волокон сетчатки и ганглиозного комплекса оценивали с помощью спектрального ОКТ. Если слой нервных волокон сетчатки и/или ганглиозный комплекс имели тенденцию значительного ($p < 0,05$) истончения со временем, то глаз классифицировали как имеющий СОКТ-прогрессию. Анализировали корреляцию скорости прогрессирования, выявленной методом САП (ROP_1), по истончению слоя нервных волокон (ROP_2) и ганглиозного слоя (ROP_3) с другими клиническими параметрами. **Результаты и обсуждение.** Прогрессирование было выявлено в 73 глазах. В то время как изолированное применение САП не позволяло обнаружить прогрессирование, методом СОКТ удавалось обнаружить его в 39 % случаев. Сочетание двух методов обеспечивало определение прогрессирования в 57 %. При обеих формах ROP_1 коррелировала с ВГД мин.: при ПЗУГ $r = 0,41$, $p = 0,023$ и при ПОУГ $r = 0,43$, $p = 0,016$. При ПЗУГ ROP_2 и ROP_3 коррелировали с толщиной фовеальной хориоидеи: $r = 0,46$, $p = 0,019$ и $r = 0,47$, $p = 0,009$ соответственно. При этом отмечена связь ROP_3 с пиковым ВГД ($r = -0,402$, $p = 0,025$), корреляция которого с его флуктуациями достигала $0,7$ ($p < 0,001$). **Заключение.** СОКТ информативнее САП в определении прогрессирования начальной стадии первичной глаукомы. Сочетание этих двух методов повышает шанс выявления прогрессии в полтора раза по сравнению с изолированным применением СОКТ. В прогрессировании ПЗУГ играет роль толщина хориоидеи, которая связана с флуктуациями ВГД.

Ключевые слова: ПЗУГ, ПОУГ, прогрессирование глаукомы, хориоидея, оптическая когерентная томография, флуктуации ВГД

Для цитирования: Курышева Н.И., Лепешкина Л.В. Оценка морфофункциональных изменений в определении прогрессирования начальной стадии первичной глаукомы. *Офтальмология*. 2021;18(4):857–865. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-857-865>

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

Конфликт интересов отсутствует



The Assessment of Morphological and Functional Changes in the Detection of the Initial Stage of Primary Glaucoma

N.I. Kuryшева^{1,2,3}, L.V. Lepeshkina⁴

¹ The Department of Eye Diseases at the Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

² Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

³ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

⁴ State Clinical Hospital "Odintsovo"
Marshal Biryuzov str., 5, Odintsovo, Moscow region, 143003, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):857–865

Purpose — to study morphological and functional changes in the detection of primary glaucoma progression. **Patients and methods.** 128 patients (128 eyes, among them — 64 eyes with primary open angle glaucoma (POAG) and 64 with primary angle closure glaucoma (PACG)) with the initial MD of -6.0 dB were examined at the Ophthalmology Center of the FMBA of Russia from May 2016 to November 2019. The values of corneal-compensated IOP were also considered: minimal (IOP_{min}), peak (IOP_{max}) and its fluctuations (IOP_{fluct}). The progression was measured using standard automated perimetry (SAP) and spectral-domain OCT (SD-OCT). During the observation period, each patient received the average of 8.42 ± 2.08 SAP and SD-OCT. Progressive thinning of the retinal nerve fiber layer (RNFL) and its ganglion cell complex (GCC) were evaluated using SD-OCT. If RNFL and/or GCC had a trend of significant ($p < 0.05$) thinning, the eye was classified as having the SD-OCT progression. The correlation between the rate of progression detected by SAP (ROP_1) using thinning of RNFL (ROP_2) and GCC (ROP_3) with other clinical parameters was analyzed. **Results and discussion.** Glaucoma progression was detected in 73 eyes. While the isolated use of SAP did not allow detecting progression, it was possible to detect it in 39 % cases by SD-OCT. The combination of both methods allowed detecting progression in 57 %. In both forms, ROP_1 correlated with IOP_{min} : in PACG $r = 0.41$, $p = 0.023$ and in POAG $r = 0.43$, $p = 0.016$. In PACG, ROP_2 and ROP_3 correlated with the foveal choroid thickness: $r = 0.46$, $p = 0.019$ and $r = 0.47$, $p = 0.009$, respectively. At the same time, ROP_3 was associated with peak IOP ($r = -0.402$, $p = 0.025$); the correlation of peak IOP with its fluctuations amounted to 0.7 ($p < 0.001$). **Conclusion.** SD-OCT is more informative than SAP in determining the progression of the initial primary glaucoma. The combination of these two methods 1.5 times increases the possibility of detecting progression in comparison with the isolated use of SD-OCT. The choroid thickness, associated with the IOP fluctuations, plays an important role in the progression of PACG.

Keywords: PACG, POAG, glaucoma progression, choroid, optical coherence tomography, IOP fluctuations

For citation: Kuryшева N.I., Lepeshkina L.V. The Assessment of Morphological and Functional Changes in the Detection of the Initial Stage of Primary Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):857–865. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-857-865>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Успешный мониторинг любой формы глаукомы в значительной степени зависит от своевременного выявления ее прогрессирования. Традиционно это осуществляется методом стандартной автоматизированной периметрии (САП) [1]. Однако в начальную стадию заболевания изменения в полях зрения существенно отстают от структурных потерь, когда важную роль приобретает применение спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ), которая несет важную информацию о прогрессирующей потере аксонов ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Истончение слоя нервных волокон (СНВС) перипапиллярной сетчатки рассматривают как предиктор потери зрительных функций [2]. Другой не менее важной зоной для мониторинга глаукомы является макула, во внутренних слоях которой находится максимальная концентрация ГКС [3]. По некоторым данным, исследование ГКС играет ключевую

роль в выявлении прогрессирования начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [4]. В литературе, однако, отсутствует информация о роли СОКТ в мониторинге первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ). Между тем именно эта форма заболевания наиболее часто приводит к необратимому распаду зрительных функций [5], поэтому своевременное выявление его прогрессирования является особенно важным для выбора правильной тактики лечения.

Целью настоящего исследования явилась оценка морфофункциональных изменений в определении прогрессирования начальной стадии первичной глаукомы в сравнительном аспекте ПЗУГ и ПОУГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией и отраженными в правилах качественной клинической практики (GCP) и нормативных требованиях. Протокол

Н.И. Кuryшева, Лепешкина Л.В.

исследования утверждены Этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России.

Набор пациентов для этого исследования осуществляли с июня 2015 по май 2016 г. Больные далее наблюдались по ноябрь 2019 года.

Диагноз закрытоугольной глаукомы устанавливали на основе наличия закрытого угла передней камеры глаза (если при гониоскопии задняя пигментированная часть трабекулярной сети не просматривалась по меньшей мере на 180° при взгляде больного прямо) согласно классификации Foster [6]; глаукомной оптической нейропатии, определяемой как сужение нейроретинального ободка с вертикальным ЭДЗН $> 0,7$ и/или с асимметрией вертикальной ЭДЗН $> 0,2$, а также дефектов поля зрения, указывающих на наличие глаукомы, или же на основе комбинации всех вышеупомянутых признаков. Результаты поля зрения SAP 24-2 принимали как выходящие за пределы нормы, если параметр стандартного отклонения (PSD) имел $p < 5\%$ или результат глаукомного гемиполярного теста детерминировался как «вне нормальных пределов».

Критериями исключения являлись: сопутствующая офтальмопатология, недостаточно прозрачные оптические среды глаза, отсутствие устойчивой фиксации, медикаментозный миоз, сферозэквивалент $\pm 6,0$ дптр, астигматизм $\pm 2,0$ дптр, хирургические вмешательства на органе зрения, включая антиглаукомные операции и факоэмульсификацию катаракты, наличие хронических системных аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, болезни Паркинсона, Альцгеймера, деменции, хронических системных заболеваний, требующих приема системных глюкокортикоидов, а также другой сопутствующей офтальмопатологии.

Тонometriю на всех этапах проводили в одно и то же время: с 10.00 до 12.00 час. методом тонometriи с помощью анализатора биомеханических свойств глаза (Ocular Response Analyzer, ORA, Reichert, США). Определяли также значения исходного внутриглазного давления (исх. ВГД), максимального (макс. ВГД) и минимального (мин. ВГД) за весь период, а также его флуктуации [7].

Исследование толщины хориоидеи проводили с помощью спектрального томографа ОКТ RTVue-100 (Optovue, Inc., Fremont, США) в режиме Retina CrossLine, как это описано ранее [8]. Сканирование осуществляли в режиме трекинга. Толщину хориоидеи измеряли в 13 точках в зоне 6×6 мм в горизонтальном и вертикальном сечении. Хориоидею идентифицировали как расстояние между зоной гиперрефлективной линии от пигментного эпителия до склеры или до *lamina fusca sclerae*, если она визуализировалась (рис. 3).

На промежуточном этапе всем больным выполняли ОКТ-ангиографию по методу, описанному ранее [9], с использованием ОКТ-томографа с функцией ангиографии (Avanti, Optovue Inc., Fremont, США): AngioVue OCTA software revision 2016.1.0.26. Однако, учитывая более позднее появление метода аналитического определения

прогрессирования по плотности капиллярной сети, данную оценку не применяли в настоящем исследовании, а метод использовали для качественного выявления структурных изменений и их взаимосвязи (рис. 3).

Определение скорости прогрессирования ГОН осуществляли на основе программного обеспечения Guided Progression Analysis (GPA) анализатора поля зрения Humphrey II по индексу поля зрения (VFI) или периметрическому индексу MD, а также по точечному анализу событий [10]. Уровни вероятности считали статистически значимыми, когда значение p было меньше 0,05 для наклона всей области 24-2. Для расчета средних показателей прогрессии отбирали только достоверные значения. САП проводили каждые 6 месяцев. Конечную точку, соответствующую заключению «прогрессирование», определяли, когда либо анализ события, либо анализ тенденции указывал на значительную степень прогрессии. Чтобы не учитывать влияние катаракты на показатели поля зрения, исключили глаза с достоверным прогрессированием катаракты, когда острота зрения снижалась на две или более строки при двух или более посещениях в результате помутнения хрусталика. Учитывались только посещения, когда были получены данные периметрии и ОКТ.

Слой нервных волокон сетчатки (СНВС) и слой ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) анализировали с помощью спектрального томографа FD-OCT (RTVue, Optovue, Inc., Fremont, США). При каждом посещении выполняли три сканирования слоя ГКС и ДЗН. Для анализа отбирали только сканы ДЗН и ГКС с индексом уровня сигнала (SSI) выше 45 [3]. Сканирование ГКС проводили в области макулы размером 7 на 7 мм при центрировании скана на 0,75 мм темпорально от фовеа. Под ГКС понимается комбинация СНВС, слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя в указанной области сканирования.

С помощью автоматизированного программного обеспечения Optovue получали карту толщины ГКС диаметром 6 мм с центром в области 0,75 мм темпорально от фовеальной области. Перипапиллярный СНВС измеряли с использованием протоколов ONH и 3D Disc. Сканы центрировали оператором по зоне выхода сосудов из ДЗН. Для построения карты перипапиллярной толщины СНВС использовали набор радиальных и концентрических сканов ДЗН (диаметром 1,3–4,9 мм). Также на карте слоя нервных волокон отображалась толщина сечения слоя нервных волокон по кругу диаметром 3,45 мм с центрированием в соответствии с выявленным центром ДЗН. Программное обеспечение RTVue (версия 6.12) использовали для обеспечения следующих измерений, полученных на основе изображений ОКТ: средней толщины слоя ГКС и средней толщины СНВС. Оба эти параметра использовали для отслеживания структурных изменений, по которым судили о прогрессировании ГОН. При каждом посещении выявлялась серия параметров, начиная от исходной и заканчивая текущим

посещением. Прогрессирование отмечалось тогда, когда наблюдался значительный ($p < 0,05$) отрицательный наклон графика толщины СНВС или ГКС (тенденция к истончению). В дальнейшем анализе учитывали данные о выявлении прогрессирования отдельно по СНВС, по ГКС, а также — обоими методами СОКТ, что продемонстрировано на рисунках 1 и 2.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали обобщенный критерий ранговых сумм Вилкоксона — Манна — Уитни и критерий хи-квадрат Пирсона. Двусторонний критерий суммы рангов Вилкоксона (критерий Вилкоксона — Манна — Уитни) использовали для сравнения глаз с прогрессированием

с глазами без прогрессирования. Распределение пропорции глаз с прогрессированием, выявленным разными методами, анализировали с помощью диаграммы Венна, созданной с помощью графического редактора Canva. Данные представлены в виде $\text{mean} \pm \text{SD}$. Показатели со значением $p\text{-value} < 0,05$ считали статистически значимыми. Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SPSS версии 16 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее исследование были включены 158 глаз (158 больных) с первичной глаукомой. После исключения глаз с факэмульсификацией катаракты и имплантацией интраокулярной линзы (17 глаз (23,29 %) при ПЗУГ и 11 (15,07 %) при ПОУГ, а также глаз с антиглаукомной операцией (1 глаз с ПЗУГ и 1 с ПОУГ)) к концу наблюдения осталось 128 глаз (128 больных), клиническая характеристика которых приведена в таблице.

Из таблицы 1 следует, что больные с ПЗУГ отличались от пациентов с ПОУГ биометрическими показателями, это вполне объяснимо анатомическими особенностями глаза при данных формах глаукомы. Кроме того, заметно, что скорость прогрессирования при ПЗУГ была выше, чем при ПОУГ, хотя эти различия статистически недостоверны.

Больные с прогрессированием ПЗУГ отличались от тех, у кого заболевание не прогрессировало, исходным состоянием полей зрения (PSD): $1,85 \pm 0,45$ и $1,64 \pm 0,56 \text{ dB}$ ($p = 0,009$); исходным размером хрусталика $4,98 \pm 0,18$ и $4,86 \pm 0,17$ ($p = 0,013$); толщиной фовеолярной хориоидеи $352,57 \pm 84,09$ и $282,70 \pm 58,84 \text{ мкм}$ ($p = 0,026$), величиной минимального ВГД $17,24 \pm 2,28$ и $15,57 \pm 1,83$ ($p = 0,016$); его пиковых значений: $23,18 \pm 2,55$ и $21,05 \pm 1,90$ ($p = 0,018$) и флуктуаций $5,79 \pm 2,60$ и $4,20 \pm 1,42$ ($p = 0,013$).

Для больных с ПОУГ это отличие касалось только уровня исходного объема фокальных потерь ГКС (FLV): $2,59 \pm 2,55$ и $1,94 \pm 2,77 \%$ ($p = 0,038$), а также толщины фовеальной хориоидеи: $209,00 \pm 93,38$ и $290,58 \pm 101,61 \text{ мкм}$ ($p = 0,019$) соответственно для больных с прогрессированием и без прогрессирования ПОУГ.

В этом исследовании мы не обнаружили связи прогрессирования заболевания ни с возрастом, ни с полом, ни с наличием сопутствующей патологии, а также с видом гипотензивной терапии.

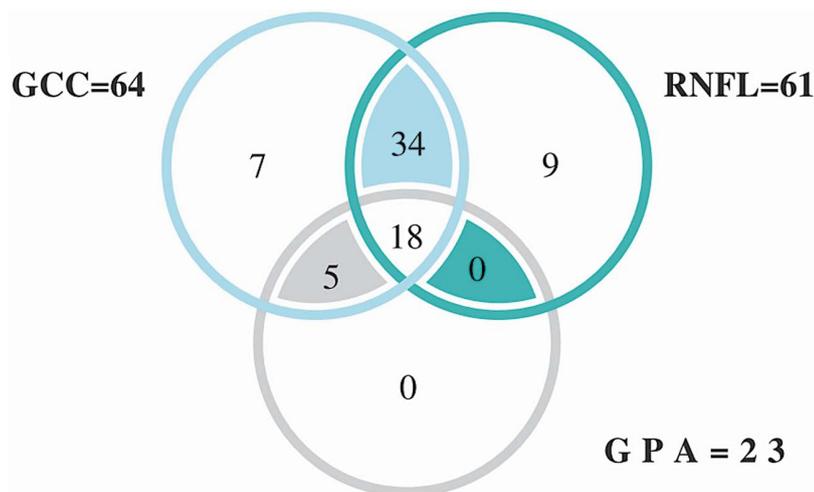


Рис. 1. Диаграмма Венна, показывающая соотношение случаев выявления прогрессирования глаукомы методом СОКТ по анализу ГКС (GCC), СНВС (RNFL) и периметрического индекса MD в ходе анализа GPA

Fig. 1. Venn diagram showing the ratio of cases of detecting glaucoma progression by the method of SD-OCT according to the analysis of GCC, RNFL and in perimetry by means of index MD in GPA analysis

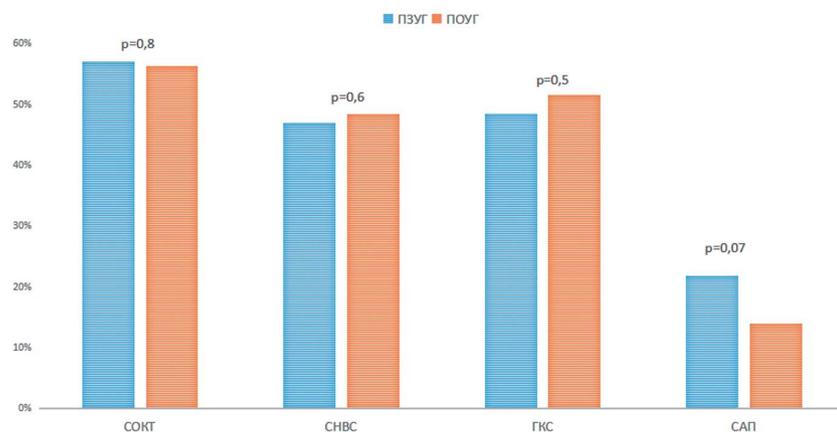


Рис 2. Гистограмма, иллюстрирующая сравнение количества случаев прогрессирования глаукомы, выявленных с использованием СОКТ, отдельно для СНВС, ГКС и САП

Fig. 2. Histogram illustrating a comparison of the number of cases of glaucoma progression detected using SD-OCT, separately for RNFL, GCC and SAP

Таблица. Клиническая характеристика больных**Table.** Characteristics of patients

Параметры / Parameters	mean ± SD	ПЗУГ (64 глаза) / PACG (64 eyes)	ПОУГ (64 глаза) / POAG (64 eyes)	p
Возраст, годы / Age, years	67,02 ± 5,84	66,61 ± 5,34	67,41 ± 6,04	0,218
Пол м/ж / Gender (male/female)	30,47 % / 69,53 % (39/89)	31,25 % / 68,75 % (20/44)	29,69 % / 70,31 % (19/45)	0,531
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	29,69 % (38)	28,13 % (18)	31,25 % (20)	0,601
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	13,28 % (17)	15,63 % (10)	10,94 % (7)	0,463
Продолжительность наблюдения, мес. / Follow-up duration (years)	45,05 ± 22,94	43,11 ± 21,38	47,25 ± 35,14	0,368
MD, дБ исходное / Baseline MD, Db	-1,41 ± 1,63	-1,26 ± 1,86	-1,46 ± 1,41	0,334
PSD, дБ исходное / Baseline PSD, Db	2,01 ± 1,26	1,90 ± 1,48	2,08 ± 1,09	0,282
MD, дБ отдаленное / Final MD, Db	-1,49 ± 1,86	-1,36 ± 1,83	-1,54 ± 1,93	0,264
PSD, дБ отдаленное / Final PSD, Db	2,08 ± 1,51	1,87 ± 1,41	2,23 ± 1,52	0,072
Корнеальный гистерезис, мм рт. ст. / Corneal hysteresis, mm Hg	9,47 ± 1,85	9,51 ± 2,19	9,34 ± 1,51	0,367
Исходное ВГД, мм рт. ст. / Baseline IOP, mm Hg	21,74 ± 3,68	22,76 ± 3,73	21,05 ± 3,65	0,039
ВГД максимальное, мм рт. ст. / IOP max, mm Hg	22,57 ± 2,24	23,22 ± 2,32	22,13 ± 2,09	0,005
ВГД минимальное, мм рт. ст. / IOP min, mm Hg	22,57 ± 2,24	17,00 ± 1,80	15,81 ± 2,32	0,004
Флюктуации ВГД, мм рт. ст. / Fluctuation IOP, mm Hg	4,88 ± 2,20	5,50 ± 2,53	4,26 ± 1,70	0,028
Центральная толщина роговицы, мкм / Central corneal thickness, μm	549,95 ± 34,47	552,49 ± 35,94	548,16 ± 33,58	0,573
СНВС, мкм / RNFL, μm	94,45 ± 10,71	95,64 ± 12,39	94,64 ± 9,06	0,289
ГКС, мкм / GCC, μm	89,02 ± 8,87	89,02 ± 10,10	87,93 ± 9,22	0,210
FLV, %	2,56 ± 3,42	2,69 ± 3,92	2,42 ± 2,83	0,856
GLV, %	9,13 ± 6,79	8,06 ± 6,31	10,31 ± 7,10	0,134
Переднезадняя ось, мм / Axial length, mm	23,10 ± 1,02	22,67 ± 0,93	23,85 ± 0,69	0,000
Глубина передней камеры, мм / Anterior chamber depth, mm	2,81 ± 0,42	2,61 ± 0,26	3,17 ± 0,41	0,000
Толщина хрусталика, мм / Lens thickness, mm	4,58 ± 1,16	4,92 ± 0,19	4,50 ± 1,07	0,012
Толщина перипапиллярной хориоидеи, мкм / Peripapillary CT, μm	246,02 ± 88,31	273,80 ± 80,38	228,21 ± 88,31	0,030
Толщина хориоидеи в макулярной зоне, мкм / Foveal CT, μm	279,27 ± 100,60	311,88 ± 84,77	259,31 ± 105,25	0,027
Альфа-адреномиметики / Alpha-adrenergic agonists	12,5 % (16)	10,94 % (7)	15,63 % (10)	0,317
Аналоги простагландинов / Prostaglandin analogues	28,91 % (37)	23,18 % (18)	29,69 % (19)	0,834
Ингибиторы карбоангидразы / Carbonic anhydrase inhibitors	17,97 % (23)	18,75 % (12)	17,19 % (11)	0,912
Бета-блокаторы / Beta-blockers	14,84 % (19)	15,63 % (10)	12,5 % (8)	0,435
Комбинированные препараты / Fixed-dose combination drugs	16,41 % (21)	18,75 % (12)	14,06 % (9)	0,527
Без капель / No drops	9,38 % (12)	7,81 % (5)	10,94 % (7)	0,414
Среднее количество гипотензивных препаратов за период наблюдения / No. baseline antiglaucoma medications	1,17 ± 0,64	1,11 ± 0,57	1,22 ± 0,68	0,162
Количество выполненных периметрий и СОКТ за период наблюдения / No. of completed perimetries and SOCT during the observation period	8,42 ± 2,08	8,20 ± 2,16	8,55 ± 2,00	0,215
Количество глаз с прогрессированием / No. of eyes with progression	57 % (73)	57,8 % (37)	56,3 % (36)	0,862
Выявленным методом САП / Determined by SAP	18 % (23)	21,9 % (14)	14 % (9)	0,077
Выявленным методом СОКТ / Determined by SD-OCT	39 % (50)	36 % (23)	42,2 % (27)	0,236
Скорость прогрессирования / ROP ₁ (дБ/год) / Rate of progression ROP ₁ (db/years)	-0,18 ± 0,44	-0,22 ± 0,42	-0,14 ± 0,46	0,374
ROP ₂ (мкм/год) / ROP ₂ (μm/years)	-1,37 ± 2,10	-1,73 ± 2,35	-0,73 ± 1,62	0,082
ROP ₃ (мкм/год) / ROP ₃ (μm/years)	-1,26 ± 2,45	-1,66 ± 3,01	-0,92 ± 1,88	0,540

Примечание: p — показатель достоверности по обобщенному критерию ранговых сумм Вилкоксона — Манна — Уитни и критерию хи-квадрат Пирсона для сравнения показателей при ПЗУГ и ПОУГ. ГКС — ганглиозный комплекс сетчатки; MD — среднее отклонение; PSD — паттерн стандартное отклонение; СНВС — слой нервных волокон сетчатки; ВГД — внутриглазное давление. ROP₁ — скорость прогрессирования, определенная методом периметрии по индексу MD (GPA-анализ), ROP₂, ROP₃ — скорость прогрессирования, определенная методом СОКТ по анализу СНВС и ГКС соответственно.

Note: p is the confidence index according to the generalized Wilcoxon-Mann-Whitney rank sum test and the Pearson chi-square test for comparing the indices for PACG and POAG. GCS — retinal ganglion complex; MD is the average deviation; PSD — standard deviation pattern; RNFL — retinal nerve fiber layer; IOP — intraocular pressure; ROP₁ — the rate of progression, determined by the method of perimetry according to the MD index (GPA analysis), ROP₂, ROP₃ — the rate of progression, determined by the SOCT method according to the analysis of RNFL and GCS, respectively.

Таким образом, при обеих формах заболевания была замечена связь прогрессирования с уровнем ВГД, исходным состоянием глаукомного процесса, а также с толщиной хориоидеи. Так, при обеих формах глаукомы ROP_1 коррелировала с мин. ВГД: $r = 0,41$, $p = 0,023$ — при ПЗУГ и $r = 0,43$, $p = 0,016$ — при ПОУГ. При ПЗУГ ROP_2 и ROP_3 коррелировали с толщиной фовеальной хориоидеи: $r = 0,46$, $p = 0,019$ и $r = 0,47$, $p = 0,009$ соответственно. При этом отмечена связь ROP_3 с пиковым ВГД ($r = -0,402$, $p = 0,025$), корреляция которого с его флуктуациями достигала 0,7 ($p < 0,001$).

Если в ходе исследования изолированное применение САП не позволяло выявить прогрессирование ни ПОУГ, ни ПЗУГ, то изолированное применение СОКТ позволяло определить прогрессирование в 39 % (50 глаз). В 18 % случаев (23 глаза) прогрессирование выявлялось обоими методами. Сочетание двух методов обеспечивало определение прогрессирования в 57 % (73 глаза). Прогрессирование по ГКС выявлялось несколько чаще, чем по СНВС: в 64 глазах (50 %) и 61 глазе (47,7 %) соответственно (рис. 1).

Диаграмма, представленная на рисунке 2, также свидетельствует, что прогрессирование первичной глаукомы при обеих ее формах чаще выявлялась методом СОКТ, чем периметрией, при этом САП чаще позволяла выявить прогрессирование при ПЗУГ, чем при ПОУГ, хотя это различие было недостоверным.

На рисунке 3 представлен клинический пример, демонстрирующий применение СОКТ и САП в мониторинге глаукомы. Поскольку на заключительных этапах обследования пациентов, включенных в данное исследование, стали применять ОКТ-ангиографию, то это исследование также представлено в данном примере.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование подтвердило роль оптической когерентной томографии в раннем выявлении прогрессирования начальной стадии первичной глаукомы, а также тот факт, что наиболее чувствительным структурным параметром в развитии ПОУГ является объем фокальных потерь ГКС, что было отмечено нами ранее [11] и описано в литературе [4]. В настоящей работе впервые получены результаты, свидетельствующие о том, что СОКТ так же актуальна в определении прогрессирования ПЗУГ, как и ПОУГ.

Несмотря на то что ПЗУГ встречается в 3 раза реже ПОУГ, количество слепых от этих двух форм глаукомы примерно одинаково [5].

В литературе имеется ограниченное количество публикаций, посвященных определению прогрессирования ПЗУГ, причем во всех оно оценивалось только методом периметрии [12–15]. Примечательно, что в настоящей работе метод периметрии, использованный изолированно от СОКТ, не позволял выявить прогрессирование ни в одном случае. Это может быть связано с относительно непродолжительным сроком наблюдения, но главным

образом с тем, что в исследовании участвовали больные с начальной стадией заболевания. Вместе с тем, как показали результаты, периметрия чаще выявляла прогрессирование начальной стадии ПЗУГ, чем ПОУГ, хотя это различие было недостоверным. Возможно, исследование центрального ПЗ (в пределах 10 градусов от точки фиксации) и/или локальных участков ПЗ позволило бы обнаружить достоверное отличие между ПЗУГ и ПОУГ, что требует дальнейшего изучения.

Обращает на себя внимание также тот факт, что именно у больных с ПЗУГ были достоверно более высокие значения ВГД, как минимальные и максимальные его значения, так и флуктуации (табл.). Это подчеркивает роль долгосрочных колебаний ВГД в патогенезе ПЗУГ, что описано в литературе [5].

В настоящей работе скорость прогрессирования при обеих формах коррелировала с ВГД, как с его минимальными значениями, так и с пиковыми, но именно при ПЗУГ пиковые значения ВГД коррелировали с его флуктуациями ВГД. Это наблюдение совпадает с данными литературы и подчеркивает роль флуктуаций ВГД, особенно выраженную в прогрессировании ПЗУГ. Так, проведя ретроспективное исследование прогрессирования ПОУГ и ПЗУГ, Rao и соавт. выявили связь флуктуации ВГД со средней скоростью прогрессирования для индекса полей зрения (VFI) при его значениях $-1,31$ %/год. Таким образом, флуктуации ВГД были названы в данном исследовании единственным предиктором прогрессирования глаукомы [7].

Примечательно, что авторы не отметили различия в факторах риска прогрессирования при ПОУГ и ПЗУГ (были исследованы такие факторы, как возраст, пол, наличие сахарного диабета и виды терапии, включая хирургические методы). Было замечено, однако, что опосредованно через флуктуации ВГД прогрессирование было связано с количеством хирургических вмешательств и применяемых гипотензивных препаратов: чем более интенсивным было лечение, тем более выражены были флуктуации, а следовательно, и прогрессирование заболевания. Согласно Hong, который наблюдал за больными ПЗУГ 9 лет, даже при относительно невысоком ВГД заболевание больше прогрессировало у пациентов с более выраженными флуктуациями ВГД [14]. По мнению Fan и соавт., которые выявили единственный фактор риска прогрессирования ПЗУГ — короткую переднезаднюю ось (ПЗО), именно в глазах с короткой ПЗО существует предрасположенность к большим циркадианным перепадам ВГД, причем, как подчеркивает автор, это может быть также связано с циркадианными изменениями толщины хориоидеи [15].

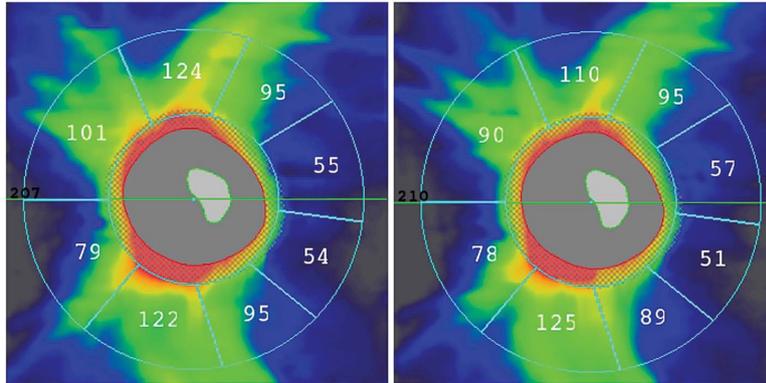
В настоящей работе мы не заметили связи прогрессирования с видом лечения, но отметили эту связь с минимальным ВГД при обеих формах глаукомы. По всей вероятности, это свидетельствует о недостаточном эффекте проводимого гипотензивного лечения и подчеркивает важность определения ROP в мониторинге глаукомы

OS

1.50 x 4.50 Scan Size (mm)

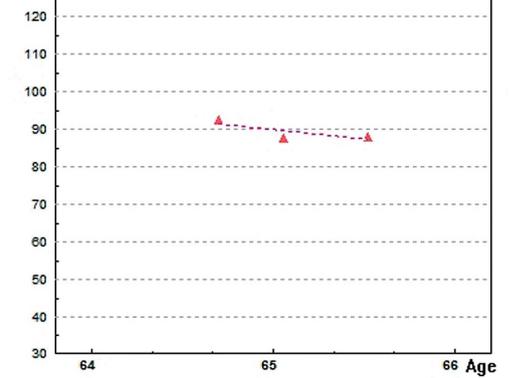
First: 15/05/2019 10:50:05; SQ: 7; 65 yrs

Last: 11/03/2020 09:15:49; SQ: 7; 66 yrs



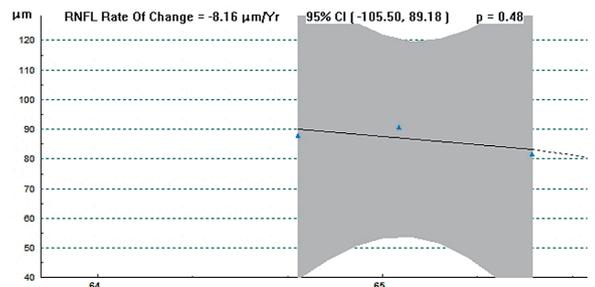
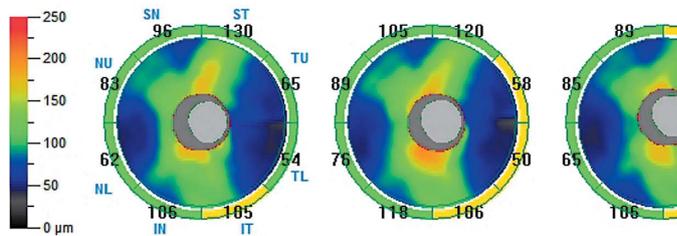
Average RNFL ($\mu\text{m}/\text{yr}$)

OD: N/A; OS: N/A



a

RNFL Analysis



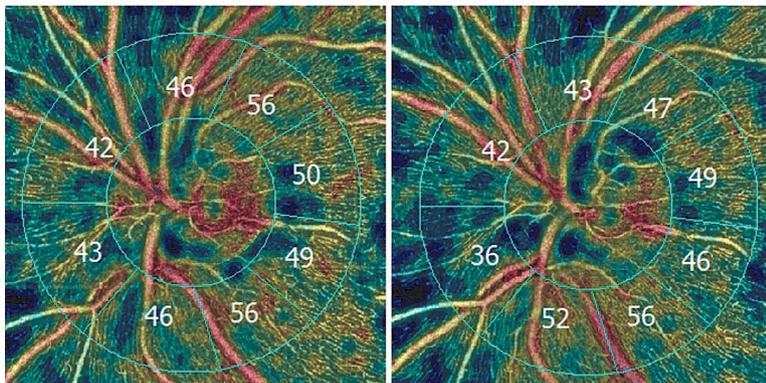
b

OS

1.50 x 4.50 Scan Size (mm)

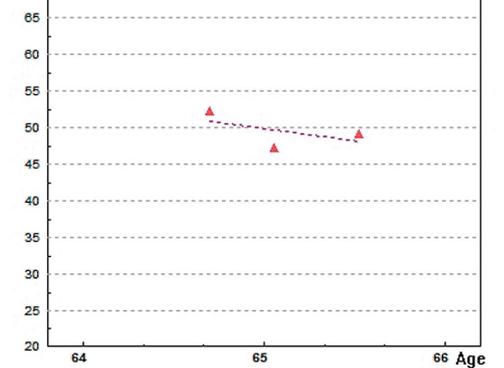
First: 15/05/2019 10:50:05; SQ: 7; 65 yrs

Last: 11/03/2020 09:15:49; SQ: 7; 66 yrs

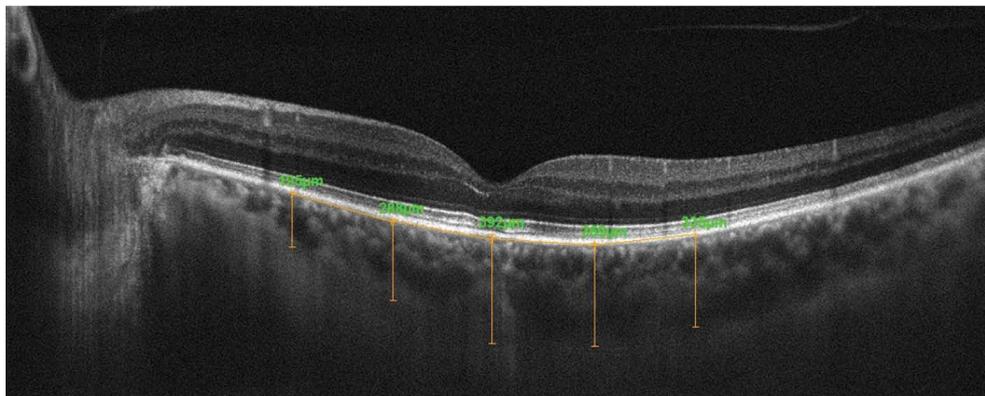


Whole Image (All Vessels) (%/yr)

OD: N/A; OS: N/A



B



Г

N.I. Kuryшева, L.V. Lepeshkina

Contact information: Kuryшева Natalia I. e-natalia@list.ru

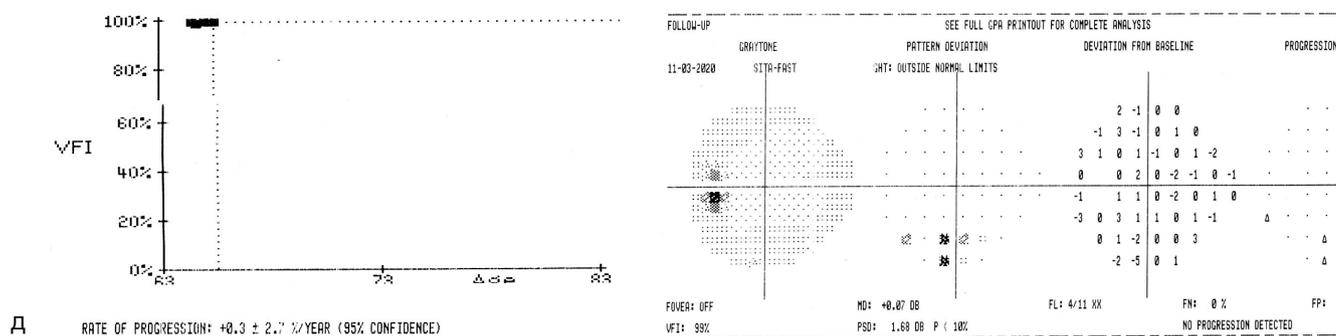


Рис. 3. Протоколы исследования толщины слоя нервных волокон (а, б) и плотности капиллярного русла (vessel density, VD) ДЗН и перипапиллярной сетчатки (Whole Image all vessels, WI Disk) по данным ОКТ-ангиографии (в) больного с начальной стадией ПЗУГ. Справа приведены протоколы тренд-анализа для СНВС (а), ROP2 (б) и VD WI Disk; г — протокол определения толщины хориоидеи в режиме cross line; д — протоколы GPA Humphrey — анализ тренда (слева) и событий (справа)

Fig. 3. Protocols nerve fibers layer thickness (a, б) and the vessel density in the optic disc and the peripapillary retina (Whole EnFace Image) according to OCT angiography (в) in a patient with an initial stage of PACG. On the right: the trend analysis protocols for RNFL (a), ROP2 (б) and VD WI Disk; г — cross line protocol represents the choroidal thickness; д — Humphrey GPA: the trend analysis data (left) and the event analysis data (right)

и выборе тактики лечения, независимо от уровня ВГД. В недавнем исследовании нами было показано, что предиктором прогрессирования ПЗУГ является большой размер фовеальной хориоидеи [16]. Настоящее исследование подтвердило это: скорость истончения СНВС и ГКС коррелировала как с толщиной фовеальной хориоидеи, так и с флуктуациями ВГД.

Теория об особой роли хориоидеи в развитии ПЗУГ была сформулирована Н. Quigley более 10 лет назад [17]. Согласно этой теории, наличие закрытого УПК обусловлено передним положением хрусталика и/или его смещением кпереди в условиях увеличения (расширения, или эффузии) хориоидеи, что может возникать даже при нормальном размере переднезадней оси. Следует иметь в виду, что как толщина хориоидеи, так и ВГД подвержены флуктуациям, следовательно, речь идет о динамических процессах. И это подтверждают данные настоящего исследования об опосредованной связи прогрессирования ПЗУГ с толщиной хориоидеи и флуктуациями ВГД. По мнению Н. Quigley, это может быть связано с тем, что увеличивается объем внесосудистого пространства хориоидеи. Другими словами, возможно, увеличение ВГД пропорционально расширению хориоидеи [18], а само по себе увеличение ТХф является независимым предиктором прогрессирования ПЗУГ и характеризует именно ее хроническую форму [19]. Есть также мнение, что хориоидальное кровоснабжение сетчатки может работать по компенсаторному механизму: потребность в хориоидальном кровоснабжении возрастает при снижении перфузионного давления и ретинального кровотока [9, 20].

На рисунке 3 представлен клинический пример больного с быстрым (за 10 месяцев) прогрессированием ПЗУГ. Примечательно, что это прогрессирование заметно только по данным ОКТ и ОКТА, причем линия тренда имеет стойко отрицательный, хотя и относительно пологий характер. Важно, что потеря СНВС в данном клиническом примере ассоциируется со снижением микроциркуляции в ДЗН и перипапиллярной сетчатке. При этом обращает на себя внимание большая толщина хориоидеи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование подтвердило роль ОКТ в раннем выявлении прогрессирования первичной глаукомы и тем самым показало, что этот метод так же актуален для ПЗУГ, как и для ПОУГ. В ходе исследования изолированное применение САП не позволило выявить прогрессирование ГОН ни при ПОУГ, ни при ПЗУГ, а сочетание ОКТ и периметрии повышает шанс выявления прогрессии в полтора раза по сравнению с изолированным применением ОКТ. Кроме того, установленная связь скорости прогрессирования ПЗУГ с толщиной хориоидеи и флуктуациями ВГД подчеркивает особенности патогенеза данной формы заболевания, указывая на необходимость расширения области применения СОКТ и ее мониторинга.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Курьшева Н. И. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Лепешкина Л.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2144–2153. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)90497-9
- 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.2018.06.017
- Naghizadeh F., Garas A., Vargha P., Hollo G. Detection of early glaucomatous progression with different parameters of the RTVue optical coherence tomograph. *J. Glaucoma*. 2014;23(4):195–198. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31826a9707
- Zhang X., Dastiridou A., Francis B.A. Baseline Fourier-Domain OCT Structural Risk Factors for Visual Field Progression in the Advanced Imaging for Glaucoma Study. *Am J Ophthalmol*. 2016 December; 172:94–103. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.09.015

5. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121:2081–2090. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.02.023
6. Foster P.J., Buhrmann R., Quigley H.A., Johnson G.J. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(2):238–242. DOI: 10.1136/bjo.86.2.238
7. Rao H., Addepalli U., Ganesh B. Relationship Between Intraocular Pressure and Rate of Visual Field Progression in Treated Glaucoma. *J Glaucoma.* 2013;22:719–724. DOI: 10.1097/IJG.0b013e318259b0c2
8. Курышева Н.И., Бояринцева М.А., Фомин А.В. Хориоидея при первичной закрытоугольной глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии. *Офтальмология.* 2013;10(4):26–30. [Kuryshva N.I., Boyarintseva M.A., Fomin A.V. Choroidal thickness in primary angle-closure glaucoma: the results of Measurement by Means of Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya.* 2013;10(4):26–30 (In Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2013-4-26-31
9. Kuryshva N.I., Maslova E.V., Zolnikova I.V. A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics. *PLoS ONE.* 13(8):e0201599. DOI: 10.1371/journal.pone.0201599
10. Chauhan B.C., Malik R., Shuba L. M., Rafuse P.E., Nicoleta M.T., Artes P.H. Rates of glaucomatous visual field change in a large clinical population. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2014;55(5):2885–2892. DOI: 10.1167/iov.14-14643
11. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Рыжков П.К. Влияние венозного кровотока глаза на состояние комплекса ганглиозных клеток сетчатки у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмология.* 2013;1:26–32. [Kuryshva N.I., Kiseleva T.N., Ryzhkov P.K. The influence of venous blood flow on the retinal ganglion cell complex in patients with primary open angle glaucoma. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya.* 2013;1:26–32 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2013-1-26-31
12. Lee Y., Kim C., S. Hong. Rate of Visual Field Progression in Primary Open-angle Glaucoma and Primary Angle-closure Glaucoma. *Korean J Ophthalmol.* 2004;18:106–115. DOI: 10.3341/kjo.2004.18.2.106
13. Verma S., Nongpiur M. E., Atalay E., Wei X., Husain R., Goh D., Perera S.A., Aung T. 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
14. Hong S., Seong G.J., Hong Y.J. Long-term intraocular pressure fluctuation and progressive visual field deterioration in patients with glaucoma and low intraocular pressures after a triple procedure. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:1010–1013. DOI: 10.1001/archophth.125.8.1010
15. Fan N.-W., Hwang D.-K., Ko Y.-C., Tseng F.-C., Hung K.-H. Risk Factors for Progressive Visual Field Loss in Primary Angle-Closure Glaucoma: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE.* 2013 Jul 8;8(7):e69772. DOI: 10.1371/journal.pone.0069772
16. Курышева Н.И., Лепешкина Л.В., Шаталова О.В. Сравнительное исследование факторов, ассоциированных с прогрессированием первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2020;2:64–72. [Kuryshva N.I., Lepeshkina L.V., Shatalova O.V. Comparative study of factors associated with the progression of primary open-angle and angleclosure glaucoma. *Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftalmologii.* 2020;2:64–72 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma202013602164
17. Quigley H.A. What's the choroid got to do with angle closure? *Arch Ophthalmol.* 2009;127:693–694. DOI: 10.1001/archophthol.2009.80
18. Zhou M., Wang W., Huang W. Is increased choroidal thickness association with primary angle closure? *Acta Ophthalmol.* 2014;92:e514–e520. DOI: 10.1111/aos.12403
19. Sun X., Dai Y., Chen Y., Yu D.Y., Cringle S.J., Chen J., Kong X., Wang X., Jiang C. Primary angle closure glaucoma: What we know and what we don't know. *Prog Retin Eye Res.* 2017;57:26–45. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.12.00
20. Kim M., Kim S., Kwon H., Koh H., 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/iov.12-10464

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии Федерального медико-биологического агентства, ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский 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 Наталья 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>

ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»
Лепешкина Людмила Вячеславовна
офтальмолог
ул. Маршала Бирюзова, 5, Одинцово, Московская обл., 143003, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia
Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Kuryshva Natalia I.
MD, Professor, head of the Ophthalmology department, head of the Consultative and diagnostic department
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

State Clinical Hospital "Odintsovo"
Lepeshkina Lyudmila V.
ophthalmologist
Marshal Biryuzov str., 5, Odintsovo, Moscow region, 143003, Russian Federation

Рецептор VEGF-R1/Fit-1 как характеристика ангиогенного фенотипа увеальной меланомы

В.Г. Лихванцева^{1,2}О.А. Анурова³С.Е. Астахова²М.В. Верещагина⁴В.Э. Ованесян⁵Е.В. Степанова⁶

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 ФГБУ «Детская городская поликлиника № 15» Департамента здравоохранения г. Москвы, Амбулаторно-поликлинический центр
Коптевский бульвар, 18, корп. 1, Москва, 125239, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница»
Жунова гора, 19, Егорьевск, Московская область, 140304, Российская Федерация

⁶ Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Каширское шоссе, 23, Москва, 23115478, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):866–875

Благодаря появившимся новым фундаментальным данным наши представления о роли ангиогенеза и его молекулярных участниках изменились. Расшифрованы молекулярно-генетические механизмы активации сигнальных путей пролиферации, малигнизации, подавления апоптоза опухолевых клеток, осуществляемые посредством взаимодействия молекулы VEGF с ее рецепторами. Сменилась доктрина ангиогенеза. Ангиогенез стали рассматривать в аспекте механизма повышения анаплазии, ускорения пролиферации, формирования клона стволовых опухолевых клеток, высокорезистентных к химиотерапии и лучевой терапии, с высоким потенциалом к метастазированию. Настало время для пересмотра роли отдельных биологических маркеров ангиогенеза в контексте их пригодности в прогнозировании исхода заболевания и оценки в качестве потенциальной мишени для таргетной терапии. В этом аспекте увеальная меланوما (УМ) как модель чрезвычайно агрессивной злокачественной опухоли, использующей свой ангиогенный фенотип для ускорения гематогенного метастазирования, привлекает особый интерес. В качестве одной из характеристик ангиогенного фенотипа служит рецептор VEGF-R1/Fit-1. **Цель работы:** изучить экспрессию рецептора VEGF-R1/Fit-1 как характеристику ангиогенного фенотипа УМ в корреляции с ее клинико-морфологическими показателями и исходом заболевания. **Материал и методы.** Авторы провели ретроспективное исследование на 98 архивных парафиновых блоках глаз пациентов с УМ. Выявлены следующие общие закономерности экспрессии Fit в клетках УМ: Базовая экспрессия имеет место при самых маленьких опухолевых пролифератах УМ (T1). Причем гиперэкспрессия (ИГХ-градация III) Fit в ядре (39,7 %) и цитоплазме (36,3 %) имела место у каждого третьего пациента с УМ в стадии T₁. Пик рецепции по максимальному среднему, процент позитивных клеток (Mmax ср. ± м) и усредненной клеточной ИГХ-градации экспрессии зафиксирован на стадии T₂, после этого происходил медленный спад до стадии T₄. Число гиперэкспрессирующих Fit в ядре и цитоплазме клеток УМ возрастало в 2 раза (75,3 %) к стадии T₂. Пик ядерной экспрессии Fit по количеству иммунопозитивных клеток зафиксирован также на стадии T₂. Авторы пришли к выводу, что экспрессия VEGF-R1/Fit-1 является очень важной характеристикой ангиогенного фенотипа УМ. В подавляющем большинстве УМ имеет место экспрессия рецептора VEGF-R1/Fit-1 в ядре и цитоплазме опухолевых клеток. Выявленные корреляционные связи показателей экспрессии VEGF-R1/Fit-1 с объемом и гистологическим типом опухоли, стадией заболевания и метастазированием позволяют им считать Fit-1 важным показателем, ассоциированным с патогенезом и прогнозом увеальной меланомы и потенциальной мишенью для таргетной терапии. Прогностически неблагоприятным фактором в аспекте прогноза риска развития метастазов следует считать индекс соотношения Fit C/Fit N ≥ 3.

Ключевые слова: увеальная меланомы, ангиогенез, рецептор VEGF-R1/Fit-1, иммуногистохимический анализ, прогноз



Для цитирования: Лихванцева В.Г., Анурова О.А., Астахова С.Е., Верещagina М.В., Ованесян В.Э. Рецептор VEGF-R1/Flt-1 как характеристика ангиогенного фенотипа увеальной меланомы. *Офтальмология*. 2021;18(4):866–875. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-866-875>

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

Конфликт интересов отсутствует

VEGF-R1/Flt-1 Receptor as a Characteristic of the Angiogenic Phenotype of Uveal Melanoma

V.G. Likhvantseva¹, O.A. Anurova³, S.E. Astakhova², M.V. Vereshchagina⁴, V.E. Ovanesyan⁵, E.V. Stepanova⁶

¹ A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

² Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

³ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov
Academician Oparina str., 4, Moscow, 117997, Russian Federation

⁴ Children's City Polyclinic No. 15, Ambulatory and Polyclinic Center
Koptev ave., 18/1, Moscow, 125239, Russian Federation

⁵ Yegoryev Central District Hospital
Zhukova Mountain, 19, Yegoryevsk, Moscow Region, 140304, Russian Federation

⁶ Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors
of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin
Kashirskoye highway, 23, Moscow, 115478, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):866–875

Thanks to new fundamental data, our understanding of the angiogenesis' role and its molecular participants has changed. Molecular genetic mechanisms of activation of signaling pathways of proliferation, malignancy, suppression of the tumor cells' apoptosis, carried out through the interaction of the VEGF molecule with its receptors, have been deciphered. Molecular genetic mechanisms of activation of signaling pathways of proliferation, malignancy, suppression of apoptosis of tumor cells, carried out through the interaction of the VEGF molecule with its receptors, have been deciphered. The doctrine of angiogenesis has changed. Angiogenesis began to be considered in the aspect of the increasing anaplasia mechanism, accelerating proliferation, the formation of a clone of stem tumor cells, highly resistant to chemotherapy and radiation therapy with a high potential for metastasis. It is time to reconsider the role of individual biological markers of angiogenesis in their suitability in predicting disease outcome and evaluating them as a potential target for targeted therapy. In this aspect, uveal melanoma (UM) as a model of an extremely aggressive malignant tumor using its angiogenic phenotype to accelerate hematogenous metastasis is of particular interest. One of the characteristics of the angiogenic phenotype is VEGF-R1/Flt-1. The purpose: to study the expression of the VEGF-R1/Flt-1 receptor as a characteristic of the angiogenic phenotype of UM in correlation with its clinical and morphological indicators and the outcome of the disease. The authors conducted a retrospective study on 98 archival paraffin blocks of the eyes of patients with UM. The following general patterns of Flt expression in UM cells are revealed: Basic expression takes place in the smallest tumor proliferates UM (T1). Moreover, overexpression (IGH-gradation III) of Flt in the nucleus (39.7 %) and cytoplasm (36.3 %) occurred in every third patient with UM in stage T1. The peak of reception for the maximum average percentage of positive cells and the average cellular IGH gradation of expression was recorded at the T2 stage, after which there was a slow decline to the T4 stage. The number of overexpressive Flt in the nucleus and cytoplasm of UM cells increased x 2 times (75.3 %) to the T2 stage. The peak of Flt nuclear expression in terms of the number of immunopositive cells was also recorded at the T2 stage. The authors concluded that VEGF-R1/Flt-1 expression is a very important characteristic of the UM angiogenic phenotype. In the vast majority of UM, there is an expression of the VEGF-R1/Flt-1 receptor in the nucleus and cytoplasm of tumor cells. The revealed correlations of VEGF-R1/Flt-1 expression with the volume and histological type of tumor, disease stage and metastasis allow them to consider Flt-1 an important indicator associated with the pathogenesis and prognosis of uveal melanoma and a potential target for targeted therapy. A prognostic adverse factor in the aspect of the prognosis of the risk of metastases should be considered the index of the ratio Flt C/Flt N ≥ 3 .

Keywords: uveal melanoma, angiogenesis, receptor VEGF-R1/Flt-1, immunohistochemical analysis, prognosis

For citation: Likhvantseva V.G., Anurova O.A., Astakhova S.E., Vereshchagina M.V., Ovanesyan V.E. VEGF-R1/Flt-1 Receptor as a Characteristic of the Angiogenic Phenotype of Uveal Melanoma. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):866–875. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-866-875>

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

There is no conflict of interests

За последние 50 лет благодаря появившимся новым фундаментальным данным наши представления о роли ангиогенеза и его молекулярных участниках изменились. Современные исследования расшифровали

молекулярно-генетические механизмы активации сигнальных путей пролиферации, малигнизации, подавления апоптоза опухолевых клеток, осуществляемые посредством простого взаимодействия молекулы VEGF

V.G. Likhvantseva, O.A. Anurova, S.E. Astakhova, M.V. Vereshchagina, V.E. Ovanesyan, E.V. Stepanova

Contact information: Likhvantseva Vera G. likhvantseva-4@yandex.ru

VEGF-R1/Flt-1 Receptor as a Characteristic of the Angiogenic Phenotype of Uveal Melanoma

со специфическими рецепторами [1–3]. Сменилась доктрина ангиогенеза. С примитивных механистических позиций, когда сосуды в опухоли рассматривали как средство удовлетворения метаболического и гипоксического дефицита растущей опухоли, концепция ангиогенеза перешла на новый уровень. Ангиогенез стали рассматривать в аспекте механизма повышения анаплазии, ускорения пролиферации, формирования клона стволовых опухолевых клеток, высокорезистентных к химиотерапии и лучевой терапии, с высоким потенциалом к метастазированию [4–8]. Настало время для пересмотра роли отдельных биологических маркеров ангиогенеза в контексте их пригодности для прогнозирования исхода заболевания и оценки в качестве потенциальной мишени для таргетной терапии.

Известно, что в построении сосудистой сети в норме и при патологии участвуют клетки и молекулы с разнонаправленной про- и антиангиогенной активностью. Биологические эффекты этих молекул реализуются по рецептор-лигандному типу. Эффект появляется только после связывания молекулы с соответствующим рецептором. Основными молекулярными участниками ангиогенеза являются члены семейства фактора роста эндотелия сосудов (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) — белковые молекулы VEGF A, B, C и D и 3 рецептора — VEGFR1/Flt-1, VEGFR2/Flk-1/KDR-1 и VEGFR-3. Функции некоторых из молекул, например VEGF D, до конца не определены и находятся на стадии изучения. Каждая из молекул отвечает за свой участок сборки сосудов, при этом их комбинация и уровни экспрессии определяют этапность и ангиоархитектонику новообразованного сосуда [9–12]. VEGF A — плейотропный цитокин, в спектр функций которого входит стимуляция и пролиферация эндотелиальных клеток (ЭК), повышение их миграционной активности, активация генов, участвующих в протеолизе межклеточного матрикса. Передача сигнала внутрь клетки осуществляется через рецепторы — VEGFR1/Flt-1 и VEGFR-2/Flk-1/KDR-1 [10–12].

Экспрессионный профиль рецепторов, молекул-лигандов с про- и антиангиогенной активностью формирует ангиогенный фенотип опухоли. В этом аспекте увеличенная меланома как модель чрезвычайно агрессивной злокачественной опухоли, использующей свой ангиогенный фенотип для ускорения гематогенного метастазирования, привлекает интерес специалистов различных дисциплин медицины, включая офтальмоонкологов, фармакологов, онкологов, биологов и др.

Цель работы: изучить экспрессию рецептора VEGF-R1/Flt-1 как характеристику ангиогенного фенотипа УМ в корреляции с ее клинико-морфологическими показателями и исходом заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 98 пациентов с УМ (46 мужчин, 52 женщины, средний возраст $54,6 \pm 18,6$ года). Исследование носило ретроспективный характер.

Больных наблюдали не менее 5 лет со дня первичной диагностики или до появления метастазов и смерти от метастатической болезни.

Стадию заболевания выставляли в соответствии с рекомендациями 8-й редакции Американского объединенного комитета по раку (AJCC) по классификации опухолей (TNM) (2017 г.) [13, 14].

Морфологическую диагностику УМ проводили согласно международным стандартам диагностики опухолей человека (2018 г.). В сложных случаях (при беспигментных опухолях) подтверждали иммуногистохимически (ИГХ), используя для этого маркеры меланочитарного ряда [15, 16].

Материалом для настоящих иммуногистохимических (ИГХ) исследований служил архивный материал из 98 парафиновых блоков энуклеированных глаз с УМ ($n = 64$) и операционный материал, полученный при экзентерации ($n = 1$) и блокэксцизии опухоли ($n = 33$).

В качестве первичного антитела использовали антитело к рецептору VEGF: Flt-1 (козы поликлональные антитела (АТ), разведение 1:100, Santa Cruz Biotech).

После 40-минутного пребывания в термостате при 37° парафиновые срезы депарафинировали в ксилоле, регидратировали в 96° спирте, промывали в дистиллированной воде и в 3 % перекиси водорода. Проводили «демаскировку» АТ, прогревая срезы в течение 45 минут на водяной бане в нагретом до $95\text{--}99^\circ\text{C}$ цитратном буфере. Затем охлаждали стекла при комнатной температуре, промывали в дистиллированной воде и в фосфатном буфере TRIS-HCL. Раскапывали первые АТ, после этого проводили инкубацию во влажной среде и промывание в TRIS-HCL буфере.

Проводили инкубацию со вторыми АТ (LSAB⁺kit, DAKO) при комнатной температуре, после этого промывали срезы в TRIS-HCL буфере. Инкубацию с АТ, мечеными стрептавидином (LSAB⁺kit, DAKO), выполняли при комнатной температуре и вновь промывали. ИГХ-реакцию визуализировали с помощью DAB-системы (DAKO). Срезы докрашивали гематоксилином Майера, промывали под проточной водой 3 минуты, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, затем помещали в ксилон. Промывали трижды по 5 минут и заключали в канадский бальзам под покровные стекла.

Негативным контролем служила ИГХ реакция без добавления первичных АТ.

ИГХ-реакцию оценивали с применением светового микроскопа Leica (Германия) (увеличение $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$) по протоколу. Анализировали следующие критерии: интенсивность ИГХ-окраски, иммунолокализацию или место ИГХ-окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана), количество положительных клеток в зоне просмотра и клеточную структуру, фиксирующую антитело [17].

Гистоморфологические и иммуногистохимические исследования ткани УМ проводили на базе отдела патологической анатомии и гистологии ЦКБ РАН; отдела патологической анатомии № 3 (онкопатология) ФГБУ

«НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (к.м.н. О.А. Анурова); лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей (НИИ ЭДиТО, д.м.н. Е.А. Степанова).

Результаты оценивали, интерпретировали; проводили корреляционный анализ показателей на кафедре офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России».

Анализ результатов исследования осуществляли на персональном компьютере с помощью программы SAS (Statistical Analysis System, version 6.09, США). Рассчитывали среднее групповое значение, среднее квадратичное отклонение, стандартную ошибку среднего; частоту выявления показателей в процентах. Связь между показателями определяли по величине коэффициентов линейной корреляции. Статистическую достоверность различий вычисляли с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, а ранговых показателей — по χ^2 -критерию Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было установлено, что опухолевые клетки увеальной меланомы экспрессировали рецептор VEGFR-1/Flt-1 на очень высоком уровне, что говорило о высокоангиогенном фенотипе опухоли и зависимости развития собственных сосудов от экспрессии молекулы VEGF. При анализе экспрессии Flt-1 было обращено внимание на то, что в одних УМ наблюдается селективная рецепция Flt в ядре (Flt N), в других — в цитоплазме (Flt C), в третьих — рецептор экспрессировался в обоих указанных компартментах клетки (рис. 1).

Для уточнения роли этого феномена мы рассматривали рецепцию Flt в цитоплазме и ядре как два самостоятельных независимых показателя, кроме того, дополнительно мы ввели индексы их соотношения: Flt цитоплазмы / Flt ядра (Flt C/Flt N) и Flt ядра / Flt цитоплазмы (Flt N/Flt C) с их градациями ≤ 1 , > 1 но < 3 и ≥ 3 .

Анализировали взаимосвязь между показателями ангиогенеза, с одной стороны, и клиническими или морфологическими симптомами — с другой. В одних случаях более достоверным оказался индекс Flt N/Flt C, в других — Flt C/Flt N.

Подавляющее большинство (80 %) тестируемых УМ экспрессировали Flt в цитоплазме, причем в 54,3 % случаев практически все (100 %) опухолевые клетки в поле зрения окрашивались Flt. Более половины опухолей (56 %) экспрессировали Flt в ядре, из них в 18,7 %

образцов УМ ИГХ-окрашивание имело место во всех (100 %) опухолевых клетках, попавших в поле зрения.

Поиск закономерностей экспрессии рецептора Flt вели по трем основным показателям: усредненному максимальному проценту иммунопозитивных клеток в срезах УМ (1), среднegrupповому показателю интенсивности экспрессии, рассчитанному на стадии (2) и усредненному индексу соотношений, ассоциированному со стадией заболевания, гистологическим строением УМ, возрастом и др. (3).

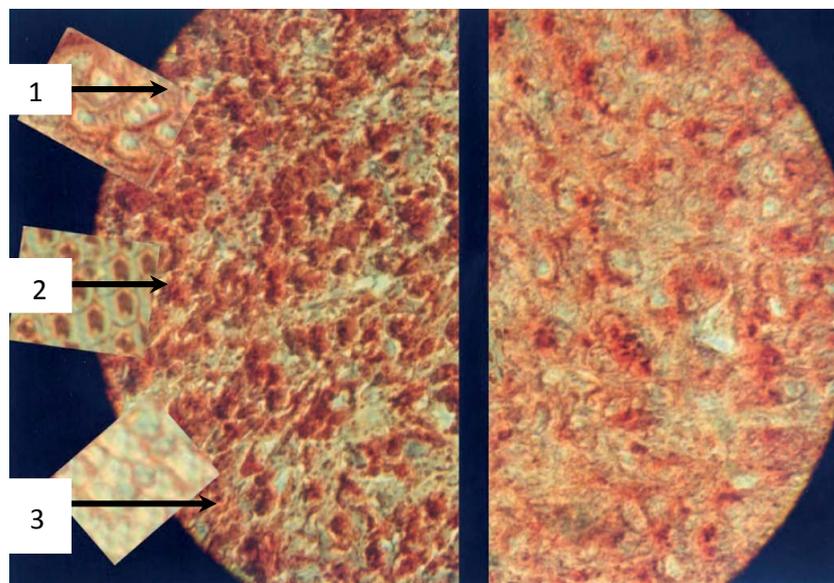
Выявлены следующие общие закономерности экспрессии Flt в клетках УМ.

- Базовая экспрессия имела место при самых маленьких опухолевых пролифератах УМ. Так, гиперэкспрессия (градация III) Flt в ядре (39,7 %) и цитоплазме (36,3 %) имела место практически у каждого третьего пациента с УМ в стадии T₁.

- Пик рецепции по максимальному среднему проценту позитивных клеток (M_{max} ср. $\pm m$) и усредненной клеточной ИГХ-градации экспрессии зафиксирован на стадии T₂ после этого происходил медленный спад до стадии T₄ (табл. 1). Число гиперэкспрессирующих Flt в ядре и цитоплазме клеток УМ возрастало в 2 раза (75,3 %) к стадии T₂.

Пик ядерной экспрессии Flt по количеству иммунопозитивных клеток зафиксирован на стадии T₂.

На стадии T₄ ядерной гиперэкспрессии Flt не наблюдали (0,0 %), а цитоплазматическая имела место в 15,8 % УМ (табл. 2).



Гист. № 37796

Гист. № 44054

Рис. 1. Варианты экспрессии Flt-1 ($\times 200$). Иммуногистохимическая реакция со специфическими антителами к Flt-1. 1 — Flt в цитоплазме (ув. 400). 2 — Flt в ядре (ув. 400). 3 — Flt отсутствует (ув. 400).

Fig. 1. Flt-1 Expression Options (Gist. No. 37796, 44054, $\times 200$). Immunohistochemical reaction with specific antibodies to Flt-1. 1 — Flt in cytoplasm ($\times 400$). 2 — Flt in the nucleus ($\times 400$). 3 — Flt is absent ($\times 400$)

Средний индекс соотношения Flt C/Flt N повышался от стадии начальной УМ к стадии T₂ с 1,8 до 2,1, далее снижался до 1,7 на стадии T₃.

На поздних стадиях опухолевого роста (T₄) отмечали разделение пациентов на две подгруппы по выявляемым значениям индекса: у одних индекс Flt C/Flt N снижался ниже 1, у других, напротив, повышался до 3. Поскольку первые доминировали, усредненный индекс соотношения Flt C/Flt N оказался близок к 1.

Усредненный показатель интенсивности (Mcp. ± m) ядерной и цитоплазматической рецепции, представленный в таблице 2, также демонстрировал наличие базовой экспрессии (на стадии T₁), пик экспрессии на стадии T₂ и последующее снижение (на стадиях T₃–T₄) (табл. 2).

Кинетика показателя интенсивности ИГХ-экспрессии в цитоплазме (Flt C) и ядре (Flt N), ассоциированного со стадией заболевания, практически повторяла кинетику другой характеристики экспрессии — процента иммунопозитивных клеток, экспрессирующих рецептор в Flt C/Flt N (рис. 2).

В целом по УМ данные, представленные в таблицах 1 и 2 и на рисунках 2 и 3, наглядно демонстрируют доминирование цитоплазматической экспрессии над ядерной по всем трем ИГХ-показателям: по количеству Flt⁺клеток, среднегрупповому показателю экспрессии и индексу соотношения Flt C/Flt N.

УМ различного гистологического строения демонстрировала разный профиль рецепции. Количество Flt-иммунопозитивных клеток в поле зрения, экспрессирующих ядерный рецептор, в эпителиоидных УМ превышало показатели веретенчаточной меланомы ($p \leq 0,05$). При этом 41 % УМ, избирательно экспрессирующих Flt в ядре, достоверно чаще выявляли среди эпителиоидных опухолей (20/49; $p < 0,01$). Селективная рецепция Flt C чаще (в 60 %) встречалась среди смешанно клеточных УМ ($p < 0,01$).

Обнаружена корреляционная связь между экспрессией Flt C/Flt N, с одной стороны, и клиническими показателями — с другой. Так, связь между рецепцией Flt

Таблица 1. Продукция рецептора Flt-1 на различных стадиях УМ

Table 1. Flt-1 receptor product at various stages of UM

Стадия УМ / Stage UM	Число случаев / Number of cases	Средний процент Flt C-позитивных клеток (M ± m) / Average Percentage Flt C-Positive Cells (M ± m)	Средний процент Flt N-позитивных клеток (M ± m) / Average Percentage Flt N Positive Cells (M ± m)
T ₁ N ₀ M ₀	9	65 ± 23,66	33,33 ± 23,00
T ₂ N ₀ M ₀	25	75,71 ± 14,2	40,00 ± 24,5
T ₃ N ₀ M ₀	36	68,73 ± 6,26	26,61 ± 5,31
T ₄ N ₀ M ₀	28	58,94 ± 9,5	26,61 ± 5,3

Таблица 2. Показатели интенсивности экспрессии Flt на разных стадиях увеальной меланомы

Table 2. Indicators of the intensity of Flt expression at different stages of uveal melanoma

Показатель / Index	Ядерная экспрессия Flt в клетках УМ / Nuclear Flt expression in UM cells		Цитоплазматическая экспрессия Flt в цитоплазме клеток УМ / Flt expression in the cytoplasm of UM cells	
	% Flt позитивных клеток / % Flt positive cells	Средняя градация интенсивности экспрессии / Average gradation of expression intensity	% Flt позитивных клеток / % Flt positive cells	Средняя градация интенсивности экспрессии / Average gradation of expression intensity
Всего / Total, n = 98				
Стадия заболевания T₁ / Stage T₁				
Слабая экспрессия, градация I / Weak expression, Grade I	41,5 %	1,5	35,4 %	1,8
Умеренная экспрессия, градация II / Moderate Expression, Grade II	21,0 %		28,3 %	
Гиперэкспрессия, градация III / Hyperexpression, Grade III	37,5 %		36,3 %	
Стадия заболевания T₂ / Stage T₂				
Слабая экспрессия, градация I / Weak expression, Grade I	11,0 %	2,5	6,7 %	2,9
Умеренная экспрессия, градация II / Moderate Expression, Grade II	14,7 %		18,0 %	
Гиперэкспрессия, градация III / Hyperexpression, Grade III	75,3 %		75,3 %	
Стадия заболевания T₃ / Stage T₃				
Слабая экспрессия, градация I / Weak expression, Grade I	18,5 %	1,7	0,0 %	2,2
Умеренная экспрессия, градация II / Moderate Expression, Grade II	64,8 %		74,4 %	
Гиперэкспрессия, градация III / Hyperexpression, Grade III	16,7 %		25,6 %	
Стадия заболевания T₄ / Stage T₄				
Слабая экспрессия, градация I / Weak expression, Grade I	86,7 %	1,1	70,2 %	1,2
Умеренная экспрессия, градация II / Moderate Expression, Grade II	13,3 %		14,0	
Гиперэкспрессия, градация III / Hyperexpression, Grade III	0,0 %		15,8 %	

и размерами опухоли была обратной (табл. 4). По мере увеличения объема УМ снижалась экспрессия Flt C и Flt N ($p = 0,0023$ и $p = 0,00018$).

Высокодостоверная ($p = 0,0116$) обратная связь слабой силы выявлена между интенсивностью рецепции Flt C и возрастом пациента. С возрастом снижалась цитоплазматическая экспрессия Flt, ядерная экспрессия практически не менялась (н/д).

Выявлена коррелятивная связь рецептора Flt с локализацией опухоли. Так, меланома радужки отличалась присутствием клеток, избирательно экспрессирующих высокие уровни Flt C (градация III, 50,0 % клеток) на фоне отсутствия Flt N ($k = -0,39650$, $p = 0,01$).

Так, слабая связь обнаружена между интенсивностью ядерной экспрессии и процентом Flt N-позитивных клеток, с одной стороны, и пигментацией УМ — с другой ($k = 0,3511$, $p = 0,03$).

Индекс Flt N/Flt C прямо коррелировал с индексом пролиферации (коэфф. корр. $K = 0,6435$, $p < 0,001$), со степенью пигментации и баллонной дистрофией (коэфф. корр. $k = 0,4432$, $p < 0,5$ и $k = 0,3983$, $p < 0,05$), обратно коррелировал с некрозами и гемorragиями (коэфф. корр. $k = -0,5065$, $p < 0,01$, и $k = -0,4982$, $p < 0,05$ соответственно).

Заметим, при начальной УМ индекс Flt C/Flt N варьировал между 0 и 1, редко превышая 2 (3,45 % случаев, рецепция в ядре равноценна цитоплазматической). От стадии T₁ к T₃ увеличивалась общая интенсивность экспрессии Flt, что сопровождалось увеличением частоты выявления УМ с индексом Flt C/Flt N ≥ 3 .

Неблагоприятное клиническое течение УМ в виде метастазирования чаще развивалось при индексе Flt C/Flt N ≥ 3 (табл. 5).

Расчет 95 % доверительного интервала относительного риска позволяет отнести индекс Flt C/Flt N к факторам высочайшего риска развития метастазов УМ (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Мы использовали УМ в качестве модели высокоагрессивной злокачественной опухоли человека, метастазирующей исключительно гематогенным путем, для изучения роли рецептора VEGF-R1/Flt-1 в патогенезе

Кинетика интенсивности экспрессии рецептора Flt-1 в ядре и цитоплазме и индекса их соотношения на разных стадиях УМ



Рис. 2. Диаграмма с демонстрацией кинетики усредненного показателя интенсивности ядерной (темно-синий цвет столбцов) и цитоплазматической (голубой цвет столбцов) экспрессии в клетках УМ. Голубая линия над столбцами демонстрирует кинетику индекса соотношения (Flt N/Flt C) на разных стадиях УМ. На оси абсцисс — стадии УМ: T₁-T₂-T₃-T₄ (1–2–3–4). На оси ординат — средняя градация интенсивности экспрессии в баллах

Fig. 2. Diagram showing the kinetics of the average intensity of nuclear (dark blue color of columns) and cytoplasmic (blue color of columns) expression in UM cells. The blue line above the columns shows the kinetics of the ratio index (Flt N/Flt C) at different stages of the UM. On the abscissa axis — UM stages: T₁-T₂-T₃-T₄ (1–2–3–4). On the axis of ordinal — the average gradation of the intensity of expression in points

Экспрессия рецептора VEGFR-1 в УМ

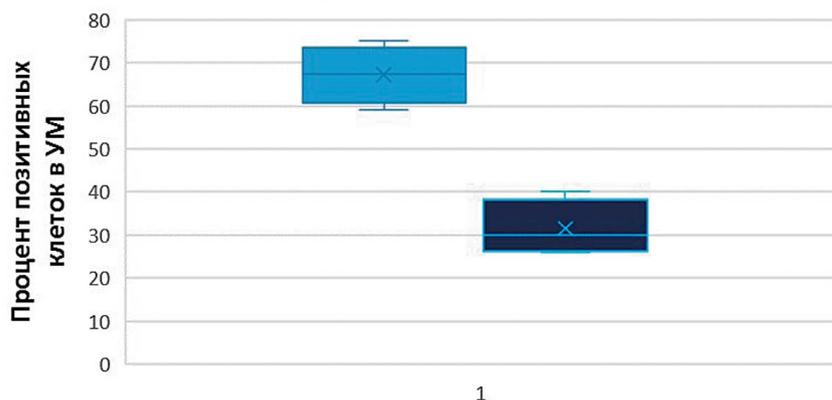


Рис. 3. Диаграмма демонстрирует размах показателей иммунопозитивных клеток УМ, экспрессирующих Flt C (голубой цвет) и Flt N (синий цвет) на разных стадиях УМ и доминирование клеток УМ, экспрессирующих Flt C в цитоплазме (достоверность различий $p < 0,01$)

Fig. 3. The diagram shows the scope of indicators of immunopositive UM cells expressing Flt C (blue) and Flt N (dark blue) at different stages of UM and the dominance of UM cells expressing Flt in the cytoplasm (reliability of the differences $p < 0.01$)

УМ. Согласно доминирующей концепции ангиогенеза в опухолях ключевую роль в развитии сосудистой сети играет молекула VEGF. Между тем, поскольку биологические эффекты VEGF реализуются через рецепторы VEGF-R1/Flt-1 и VEGF-R2/Flk-1, есть сведения о том, что эти рецепторы принимают важное участие не только в ангиогенных, но и в неангиогенных процессах. Исследований такого плана при УМ в литературе

Таблица 3. Экспрессия Flt в зависимости от гистологического строения увеальной меланомы**Table 3.** Expression of Flt depending on the histological structure of uveal melanoma

Гистологический тип УМ / Histological type UM	Средний процент Flt C-позитивных клеток ($M \pm m$) / Average percentage Flt C-positive Cells ($M \pm m$)	Средний процент Flt N-позитивных клеток ($M \pm m$) / Average percentage Flt N-positive Cells ($M \pm m$)
Веретеночелюточные УМ / Spindle cell UM ($n = 33$)	72,3 \pm 6,7 %	28,6 \pm 7,5 %
Смешанночелюточные УМ / Mixed cell UM ($n = 35$)	64,1 \pm 6,4 %;	27,9 \pm 6,4 %
Эпителиоидные УМ / Epithelioid cell UM ($n = 30$)	51,1 \pm 9,9 %	49,7 \pm 12,4 %*

Примечание: достоверность различий показателей Flt N между веретеночелюточными и эпителиоидными УМ, $p = 0,05$.
Note: reliability of differences in Flt N indicators between spindle cell and epithelial UM, $p = 0.5$.

Таблица 4. Корреляционная связь экспрессии Flt с клиническими и гистологическими показателями**Table 4.** Correlation between Flt expression and clinical, histological indicators

Показатель / Index	Коэф. корреляции, степень достоверности p / Coeff. correlation, the degree of confidence in the p	
	Процент Flt + клеток в цитоплазме УМ / Percentage of Flt + cells in the cytoplasm of UM	Процент Flt + клеток в ядре / Percentage of Flt's cells in the nucleus
Стадия УМ / Stage UM	$k = 0,6272, p < 0,05$	$k = 0,6881, p < 0,001$
Объем УМ / The volume of UM	$k = -0,5245, p < 0,01$	$k = -0,6823, p < 0,001$
Пигментация УМ / UM Pigmentation	0,1928, н.д.	$k = 0,3511, p < 0,05$
Локализация УМ / Localization of UM	$k = -0,3965, p < 0,01$	$k = -0,5451, p < 0,001$
Клеточное строение / Cellular structure	$k = 0,4371, p < 0,01$	$k = 0,5822, p < 0,001$
Возраст пациента / Patient's age	$k = -0,3871, p < 0,05$	$k = -0,2222, n/d$

Таблица 5. Показатели смертности в зависимости от градации индекса Flt C/Flt N в увеальной меланоме**Table 5.** Mortality rates, depending on the gradation of Flt C/Flt N in uveal melanoma

Градация индекса Flt C/Flt N / Index gradations Flt C/Flt N	Метастазирование / Metastasis (%)	Всего / Total
≤ 1	12,5*	9
$> 1, \text{ но } < 3$	29,3	41
≥ 3	35,4	48

Примечание: * $p \leq 0,05$, достоверность различий в сравнении с градацией ≥ 3 .
Note: * $p \leq 0.05$ the validity of the differences in comparison with the gradation of ≥ 3 .

Таблица 6. Показатели 95 % доверительного интервала при оценке индекса Flt C / Flt N в качестве фактора риска развития метастазов**Table 6.** Indicators of 95 % confidence interval when assessing the Flt C / Flt N index as a risk factor for metastases

Показатели относительного риска / Relative risk indicators		Границы 95 % доверительного интервала / 95 % confidence interval boundaries	
		Левая / Left	Правая / Right
Odds-ratio	26,3	3,3	207,9
Risk-ratio	17,4	2,4	125,3

Примечание: достоверность различий $p = 0,00000$ ($p < 0,001$).
Note: reliability of differences $p = 0,00000$ ($p < 0.001$).

практически не представлено. Между тем они имеют не только научное, но и большое практическое значение, поскольку могут стать обоснованием для соответствующей таргетной терапии УМ. Кроме того, мы полагаем, что такие сведения также могут объяснить причины и раскрыть возможные пути формирования резистентности к лучевой и химиотерапии УМ.

Несмотря на то что VEGF-R1/Flt-1 был открыт первым среди рецепторов, информация о нем крайне противоречива. До сих пор нет единого мнения о месте экспрессии или «точной клеточной локализации»,

мало изучены механизмы действия, не изучена его роль в патогенезе опухолей. Между тем место экспрессии рецептора определяет его значение в физиологии клетки. Долгие годы считали, что, будучи тирозинкиназным рецептором, Flt-1 экспрессируется исключительно на цитоплазматической мембране. Основанием для такой гипотезы служило ошибочное представление, что лиганд VEGF не способен проникать через клеточную оболочку, а связываться с рецептором он может только на ее поверхности. В качестве доказательства мембранной локализации VEGF-R1

принимали факт подавления активности рецептора моноклональными антителами *in vitro* на клеточных линиях рака толстой кишки [17, 18].

Исходя из этой гипотезы признавали аутокринный и/или паракринный путь активации Flt-1 молекулой VEGF, продуцируемой опухолевыми клетками микроокружения. Позднее VEGF-R1 был идентифицирован внутри клетки [19]. В частности, методом конфокальной микроскопии Flt-1 обнаружен в ядре клеток карциномы молочной железы. Сама по себе внутриклеточная локализация рецептора не позволяла сделать вывод о спектре его функциональной активности. Теоретически он мог депонироваться в цитоплазме, не участвуя в трансдукции сигнала. Но наличие Flt-1 в ядре с большой вероятностью свидетельствует о его стратегической роли в физиологии опухолевой клетки. Высказано предположение о возможности интракритической стимуляции рецептора лигандом. Это в корне меняло существовавшие ранее представления [20].

Был предложен другой механизм действия VEGF-R1, связанный не с мембранной, а с внутриклеточной локализацией рецептора. В дальнейшем эта гипотеза получила подтверждение. Эмпирически на примере карциномы слизистой ротовой полости было установлено, что ингибиторы тирозинкиназ, не проникающие через цитоплазматическую мембрану, не оказывают терапевтического эффекта, что указывало на внутриклеточную локализа-

цию рецептора [21]. В 2016 году с помощью иммунокопреципитации на 4-клеточных линиях колоректального рака доказано, что рецептор-лигандное взаимодействие VEGF с VEGF-R1 происходит внутри клетки [22]. Показано, что ингибирование лиганда или рецептора путем РНК-интерференции приводит к подавлению апоптотических Akt- и ERK-киназных каскадов. Эксперты пришли к выводу о важности активности Flt-1 для реализации механизма передачи сигнала от VEGF [22]. Доказано, что VEGF индуцирует экспрессию антиапоптотических молекул, включая ингибиторы каспаз Bcl-2 и A1 и белки семейства IAP (ингибиторы апоптоза) (рис. 4) [23].

Таким образом, к настоящему дню признаны ангиогенные и «неангиогенные» биологические эффекты Flt-1. В контексте ангиогенеза физиологическое назначение Flt-1 состоит в ограничении избыточного формирования кровеносных сосудов во время эмбрионального развития: либо за счет растворимых изоформ, либо путем конкурентного связывания с лигандом. Однако более важны «неангиогенные» эффекты рецептора. В частности, особого внимания заслуживают доказательства антиапоптотического действия Flt-1, что позволяет наделять рецептор защитными функциями: повышать выживаемость, усиливать злокачественный фенотип в опухолевых клетках. Кроме того, в экспериментах *in vitro* продемонстрировано усиление миграционных, инвазивных и пролиферативных свойств опухоли в ответ

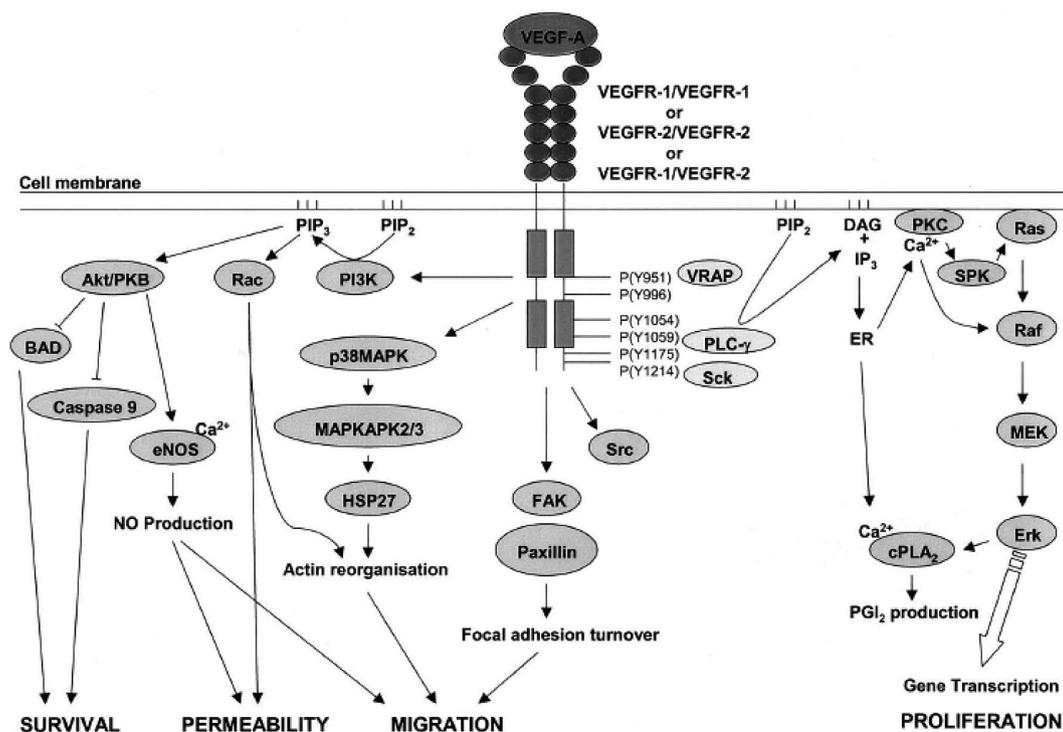


Рис. 4. Активация сигнальных путей в результате взаимодействия молекулы VEGF со специфическими рецепторами. Ras-сигналинг (справа) индуцирует пролиферацию эндотелиоцитов (ангиогенный эффект), а PI3K/Akt-путь (слева) — их выживаемость и проницаемость сосудов — неангиогенный эффект [A. Hoeben, 2004]

Fig. 4. Activation of signaling pathways as a result of the interaction of the VEGF molecule with specific receptors. Ras-signaling (right) induces the proliferation of endotheliocytes (angiogenic effect), and PI3K/Akt-pathway (left) — their survival and vascular permeability non-angiogenic effect [A. Hoeben, 2004]

на стимуляцию рецептора Flt-1 лигандами VEGF-A и B. Блокада Flt-1 специфическими антителами подавляла эти реакции [17, 24].

Вклад Flt-1 в прогрессию опухолей был подтвержден на 11 клеточных линиях карциномы поджелудочной железы и 2 линиях рака толстой кишки. Методом вестерн-блоттинга авторы доказали факт экспрессии VEGF-R1/Flt-1 (но не VEGF-R2) вышеперечисленными клеточными линиями.

Наряду с этим продемонстрирован вклад Flt-1 в формирование у опухолевых клеток не только высокой выживаемости, но и резистентности к лучевому воздействию или химиотерапии. Так, в исследованиях *in vitro* на нескольких первичных клеточных линиях карциномы слизистой ротовой полости была доказана повышенная устойчивость к γ -облучению клеток, экспрессирующих VEGF-R1/Flt-1 [25]. Y. Huang и соавт. экспериментально на тех же клеточных линиях [26] продемонстрировали, что опухолевые клетки с высокой экспрессией Flt1⁺ малочувствительны к 5-фторурацилу по сравнению с Flt1⁻ клетками. Таким образом, по мнению экспертов, рецептор VEGF-R1 типа может вносить ощутимый вклад в выживаемость неопластических клеток, усиливать их инвазивный и метастатический потенциал, а также резистентность к лучевой терапии и химиотерапии [25, 26].

Из-за высокого потенциала к безудержной пролиферации, повышенной выживаемости и резистентности к лучевой и химиотерапии Flt⁺ опухолевых клеток некоторые эксперты предложили рассматривать VEGF-R1 в качестве маркера «стволовых» клеток опухоли.

Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что клетки УМ активно экспрессируют рецептор Flt в цитоплазме и ядре, что свидетельствует о высокоангиогенном фенотипе этой опухоли. Кинетика ядерной и цитоплазматической экспрессии рецептора, корреляционная связь экспрессии со стадией заболевания, гистологическим типом опухоли и ее морфологическими характеристиками косвенно подтверждают возможность его участия в активации сигнальных путей подавления апоптоза, усиления пролиферации и малигнизации.

Выявленные корреляционные связи показателей экспрессии Flt с исходами неопластического процесса (метастазированием) подтверждают важную роль этого маркера в патогенезе и его потенциал в прогнозе УМ.

Высокая экспрессия этого рецептора в УМ, возможно, объясняет высокую резистентность к химиотерапии.

С другой стороны, мы не исключаем в будущем возможность эффективного терапевтического воздействия через ингибирование или блокирование рецептора VEGF-R1. В настоящее время тирозинкиназы, к которым относятся рецепторы VEGF-R1 и VEGF-R2, признаны одним из важнейших звеньев в передаче сигналов в клетке. Фармацевтические инновации для борьбы с этим процессом предложили ингибиторы тирозинкиназ в качестве точечной таргетной терапии злокачественных опухолей. Возможность молекулярно-направленного воздействия на рецептор уже нашла подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных на разных типах опухолей [26]. Так, при введении в аденокарциному молочной железы, перевитую бестимусным мышам, синтетического олигонуклеотида, блокирующего образование mVEGF-R1 и увеличивающего выход растворимых изоформ рецептора, наблюдали уменьшение объема опухоли до 88,9 % и снижение плотности микрососудов до 50 %.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

Экспрессия VEGF-R1/Flt-1 является очень важной характеристикой ангиогенного фенотипа УМ. В подавляющем большинстве УМ имеет место экспрессия рецептора VEGF-R1/Flt-1 в ядре и цитоплазме опухолевых клеток.

Изучены и описаны общие закономерности экспрессии VEGF-R1/Flt-1 на разных стадиях опухолевого роста.

Выявленные корреляционные связи показателей экспрессии VEGF-R1/Flt-1 с объемом и гистологическим типом опухоли, стадией заболевания и метастазированием позволяют считать Flt-1 важным показателем, ассоциированным с патогенезом и прогнозом увеальной меланомы и потенциальной мишенью для таргетной терапии.

Прогностическим неблагоприятным фактором в аспекте прогноза риска развития метастазов следует считать индекс соотношения Flt C/Flt N ≥ 3 .

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — написание статьи, дизайн исследования, научное редактирование;
 Анурова О.А. — выполнение исследований, сбор материала, интерпретация результатов;
 Астахова С.Е. — сбор клинического материала, подготовка и анализ результатов;
 Верецагина М.В. — сбор клинического материала, техническое редактирование, оформление библиографии;
 Ованесян В.Э. — подготовка иллюстраций; сбор материала, статистический анализ данных;
 Степанова Е.В. — непосредственное проведение исследования, интерпретация результатов, подготовка к публикации иллюстративного материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Карамышева А.Ф. Ангиогенез опухоли: механизмы, новые подходы. В кн.: Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Научный мир, 2000. [Karamyshva A.F. Tumor angiogenesis: mechanisms, new approaches. In the book: Carcinogenesis. Ed. by D.G. Zaridze. Moscow: Scientific World: 2000 (In Russ.)].
2. Holmes K., Roberts O.L., Thomas A.M., Cross M.J. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cell Signal. journal.* 2007;19(10):2003–2012. DOI: 10.1016/j.cellsig.2007.05.013
3. Stüttfeld E., Ballmer-Hofer K. Structure and function of VEGF receptors. *IUBMB Life.* 2009;61(9):915–922. DOI: 10.1002/iub.234
4. Gabrilove J.L. Angiogenic growth factors: Autocrine and paracrine regulation of survival in hematologic malignancies. *Oncologist.* 2001;6(Suppl. S5):4–7. DOI: 10.1634/theoncologist.6-suppl_5-4
5. Li B., Xiu R. Angiogenesis: From molecular mechanisms to translational implications. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013;54(4):345–355. DOI: 10.3233/CH-121647
6. Cêbe-Suarez S., Zehnder-Fjällman A., Ballmer-Hofer K. The role of VEGF receptors in angiogenesis: complex partnerships *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(5):601–615. DOI: 10.1007/s00018-005-5426-3
7. Dvorak A.M., Feng D. The vesiculo-vacuolar organelle: a new endothelial cell permeability organelle. *J. Histochem. Cytochem.* 2001;49(4):419–432. DOI: 10.1177/002215540104900401
8. Esser S., Wolburg K., Wolburg H., Breier G., Kurzchalia T., Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J. Cell Biol.* 1998;140(4):947–959. DOI: 10.1083/jcb.140.4.947

9. Roberts W.G., Palade G.E. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J. Cell Sci.* 1995;108(Pt 6):2369–2379.
10. Hanks S.K., Quinn A.M., Hunter T. The protein kinase family: conserved features and deduced phylogeny of the catalytic domains. *Science.* 1988;241(4861):42–52. DOI: 10.1126/science.3291115
11. Dengjel J., Kratchmarova I., Blagoev B. Receptor tyrosine kinase signaling: a view from quantitative proteomics. *Mol Biosyst.* 2009;5(10):1112–1121. DOI: 10.1039/b909534a
12. Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S., Wildiers H., Van Oosterom A.T., De Bruijn E.A. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis *Pharmacological Reviews.* 2004;56(4):549–580. DOI: 10.1124/pr.56.4.3
13. Garg G., Finger P.T., Kivelä T.T., Simpson E.R., Gallie B.L., Saakyan S. Patients presenting with metastases: stage IV uveal melanoma, an international study. *Br J Ophthalmol.* 2021;0:1–8. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-317949
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. 272 p. ISBN: 978-1-119-26357-9
15. Heegaard S., Jensen O.A., Prause J.U. Immunohistochemical diagnosis of malignant melanoma of the conjunctiva and uvea: comparison of the novel antibody against melan-A with S100 protein and HMB-45. *Melanoma Res.* 2000;10(4):350–354. DOI: 10.1097/00008390-200008000-00006
16. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry. 5th Ed. Churchill Livingstone, Philadelphia. 2002. 641 p. ISBN: 9780323551601
17. Fan F., Wey J.S., McCarty M.F., Belcheva A., Liu W. Expression and function of vascular endothelial growth factor receptor-1 on human colorectal cancer cells. *Oncogene.* 2005;24(16):2647–2653. DOI: 10.1038/sj.onc.1208246
18. Vincent L. Fetal stromal-dependent paracrine and intracrine vascular endothelial growth factor- α /vascular endothelial growth factor receptor-1 signaling promotes proliferation and motility of human primary myeloma cells. *Cancer Res.* 2005;65(8):3185–3192. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3598
19. Тырсына Е.Г. VEGF-R1 как потенциальная молекулярная мишень для противоопухолевой терапии. Доклады Академии Наук. (Биохимия, биофизика, молекулярная биология). 2018;478(2):236–239. [Tyrsina E.G. VEGF-R1 as a potential molecular target for anticancer therapy. Reports of the Academy of Sciences. (Biochemistry, biophysics, molecular biology) = *Doklady Akademii Nauk. Biohimiya, biofizika, molekulyarnaya biologiya.* 2018;478(2):236–239 (In Russ.)].
20. Lee T.H. Vascular Endothelial Growth Factor Mediates Intracrine Survival in Human Breast Carcinoma Cells through Internally Expressed VEGFR1/FLT1. *PLoS Med.* 2007;4(6):1001–1016. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040186
21. Van Limbergen E.J., Zabrocki P., Porcu M., Hauben E., Cools J., Nuyts S. FLT1 kinase is a mediator of radioresistance and survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2004;53(5):637–645. DOI: 10.3109/0284186X.2013.835493
22. Bhattacharya R., Xiang-Cang Ye, Rui Wang, Xia Ling, McManus M., Fan Fan, et al. Intracrine VEGF Signaling Mediates the Activity of Prosurvival Pathways in Human Colorectal Cancer Cells. *Cancer Res.* 2016;76(10):3014–3024. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1605
23. Tran J., Rak J., Sheehan C., Saibil S.D., LaCasse E., Korneluk R.G. Marked induction of the IAP family antiapoptotic proteins survivin and XIAP by VEGF in vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999;264:781–788. DOI: 10.1006/bbrc.1999.1589
24. Wey J.S., Fan F., Gray M.J., Bauer T.W., McCarty M.F., Somcio R. Vascular endothelial growth factor receptor-1 promotes migration and invasion in pancreatic carcinoma cell lines *Cancer.* 2005;104(2):427–438. DOI: 10.1002/cncr.21145
25. Owen L.A., Uehara H., Cahoon J. Morpholino-mediated increase in soluble Flt-1 expression results in decreased ocular and tumor neovascularization. *PLoS One.* 2012;7(3):e33576. DOI: 10.1371/journal.pone.0033576

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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
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
Анурова Ольга Александровна
кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения № 3 (онкопатология)
ул. Академика Опарина, 4, Москва, 117997, Российская Федерация

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Астахова Светлана Евгеньевна
кандидат медицинских наук, кафедра офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ГБУ «Детская городская поликлиника № 15» Департамента здравоохранения г. Москвы, Амбулаторно-поликлинический центр
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

НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Степанова Евгения Владиславовна,
доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории изучения механизмов ангиогенеза
Каширское шоссе, 23, Москва, 23115478, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Likhvantseva Vera G.
MD, Professor, department of ophthalmology
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125310, 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

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Astakhova Svetlana E.
MD, department of ophthalmology
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

Children's City Polyclinic No 15, Ambulatory and Polyclinic Center
Vereshchagina Marina V.
PhD, doctor
Koptev blvd., 18/1, Moscow, 125239, Russian Federation

Yegoryev Central District Hospital
Ovanesian Vladimir E.
head of the department of ophthalmology
Zhukova Mountain, 19, Yegoryevsk, Moscow Region, 140304, Russian Federation

Research Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin
Stepanova Evgenia V.
PhD, Professor, head of the laboratory for the study of angiogenesis mechanisms
Kashirskoye highway, 23, Moscow, 115478, Russian Federation

Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 660 и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование. Часть 2 (1-й этап)

В.О. Пономарев¹В.Н. Казайкин¹А.В. Лизунов¹А.С. Вохминцев², И.А. Вайнштейн², С.В. Дежуров³, В.В. Марышева⁴¹ АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация² ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
ул. Мира, 32, Екатеринбург, 620078, Российская Федерация³ ФГУП «Научно-исследовательский институт прикладной акустики»
ул. 9 Мая, 7а, Дубна, Московская область, 141980, Российская Федерация⁴ ООО «Здоровье животных»
ул. Волгоградская, 86, Екатеринбург, 620146, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):876–884

Проблема химио/антибиотинорезистентности в современной медицине остается актуальной. Чувствительность микроорганизмов (МО) определяет спектр используемых препаратов, что в итоге влияет на эффективность лечения и прогноз для пациента. Однако с учетом процесса адаптации отдельных штаммов МО бесконтрольное использование антибиотиков неминуемо приводит к поддержанию так называемого кризиса антибиотинорезистентности во всем мире, а также формированию порочного круга, снижающего функциональные и анатомические исходы лечения любых воспалительных заболеваний, офтальмологических в том числе. В данной статье представлен процесс экспериментального создания и паспортизации, оценки физико-химических свойств квантовых точек, а также биологических нанооноъюгатов в качестве варианта преодоления антибиотинорезистентности отдельных штаммов микроорганизмов при лечении инфекционно-воспалительной патологии в офтальмологии, в частности эндофтальмита. На животной модели также продемонстрирована безопасность использования растворов квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 660 при интравитреальном введении в чистом виде и при совместном использовании с антибиотиками.

Ключевые слова: квантовые точки, биоконъюгаты, эндофтальмит, элентроретинография, интравитреальные инъекции, токсикология

Для цитирования: Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Лизунов А.В., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Дежуров С.В., Марышева В.В. Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 660 и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование. Часть 2 (1-й этап). *Офтальмология*. 2021;18(4):876–884. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-876-884>

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

Конфликт интересов отсутствует



Evaluation of the Ophthalmotoxic Effect of Quantum Dots InP/ZnSe/ZnS 660 and Bioconjugates Based on Them in Terms of the Prospects for the Treatment of Resistant Endophthalmitis. Experimental Research. Part 2 (Stage 1)

V.O. Ponomarev¹, V.N. Kazaykin¹, A.V. Lizunov¹, A.S. Vokhmintsev², I.A. Vainshtein², S.V. Dezhurov³, V.V. Marysheva⁴

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

Mira str., 32, Yekaterinburg, 620078, Russian Federation

³ Applied Acoustic Research Institute

May 9 str., 7A, Dubna, Moscow region, 141980, Russian Federation

⁴ Animal Health LLC

Volgogradskaya str., 86, Yekaterinburg, 620146, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):876–884

The problem of chemo/antibiotic resistance in modern medicine remains relevant today. The sensitivity of microorganisms (MO) determines the range of drugs used, which ultimately affects the effectiveness of treatment and the prognosis for the patient. However, taking into account the adaptation process of individual strains of MO, the uncontrolled use of antibiotics will inevitably lead to the maintenance of the so-called crisis of antibiotic resistance throughout the world, as well as the formation of a vicious circle that reduces the functional and anatomical outcomes of the treatment of any inflammatory diseases, including ophthalmological ones. This article presents the process of experimental creation and certification, assessment of the physicochemical properties of quantum dots, as well as biological nanoconjugates as an option for overcoming the antibiotic resistance of certain strains of microorganisms in the treatment of infectious and inflammatory pathology in ophthalmology, in particular endophthalmitis. Also, an animal model has demonstrated the safety of using InP / ZnSe / ZnS 660 quantum dot solutions for intravitreal administration in pure form and in combination with antibiotics.

Keywords: quantum dots, bioconjugates, endophthalmitis, electroretinography, intravitreal injections, toxicology

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 InP/ZnSe/ZnS 660 and Bioconjugates Based on Them in Terms of the Prospects for the Treatment of Resistant Endophthalmitis. Experimental Research. Part 2 (Stage 1). *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):876–884. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-876-884>

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эндофтальмит (ЭФ) — многофакторное, как правило, инфекционное воспаление внутренних оболочек глазного яблока, являющееся одним из самых грозных офтальмологических заболеваний, способных привести к функциональной гибели или полной анатомической утрате зрения в кратчайшие сроки.

Существующие стандарты лечения, направленные на уничтожение возбудителя инфекции (бактерии, грибы, реже вирусы и др.), сочетают хирургическую эвакуацию патологического субстрата из полостей глаза с подведением антиинфекционных агентов к очагу воспаления путем интравитреальных и/или внутрикамерных инъекций [1].

Однако проблемы, связанные с кризисом резистентности к антиинфекционным агентам во всем мире [2–11], требуют поиска новых методов лечения химиорезистентных случаев инфекционных заболеваний органа зрения в кратчайшие сроки [12–15].

Особый интерес в данном аспекте представляют собой квантовые точки (КТ). КТ имеют характерные размеры от единиц до 100 нм, в которых значительная доля атомов (порядка 1 % [16]) находится на поверхности наночастиц (НЧ), вследствие этого они обладают повышенной реакционной способностью и присоединяют (отдают) атомы окружения. Квантовые точки — наноразмерные кристаллы сферической или эллиптической формы в виде наностержней и нанооболочек, а также в виде структур типа «нанориса», «нанозвезд» или «наноклеток» [17]. Пространственное ограничение движения носителей заряда в КТ приводит к квантово-размерному эффекту, выражающемуся в дискретной структуре электронных уровней. При попадании на КТ фотонов света в них может возникать плазмонный резонанс (ПР) за счет возбуждения на границе раздела сред локализованных поверхностных плазмон-поляритонов (ППП). Возникновение ППП связано с взаимодействием электромагнитного поля с плазмой свободных электронов в металле (полупроводнике) НЧ.

V.O. Ponomarev, V.N. Kazaykin, A.V. Lizunov, A.S. Vokhmintsev, I.A. Vainshtein, S.V. Dezhurov, V.V. Marysheva

Contact information: Lizunov Alexandr V. dnmt.oncology@gmail.com

877

Evaluation of the Ophthalmotoxic Effect of Quantum Dots InP/ZnSe/ZnS 660 and Bioconjugates Based...

Для снижения токсичности КТ их покрывают, например, полимерной оболочкой, которая может усиливать ПР. Оболочек может быть несколько, вследствие этого появляется и несколько границ раздела сред, усиливающих ПР. С точки зрения интенсивности свечения лучшие КТ — это те, которые имеют наибольший квантовый выход и время флуоресценции.

Преимущество КТ над другими флуорофорами состоит в их уникальных оптических свойствах: высокой фотостабильности и квантовом выходе, широком спектре частот поглощения, возможности перестройки узкого спектра частот эмиссии, чистоте возможных цветов свечения.

К наиболее важным характеристикам КТ относятся спектр поглощения (КТ представляет собой акцептор, А) и излучения (КТ — донор, Д) света. Данные характеристики КТ существенно зависят от химического состава ядра и оболочек, отношения их диаметров при заданной длине волны падающего света.

В настоящее время выполнен большой объем исследований, в которых изучались различные аспекты, связанные с применением НЧ (микрочипы, MEMS-технологии, переход к квазинульмерным (0D) наноструктурам — квантовым точкам и квантовым кольцам), нанобиотехнологии (биосенсорика, геномика, визуализация, фототермолиз раковых клеток, адресная доставка лекарственных средств, усиление иммунного ответа, антиинфекционные свойства и др.) для создания солнечных элементов и фотодетекторов [18, 19]. Полученные результаты стали основой для активного использования КТ в различных областях наномедицины в диагностических и терапевтических целях [18]. Например, обнаружение локального разогрева области нахождения НЧ при облучении наносекундными импульсами лазера, который можно использовать для адресной фотодеструкции раковых клеток (фототермолиз) [20]. Было также обнаружено, что для эффективного использования КТ в биомедицине необходимо, чтобы резонансы НЧ в оптическом диапазоне попадали в «окно прозрачности» биотканей [21]. В связи с этим на этапе синтеза КТ требуется спектральная настройка НЧ, осуществляемая за счет выбора соответствующей формы, размера, металла (полупроводника), толщины оболочки (оболочек), выбора типа функционализации поверхности лигандами. Известны примеры успешного решения данной задачи. Например, синтезированы НЧ для люминесцентного обнаружения нитроароматических соединений [22], а также НЧ, позволившие повысить чувствительность методов и средств измерения оптической микроскопии [23].

Полупроводниковые КТ обычно синтезируют из элементов групп II–VI или III–V периодической таблицы, например CdSe, CdTe, InAs. Для повышения эффективности флуоресценции применяют структуру типа ядро/оболочка. Оболочку выполняют из другого полупроводника, она имеет более широкую запрещенную зону, например CdS, ZnS. Введение оболочки (силанизация)

значительно улучшает флуоресцентные свойства КТ и химическую устойчивость, обеспечивает возможность функционализации поверхности КТ для обеспечения коллоидной стабильности и биосовместимости, снижает токсичность КТ. Функционализация КТ определяет их биосовместимость и проводится тиолированными молекулами полиэтиленгликоля (ПЭГ), полиэтиленамином, олигонуклеотидами, иммуноглобулинами, пептидами, полисахаридами, липидами и т.д.

Кроме того, под действием света КТ способны генерировать возбужденные электроны через запрещенную зону (энергетическая щель), тем самым запуская, при необходимости, каскад окислительно-восстановительных реакций. При взаимодействии с атомарным кислородом КТ выступают в виде донора свободных электронов, приводя к формированию одной из разновидностей активных форм кислорода (АФК) — супероксидному радикалу (O_2^-). Свободные радикалы в норме присутствуют в клетках бактерий и грибов в малых концентрациях и участвуют в дыхательном цикле. В свою очередь, функцию защиты от переизбытка АФК выполняют супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза. Попавшие в микроорганизмы КТ выступают в роли супероксидсциателей (по вышеописанной схеме), приводя к окислению внутриклеточных кластеров металлов (железо, сера и др.) и соответственно ядерному аппарату клеток [24, 25].

На основании вышеизложенного **целью работы** явился синтез, исследование оптических и фотолюминесцентных характеристик, а также оценка офтальмотоксического воздействия второго типа КТ InP/ZnSe/ZnS 660 и биоконъюгатов на их основе для последующего потенциального использования в лечении химиорезистентных ЭФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Синтез КТ InP/ZnSe/ZnS 660

На основании технического задания, учитывающего спектральные и физико-химические характеристики КТ, способных к генерации супероксидных радикалов, изложенного в первой части работы [26], в ФГУП «НИИ прикладной акустики» (г. Дубна Московской области) производился непосредственный синтез второго типа исследуемых КТ InP/ZnSe/ZnS 660.

Реактивы, используемые при синтезе, были следующими: 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 %). Спектры поглощения образцов измеряли с помощью спектрофотометра UV-Vis-NIR Cary 5000 (шаг 1 нм), люминесцентные свойства — спектрофлуориметра HORIBA Fluorolog-3. Непосредственный синтез InP/ZnSe/ZnS выполняли по известной методике [27]. Солюбилизацию в водную фазу выполняли с применением 3-меркаптопропионовой кислоты. Экспорт

растворов заказчику осуществлялся в стерильном состоянии. Характеристики коллоидных КТ и условия их хранения приведены в таблице 1.

Приготовление биоconъюгатов

Исходными были взяты нативные 10 % масс. растворы КТ в объемах 0,1 мл (раствор КТ1), которые были разведены с помощью аналитической мерной пипетки сбалансированным солевым раствором (ССР) до концентраций 0,1 % масс. (100-кратное разведение, раствор КТ2), 0,01 % масс. (1000-кратное разведение, раствор КТ3). Стандартные разведения лиофилизата Ванкомицина 1000 мг и Цефтазидима 1000 мг довели 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 °С. Непосредственно перед введением биоconъюгатов в витреальную полость производят их взбалтывание.

Регистрация спектров оптического поглощения (ОП) и фотолюминесценции (ФЛ)

Аттестацию абсорбционных и фотолюминесцентных характеристик КТ в различных концентрациях, биоconъюгатов на основе КТ и антибиотиков (АБ) выполняли на приборной базе университетского научно-образовательного центра «Наноматериалы и нанотехнологии» (НОЦ Нанотех) УрФУ.

Спектры ОП образцов регистрировались на спектрофотометре Shimadzu UV-2450 при комнатной температуре. Исследуемые образцы помещали в кварцевую кювету с длиной оптического пути 1 см. Шаг сканирования составлял 0,5 нм.

Спектры ФЛ регистрировали с помощью флуоресцентного спектрометра Perkin Elmer LS55 при комнатной температуре. Исследуемые образцы помещали

в кварцевый капилляр с внутренним диаметром 1 мм. Скорость сканирования составляла 120 нм/мин, спектральная ширина щелей возбуждающего и регистрирующего монохроматоров — 10 нм.

Объекты исследования

В группу исследования вошло 12 самцов (24 глаза) новозеландских кроликов, весом от 3 до 3,2 кг (в среднем $3,10 \pm 0,35$ кг), в возрасте от 2 до 3,5 месяца (в среднем $2,80 \pm 0,35$ месяца). Работа с лабораторными животными проводилась согласно принципам этического кодекса, «Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза». Кролики были разделены на 6 групп (по 2 кролика в каждой).

Кроликам из I–III групп вводили растворы КТ1–КТ3 соответственно; кроликам IV и V групп — КТ3/В и КТ3/Ц соответственно. Кролики VI группы получали инъекции ССР. Во всех случаях объем вещества для интраокулярного введения составлял 0,1 мл.

В правый глаз животных интравитреально вводили исследуемые растворы, левый глаз служил контролем. Всем животным за 1 час до интравитреального введения растворов и через 1 неделю после на обоих глазах выполняли фоторегистрацию переднего отрезка (ФПО), оптическую когерентную томографию заднего отрезка (ОКТ), ультразвуковую сонографию (УЗИ), электрофизиологическое исследование (ЭФИ).

ФПО производили с помощью модульной фотоцелевой лампы BQ 900, Haag-Streit (Швейцария). Подопытных животных туго пеленали, ассистент фиксировал голову кролика у лобного упора прибора, после этого осуществлялась фотофиксация.

ОКТ осуществляли с использованием оптического когерентного томографа Optovue RTVue-100 (США). Позиционирование кролика происходило по схожему с фоторегистрацией принципу, оператор выполнял исследование в режиме radial lines для заднего отрезка глаза.

УЗИ выполняли с помощью ультразвукового офтальмологического В-сканера Tomey UD-8000 (Япония).

Таблица 1. Технические характеристики КТ InP/ZnSe/ZnS 660

Table 1. Technical characteristics of QD InP/ZnSe/ZnS 660

Характеристика	Значение / Value
Форма поставки / Delivery form	Дисперсия / Dispersion
Концентрация / Concentration	10 % масс.
Объем / Volume	100 мл / ml
Растворитель / Solvent	Вода / H ₂ O
Свойства поверхности / Surface properties	Меркаптопропионовая кислота, функциональные группы -COOH. Противоион тетраметиламмоний / Mercaptopropionic acid, functional groups -COOH. The counterion is tetramethylammonium
Квантовый выход / Quantum output	13 %
Длина волны флуоресценции / Fluorescence wavelength	660 нм / nm
Ширина пика на полувысоте / Peak FWHM	80 нм / nm
Срок хранения / Shelf life	12 месяцев / months
Условия хранения / Storage conditions	В плотно закрытой таре, при +4 °С, влажность 20–80 % / In a tightly closed container, at +4 °С, humidity 20–80 %

После тугого пеленания на контактную поверхность датчика наносили гель, исследование производили путем наложения контактной части датчика на верхнюю и нижнюю поверхность волосистой части верхнего и нижнего века подопытного животного в шести меридианах.

ЭФИ осуществляли с использованием прибора EP-1000, Tomey (Япония). Для оценки электробиологической активности сетчатки производилась бинокулярная регистрация Ganzfeld-ЭРГ по программе Standard EGR OU. Для регистрации сигнала использовали ERG-Jet контактные линзы-электроды с золотым кольцом в качестве проводника, отрицательные электроды были представлены «электродами-кнопками», размещенными на предварительно очищенной коже латерального угла глаза соответственно. Исследование проводили двукратно: до интравитреального введения и спустя неделю после

него. Для тестируемой группы была определена относительная норма, которая совпадала с данными первой части исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оптические и люминесцентные свойства КТ InP/ZnSe/ZnS и их биоконъюгатов

На рисунке 1 изображены спектры ФЛ раствора КТ1 при возбуждении в видимой области спектра, нормированные на свою максимальную интенсивность. Видно, что при изменении длины волны возбуждения от 400 до 550 нм положение максимума ФЛ смещается от 659 до 667 нм, а полуширина остается постоянной — 80 ± 1 нм. Представленные результаты свидетельствуют о процессах фотовозбуждения исследуемых КТ в видимом спектральном диапазоне.

На рисунке 2 показаны спектры ФЛ и ОП исследуемых растворов и их биоконъюгатов. Из рисунка 2а видно, что для растворов КТ1–КТ3 и их биоконъюгатов КТ3/В и КТ3/Ц наблюдается полоса ФЛ с максимумом в области 660 нм, при этом интенсивность ФЛ уменьшается при их разбавлении ССР и растворами антибиотиков соответственно. Для растворов ССР, В и Ц свечение в области 660 нм не регистрируется.

Из рисунка 2б следует, что в ряду растворов КТ1–КТ3 граница резкого увеличения оптической плотности сдвигается в область коротких длин волн от 725 до 250 нм и для ССР регистрируется в области 210 нм. Для растворов КТ2 наблюдаются полосы экситонного поглощения в области 600 нм [28, 29]. В то же время для раствора КТ3 регистрируются также полосы ОП при 325 и 275 нм, обусловленные абсорбцией ультрафиолетового излучения оболочками ZnSe и ZnS, соответственно [29–31]. Для биоконъюгатов КТ3/В и КТ3/Ц граница резкого увеличения ОП в области 350 и 400 нм формируется растворами используемых антибиотиков. В длинноволновой области доминируют процессы ОП в КТ, что согласуется

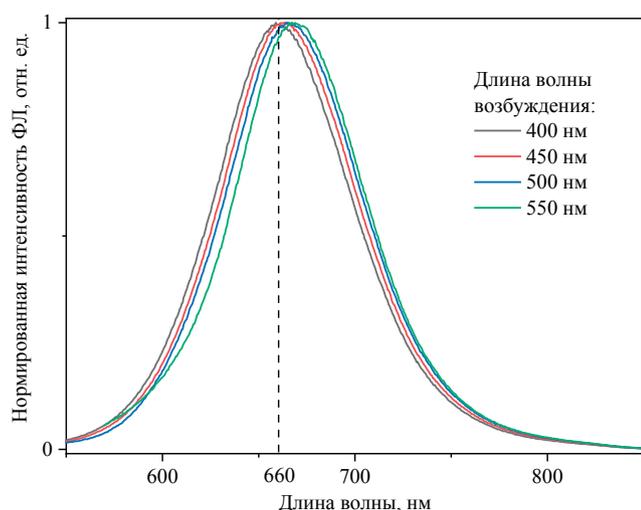


Рис. 1. Нормированные спектры ФЛ раствора КТ1 при различных длинах волн возбуждения

Fig. 1. Normalized PL spectra of QD 1 solution at different excitation lengths

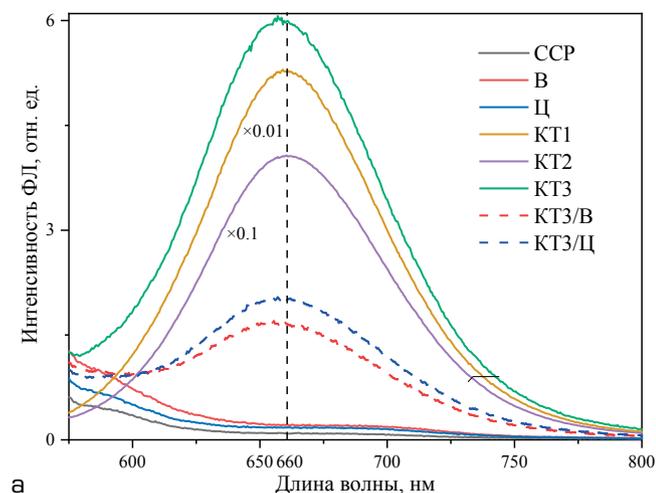
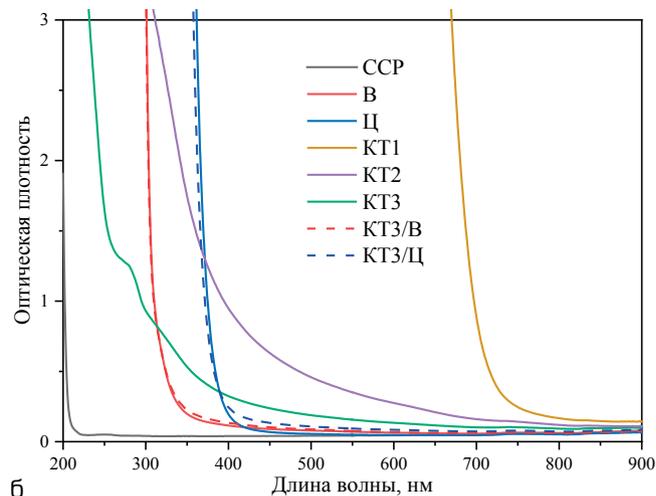


Рис. 2. Спектры ФЛ (а) и ОП (б) исследуемых растворов и их биоконъюгатов

Fig. 2. PL (a) and OP (б) spectra of the investigated solutions and their bioconjugates



с предыдущим исследованием биоконъюгатов с КТ CdTe/Cd [26].

Таким образом, отмеченное сочетание абсорбционных и люминесцентных свойств отдельных компонент в исследуемых биоконъюгатах способствует их применению в офтальмологии за счет фотовозбуждения синтезированных КТ InP/ZnSe/ZnS в видимой области спектра.

Оценка офтальмотоксического воздействия КТ InP/ZnSe/ZnS и биоконъюгатов на их основе на лабораторных животных ФПО

Изменения в виде выраженного полнокровия сосудов радужной оболочки были выявлены в случае инъекции нативной 10 % дозы КТ InP/ZnSe/ZnS 660 (КТ1), в остальных случаях изменений со стороны структур переднего отрезка выявлено не было (рис. 3).

ОКТ

При исследовании заднего отрезка глаза во всех случаях была сохранена нормальная анатомия сенсорной сетчатки, однако полное отсутствие локальной гиперрефлективной взвеси в преретинальной области наблюдалось начиная лишь с 1000-кратного (КТ3) разведения квантовых точек (рис. 4).

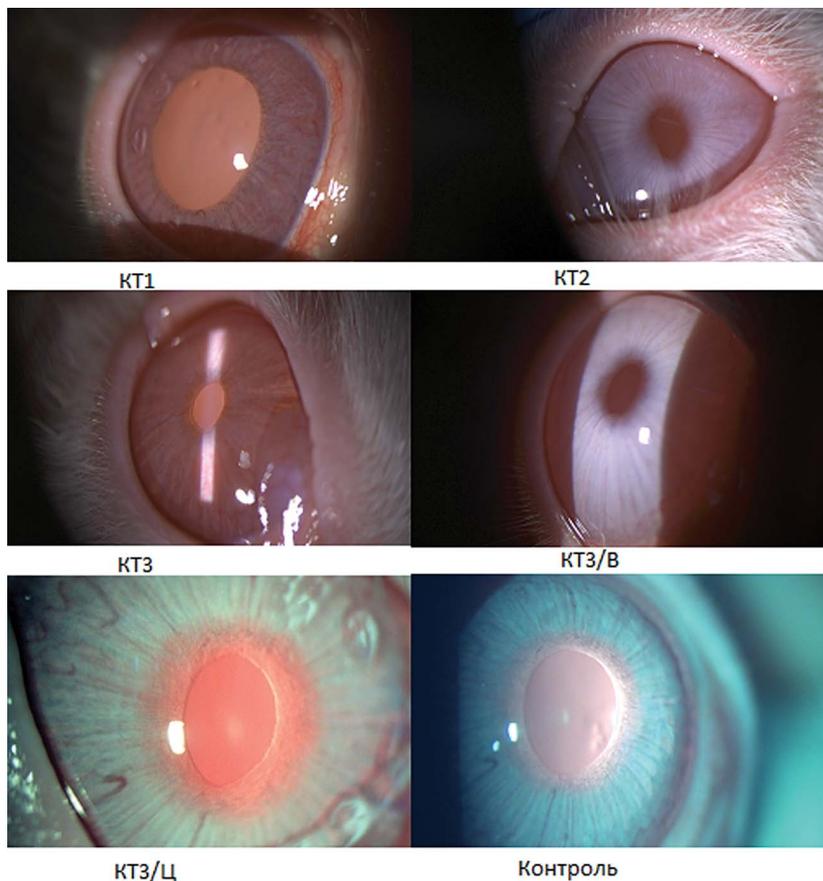


Рис. 3. Пример фотографий переднего отрезка подопытных животных

Fig. 3. An example of photographs of the anterior segment of experimental animals

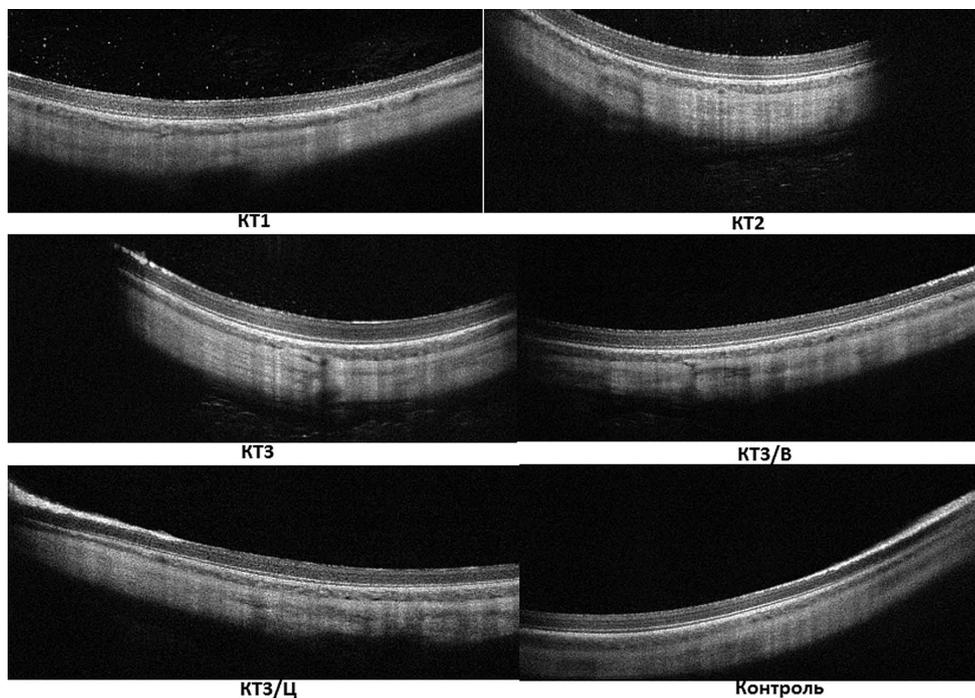


Рис. 4. Пример ОНТ заднего отрезка подопытных животных

Fig. 4. An example of OCT of the posterior segment of experimental animals

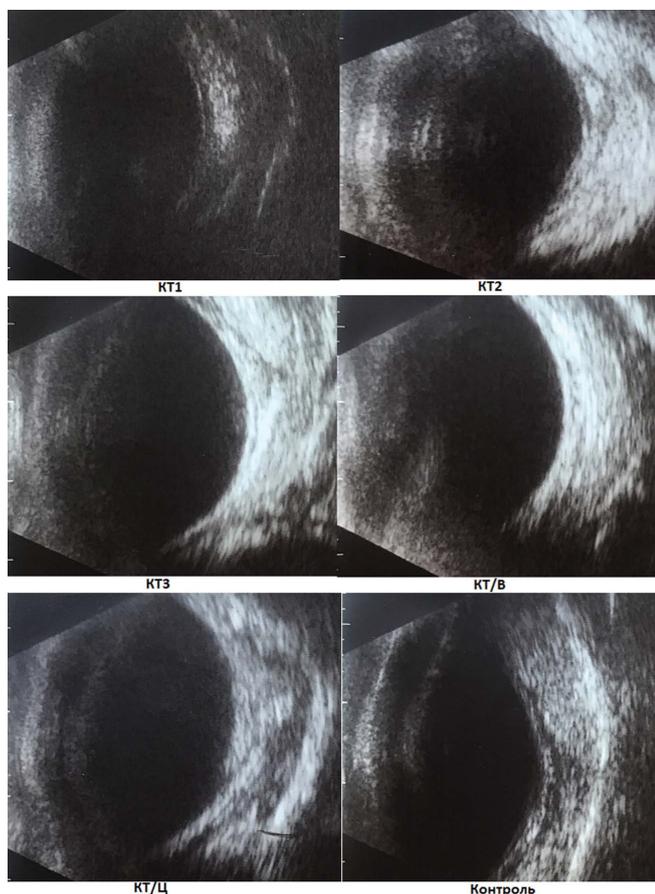


Рис. 5. Пример В-скана подопытных животных

Fig. 5. An example of B-scanned animals

УЗИ

На ультразвукографических сканах не было выявлено каких-либо отклонений от контрольной группы, за исключением локальной подвижной гиперрефлективной взвеси в нижних отделах витреальной полости у подопытных животных первой группы (КТ1), что связано с наличием остаточного количества КТ в одной из цистерн стекловидного тела, описанного в первой части работы (рис 5).

ЭФИ

По данным электрофизиологического исследования ни у одного животного не было обнаружено выраженного снижения основных показателей электрофизиологической активности сетчатки (рис. 6).

Выводы

На основании проведенного синтеза, исследования оптических и фотолюминесцентных характеристик и оценки офтальмотоксического воздействия КТ InP/ZnSe/ZnS в чистом виде и биоконъюгатов на их основе на лабораторных животных можно сделать следующие выводы.

1. Синтезирован водный коллоидный 10 мас. % раствор КТ InP/ZnSe/ZnS 660, стабилизированных

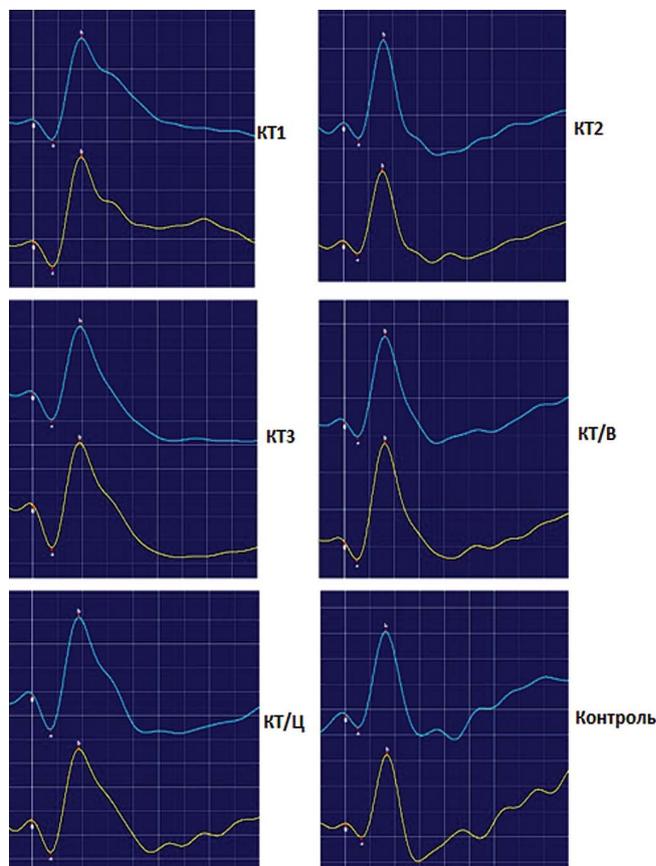


Рис. 6. Пример ЭФИ подопытных животных

Fig. 6. Example of electrophysiological examination of experimental animals

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 (400–550 нм) при незначительном изменении положения максимума 660 нм и полуширины 80 нм полосы ФЛ. Показана возможность применения разработанных биоконъюгатов на основе КТ InP/ZnSe/ZnS 660 с Ванкомицином и Цефтазидимом в области офтальмологии.

4. Синтезированные КТ InP/ZnSe/ZnS 660 не демонстрируют признаков офтальмотоксического воздействия у подопытных животных во всех исследуемых концентрациях на основании функциональных и клинических методов исследования.

5. Синтезированные типы КТ InP/ZnSe/ZnS 660 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;

Марышева В.В. — техническое редактирование, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Barry P, Cordoves L., Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery. Co Dublin: Temple House, Temple Road, Blackrock. 2013:1–22.
- Read A.F., Woods R.J. Antibiotic resistance management. *Evol. Med. Public Health*. 2014;14(1):147. DOI: 10.1093/emph/eou024
- Bartlett J.G., Gilbert D.N., Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin. Infect. Dis.* 2013;56(10):1445–1450. DOI: 10.1093/cid/cit070
- No authors listed. The antibiotic alarm. *Nature*. 2013;495(7440):14. DOI: 10.1038/495141a
- Viswanathan V.K. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut. Microbes*. 2014;5(1):3–4. DOI: 10.4161/gmic.28027
- Luyt C.E., Brecht N., Trouillet J.L., Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit. Care*. 2014;18(5):480. DOI: 10.1186/s13054-014-0480-6
- Grzybowski A., Brona P., Kim S.J. Microbial flora and resistance in ophthalmology: a review. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017;255(5):851–862. DOI: 10.1007/s00417-017-3608-y
- Miller D. Update on the Epidemiology and Antibiotic Resistance of Ocular Infections. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2017;24(1):30–42. DOI: 10.4103/meajo.MEAJO_276_16
- Michael C.A., Dominey-Howes D., Labbate M. The antibiotic resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*. 2014;2:145. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00145
- Piddock L.J. The crisis of no new antibiotics—what is the way forward? *Lancet Infect Dis*. 2012;12(3):249–253. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70316-4
- Lushniak B.D. Antibiotic resistance: a public health crisis. *Public Health Rep*. 2014;129(4):314–316. DOI: 10.1177/003335491412900402
- Hillier R.J., Arjmand P., Rebeck G. Post-traumatic vancomycin-resistant enterococcal endophthalmitis. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* 2013;3:42. DOI: 10.1186/1869-5760-3-42
- Sharma S., Desai R.U., Pass A.B. Vancomycin-Resistant Enterococcal Endophthalmitis. *Arch. Ophthalmol.* 2010;128(6):794–795. DOI: 10.1001/archophthol.2010.77
- Kansal V., Rahimy E., Garg S. Endogenous methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endophthalmitis secondary to axillary phlegmon: a case report. *Can. J. Ophthalmol.* 2017;52(3):97–99. DOI: 10.1016/j.cjco.2016.11.016
- Relhan N., Pathengay A., Schwartz S.G., Flynn H.W. Jr. Emerging Worldwide Antimicrobial Resistance, Antibiotic Stewardship and Alternative Intravitreal Agents for the Treatment of Endophthalmitis. *Retina*. 2017;37(5):811–818. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001603
- Галанов А.И. Разработка магнитоуправляемой системы для доставки химиопрепаратов на основе наноразмерных частиц железа. *Сибирский онкологический журнал*. 2008;3(27):50–57. [Galanov A.I. Development of a magnetically controlled system for the delivery of chemotherapy drugs based on nanosized iron particles. *Siberian Journal of Oncology = Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2008;3(27):50–57 (In Russ.)].
- Хлебцов Н.Г. Оптика и биофотоника наночастиц с плазмонным резонансом. Квантовая электроника. 2008;38(6):504–529. [Khlebtsov N.G. Optics and biophotonics of nanoparticles with plasmon resonance. *Quantum electronics = Kvantovaya elektronika*. 2008;38(6):504–529. (In Russ.)].
- Хлебцов Н.Г., Дыкман Л.А. Биораспределение и токсичность золотых наночастиц. Российские нанотехнологии. Обзоры. 2011;6(1–2):39–59. [Khlebtsov N.G., Dykman L.A. Biodistribution and toxicity of gold nanoparticles. *Russian nanotechnology. Reviews = Russian nanotechnology. Reviews*. 2011;6(1–2):39–59 (In Russ.)].
- Андрусихина И.Н. Наночастицы металлов: способы получения, физико-химические свойства, методы исследования и оценка токсичности. Сучасні проблеми токсикології. 2011;3:5–14. [Andrusishina I.N. Metal nanoparticles: production methods, physicochemical properties, research methods and toxicity assessment. *Current toxicological problems*. 2011;3:5–14 (In Ukr.)].
- Akchurin G.G. Jr., Akchurin G. G., Bogatyrev V. A., Maksimova I. L. ear-infrared laser photothermal therapy and photodynamic inactivation of cells by using gold nanoparticles and dyes Proc. SPIE. 2007;6645(66451U):12.
- Олейников В.А., Суханова А.В., Набиев И.Р. Флуоресцентные полупроводниковые нанокристаллы в биологии и медицине. Российские нанотехнологии. 2007;2(1–2):160–173. [Oleinikov V.A., Sukhanova A.V., Nabiev I.R. Fluorescent semiconductor nanocrystals in biology and medicine. *Russian nanotechnology = Rossiyskie nanotekhnologii*. 2007;2(1–2):160–173 (In Russ.)].
- Зырянов Г.В. Визуальное и электрохимическое обнаружение нитросодержащих взрывчатых веществ: монография. Екатеринбург: УрФУ, 2011. 85 с. [Zyryanov G.V. Visual and electrochemical detection of nitrous explosives: monograph Yekaterinburg: UrFU, 2011. 85 p. (In Russ.)].
- Климов В.В. Нанооплазмоника. 2-е изд., испр. М.: Физматлит, 2010. 480 с. [Klimov V.V. Nanoplasmonics. 2nd ed., Rev. Moscow: Fizmatlit, 2010. 480 p. (In Russ.)].
- Courtney C.M., Goodman S.M., Nagy T.A., Levy M., Bhusal P., Madinger N.E., Corrella S Detweiler. Potentiating antibiotics in drug-resistant clinical isolates via stimuli-activated superoxide generation. *Sci. Adv*. 2017;3(10):1–10. DOI: 10.1126/sciadv.1701177
- 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
- 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 этап). Офтальмология. 2021;18(3):476–487. [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 = Oftalmologiya*. 2021;18(3):476–487 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-476-487
- Jo J.H., Jo D.Y., Lee S.H. InP-Based Quantum Dots Having an InP Core, Composition-Gradient ZnSe Inner Shell, and ZnS Outer Shell with Sharp, Bright Emissivity, and Blue Absorptivity for Display Devices. *ACS Applied Nano Material*. 2020;3(2):1972–1980. DOI: 10.1021/acsnano.0c00008
- Savchenko S.S., Weinstein I.A. Inhomogeneous Broadening of the Exciton Band in Optical Absorption Spectra of InP/ZnS Nanocrystals/ *Nanomaterials*. 2019;9(5):716. DOI: 10.3390/nano9050716
- Savchenko S.S., Vokhmintsev A.S., Weinstein I.A. Temperature-induced shift of the exciton absorption band in InP/ZnS quantum dots. *Opt. Mater. Express*. 2017;7(2):354. DOI: 10.1364/OME.7.000354
- Savchenko S.S., Vokhmintsev A.S., Weinstein I.A. Optical properties of InP/ZnS quantum dots deposited into nanoporous anodic alumina. *J. Phys. Conf. Ser.* 2016;741(1):012151. DOI: 10.1088/1742-6596/741/1/012151
- Savchenko S.S., Vokhmintsev A.S., Weinstein I.A. Exciton-Phonon Interactions and Temperature Behavior of Optical Spectra in Core/Shell InP/ZnS Quantum Dots. *Core/Shell Quantum Dots*. Ed. Tong X., Wang Z.M. Springer, 2020. P. 165–196. DOI: 10.1007/978-3-030-46596-4_5

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://orcid.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://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

ABOUT THE AUTHORS

Ekatereburg Eye Microsurgery Center

Ponomarev Vyacheslav O.

PhD. surgeon, head of diagnostic department

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

<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

Ekatereburg Eye Microsurgery Center

Kazajkin Viktor N.

MD, head of vitreoretinal department

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

<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»

Лизунов Александр Владиленович

врач-офтальмолог

ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0001-7019-3002>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center

Lizunov Alexandr V.

ophthalmologist

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

<https://orcid.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://orcid.org/0000-0003-2529-3770>

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

Vokhmintsev Alexander S.

PhD of Phys. and Math., Associate Professor

Mira str., 32, Yekaterinburg, 620078, Russian Federation

<https://orcid.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://orcid.org/0000-0002-5573-7128>

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

Weinstein Ilya A.

Dr. of Phys. and Math., Professor, senior researcher

Mira str., 32, Yekaterinburg, 620078, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-5573-7128>

ФГУП «Научно-исследовательский институт прикладной акустики»

Дежуров Сергей Валерьевич

научный сотрудник

ул. 9 Мая, 7а, Дубна, Московская область, 141980, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-4002-2197>

Applied Acoustic Research Institute

Dezhurov Sergey V.

researcher

9 May str., 7A, Dubna, Moscow region, 141980, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-4002-2197>

ООО «Здоровье животных»

Марышева Виктория Владимировна

заместитель директора

ул. Волгоградская, 86, Екатеринбург, 620146, Российская Федерация

Animal Health LLC

Marysheva Victoria V.

deputy director

Volgogradskaya str., 86, Yekaterinburg, 620146, Russian Federation

Патогенетическое обоснование нового взгляда на лечение закрытоугольной глаукомы

Н.А. Бакунина^{1,2}Л.Н. Колесникова², Ж.М. Салмаси², Л.М. Балашова^{2,3}

¹ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова»
Департамента здравоохранения города Москвы
Ленинский проспект, 8, Москва, 119049, Российская Федерация

² ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117513, Российская Федерация

³ НП «Международный научно-практический центр пролиферации тканей»
ул. Пречистенка, 29/14, Москва, 119034, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):885–896

Цель: изучить эффективность сосудистой, противовоспалительной и фибринолитической терапии, провести сравнительную оценку с лечением без сосудистой терапии у пациентов с закрытоугольной (ЗУГ) и смешанной глаукомой. **Пациенты и методы.** Всего обследованы 55 пациентов с ЗУГ и смешанной глаукомой, в основном с гиперметропической рефракцией разной степени: 7 человек с острым приступом глаукомы, 6 — с подострым приступом глаукомы (1-я группа, с противоспалительным лечением), 7 — с острым приступом глаукомы и 6 — с подострым приступом глаукомы (2-я группа, с сосудистым лечением), 14 — с хронической закрытоугольной глаукомой (3-я группа) и 15 — со смешанной глаукомой (4-я группа). Все пациенты прошли офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, рефрактометрию, тонометрию, компьютерную периметрию, ОКТ и ОКТ-ангиографию, ИФА-анализ для определения цитокинов. **Результаты.** Применение препарата Пентоксифиллин в качестве блокатора цитокинов и антиагреганта при ЗУГ способствовало, по нашему мнению, улучшению показателей остроты зрения, периметрии (MD), повышению плотности капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* в перипапиллярной зоне (%), т.е. улучшало кровообращение в сосудах диска зрительного нерва, а также способствовало блокаде цитокинов, преимущественно во 2-й группе пациентов. По нашему мнению, персонализированный подход к лечению ЗУГ заключается в улучшении кровообращения в перипапиллярной зоне с помощью лечения препаратом Пентоксифиллин в течение 6 месяцев после операции. После фаноэмульсификации произошло достоверное увеличение плотности капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* ($p \leq 0,05$) ($51,0 \pm 3,5$ %), а после дальнейшего лечения пентоксифиллином плотность капилляров продолжала увеличиваться во 2–4-й группе в последующие 6 месяцев наблюдения. Толщина слоя нервных волокон (структурный параметр) уменьшилась за счет купирования отека в 1–2-й группе, незначительно увеличилась в 3–4-й группе, по нашему мнению, за счет улучшения кровообращения. Усиление реперфузии в капиллярах глубокого сплетения при нормализации внутриглазного давления у больных глаукомой и дальнейшем лечении пентоксифиллином свидетельствует об эффективности предложенного лечения в дополнение к оперативному вмешательству. Полученные результаты подчеркивают преимущества предложенной терапии для лечения больных с ЗУГ и смешанной глаукомой. **Заключение.** До настоящего времени нет четких рекомендаций относительно сосудистой терапии при лечении пациентов с ЗУГ и смешанной глаукомой, что обуславливает необходимость ее включения в схему лечения, учитывая сосудистый компонент ЗУГ и смешанной глаукомы.

Ключевые слова: первичная закрытоугольная глаукома, смешанная глаукома, пентоксифиллин, дексаметазон, гемаза, плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* в перипапиллярной зоне

Для цитирования: Бакунина Н.А., Колесникова Л.Н., Салмаси Ж.М., Балашова Л.М. Патогенетическое обоснование нового взгляда на лечение закрытоугольной глаукомы. *Офтальмология*. 2021;18(4):885–896. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-885-896>

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

Конфликт интересов отсутствует



Pathogenetic Justification of a New View on the Treatment of Angle-Closure Glaucoma

N.A. Bakunina^{1,2}, L.N. Kolesnikova², J.M. Salmasi², L.M. Balashova^{2,3}

¹ N.I. Pirogov Clinical City Hospital No. 1
Leninsky ave., 8, Moscow, 117049, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117513, Russian Federation

³ International Scientific and Practical Tissue Proliferation Center
Prechistenka str., 29/14, Moscow, 119034, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):885–896

Purpose. To study the effectiveness of vascular, anti-inflammatory and fibrinolytic therapy, to conduct a comparative assessment with treatment without vascular therapy in patients with angle-closure (ACG) and mixed glaucoma. **Methods.** A total of 55 patients with angle-closure and mixed glaucoma, mainly with hypermetropic refraction of varying degrees, were examined: 7 people with acute glaucoma attack, 6 people with subacute glaucoma attack (group 1, with anti-inflammatory treatment), 7 people with acute glaucoma attack and 6 people with subacute glaucoma attack (group 2, with vascular treatment), 14 people with chronic angle-closure glaucoma (group 3) and 15 people with mixed glaucoma (group 4). All patients underwent an ophthalmological examination, which included visometry, refractometry, tonometry, computer perimetry, OCT and OCT angiography, and an ELISA analysis to determine cytokines. **Results.** The administration of the drug Pentoxifylline as a cytokine blocker and antiplatelet agent in ACG contributed, in our opinion, to an improvement in visual acuity, perimetry (MD), an increase in the density of capillaries of the deep vascular plexus at the level of *lamina cribrosa* in the peripapillary zone (%), i.e. improved blood circulation in the vessels of the optic nerve disc and also contributed to the blockade of cytokines, mainly in the 2-nd group of patients. In our opinion, a personalized approach to the treatment of ACG is to maintain the improvement of blood circulation in the peripapillary zone by prescribing a course of treatment with Pentoxifylline for 6 months after surgery. After phacoemulsification, there was a significant increase in the density of capillaries of the deep peripapillary vascular plexus at the level of *lamina cribrosa* ($p \leq 0.05$) (51.0 ± 3.5 %), and after further treatment with Pentoxifylline, the capillary density continued to increase in 2–4 groups in the next 6 months of follow-up. The thickness of RNFL (Retinal nerve fiber layer, structural parameter) decreased due to a decrease in edema in 1–2 groups, slightly increased in 3–4 groups, in our opinion, due to improved blood circulation. Increased reperfusion in the capillaries of the deep plexus during normalization of IOP in glaucoma patients and further treatment with pentoxifylline indicates the effectiveness of the proposed treatment in addition to surgical treatment. The results obtained emphasize the advantages of the proposed therapy for the treatment of patients with angle-closure and mixed glaucoma. **Conclusion.** To date, there are no clear recommendations of vascular therapy for the treatment of patients with ACG and mixed glaucoma, which creates the need for its addition to treatment regimens, taking into account the vascular component of ACG and mixed glaucoma.

Keywords: primary angle-closure glaucoma, mixed glaucoma, pentoxifylline, dexamethasone, hemase, density of vessels of the deep vascular plexus at the level of *lamina cribrosa* in the peripapillary zone

For citation: Bakunina N.A., Kolesnikova L.N., Salmasi J.M., Balashova L.M. Pathogenetic Justification of a New View on the Treatment of Angle-Closure Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):885–896. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-885-896>

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

There is no conflict of interests

В патогенезе глаукомы большое значение могут иметь различные цитокины [1, 2]. Как доказано А. Borkenstein и соавт., Y. Takai и соавт., активация лейкоцитов в глазах с глаукомой повышает уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TGF- β 1, IL-8 и т. д.) [1–6]. Как упоминалось нами ранее [7], при закрытоугольной глаукоме (ЗУГ) происходит повышение продуктов деградации фибрина/фибриногена в слезе, а нарушение в системе фибринолиза, в свою очередь, через калликреин-брадикининую систему и фактор Хагемана приводит к поддержанию воспаления и способствует выработке цитокинов структурами глаза. Так, в секрети ИЛ-1 и ФНО- α участвуют макрофаги, эпителии и эндотелии конъюнктивы и роговицы, строма роговицы [8].

Ранее нами и другими авторами упоминалось, что уровень ФНО- α (фактор некроза опухоли альфа) повышается при всех видах глаукомы в сыворотке крови

и слезе [7, 9]. ФНО- α является провоспалительным цитокином, а эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что он может индуцировать апоптоз ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме посредством активации каспазы-3 и -8 или посредством окислительного стресса, вызванного дисфункцией митохондрий [10].

В одном из исследований М. Karahan и соавт. [11] было проанализировано влияние системного воспалительного статуса у пациентов с глаукомой, в том числе с первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ), путем расчета отношения тромбоцитов к лимфоцитам (PLR — platelet-to-lymphocyte ratio). Исследования показали, что у пациентов с ПЗУГ имеются более высокие уровни тромбоцитов и PLR, чем в контроле. Эти результаты указывают на потенциальную роль системного воспаления в патогенезе глаукомы. Активированные тромбоциты высвобождают медиаторы воспаления, что увеличивает

Н.А. Бакунина, Л.Н. Колесникова, Ж.М. Салмаси, Л.М. Балашова

Контактная информация: Бакунина Наталья Александровна nata-oko@mail.ru

количество тромбоцитов и лейкоцитов в тканях глаза [12]. Это позволяет предположить, что активация тромбоцитов может играть роль в этиопатогенезе ПЗУГ.

Исследование S. Li и соавт. доказывает роль системной воспалительной реакции в возникновении и развитии ПЗУГ. По мнению авторов, отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR — neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)) и отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR — lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR)) независимо связаны с ПЗУГ и могут быть полезны в качестве биомаркеров при этой патологии [13].

Провоспалительные цитокины (ФНО-а и интерлейкин-1 (ИЛ-1)) могут быть блокированы антагонистами рецепторов цитокинов, моноклональными антителами, растворимыми рецепторами цитокинов и регуляторными цитокинами с противоположными эффектами [14].

В настоящее время в клинической фармакологии развивается интересное направление, основанное на выявлении у препаратов не только побочных, но и полезных эффектов.

Мы нашли несколько работ, доказывающих эффективность блокирования цитокинов пентоксифиллином [14–18]. Авторы исследования исходно использовали при эндокринной офтальмопатии пентоксифиллин по 200 мг 1 раз в день внутривенно в течение 10 дней, далее по 1800 мг/день *per os* в течение 4-х недель до окончания трехмесячного курса терапии [15]. Другие авторы [19] предлагают применять пентоксифиллин в качестве блокатора цитокинов при саркоидозе, что позволит уменьшить дозировку дексаметазона, или даже использовать при «цитокиновом шторме», сопровождающем COVID-19 [20–22]. Пентоксифиллин снижает сывороточные уровни провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО-альфа, а также С-реактивного белка и других иммунорегуляторов. Было обнаружено также, что пентоксифиллин оказывает антитромботическое, антиоксидантное и антифибриногенное действие. Эти свойства способны помочь предотвратить или смягчить воспалительную реакцию и гиперкоагуляцию, которые развиваются при инфекции SARS-CoV-2 [20–22].

Как известно из инструкции препарата Пентоксифиллин, показанием к его применению являются острая, подострая и хроническая недостаточность кровообращения в сетчатке или в сосудистой оболочке глаза. Пентоксифиллин (трентал) является лицензированным препаратом, используемым для лечения и других заболеваний, поэтому клинические испытания фазы I не требуются для введения пациентам.

S.A.J. Ter Horst и соавт. проводили исследование трентала на крысах. Применение препарата увеличивало выживаемость крыс в среднем на 3 дня, уменьшало интраальвеолярное и внутрисосудистое отложение фибрина, снижало уровень провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6), ингибировало продукцию свободных радикалов кислорода [23]. Фибрин имеет

провоспалительные и профиброзные свойства за счет активации воспалительных клеток и фибробластов.

S. Kwiesien и соавт. доказали, что применение пентоксифиллина вызывает торможение ранней фазы воспалительной реакции при язве желудка за счет уменьшения активности нейтрофилов и торможения продукции ФНО-а [24].

Учитывая системную воспалительную реакцию, лимфоцитарно-плазмочитарную инфильтрацию при ЗУГ, выявленную нами при морфологическом исследовании, выраженное фибринообразование и своеобразный «цитокиновый шторм» во время приступа глаукомы [25], по нашему мнению, необходимо применять дексаметазон, фибринолитик гемазу и блокатор цитокинов пентоксифиллин.

Учитывая нарушение кровообращения на уровне *lamina cribrosa* при ЗУГ и смешанной глаукоме [7], применение препарата, улучшающего реологические свойства крови, является патогенетически обоснованным.

Целью нашей работы было изучение эффективности сосудистой, противовоспалительной и фибринолитической терапии, проведение сравнительной оценки с лечением без сосудистой терапии у пациентов с ЗУГ и смешанной глаукомой.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 55 пациентов с ЗУГ и смешанной глаукомой, в основном с гиперметропичной рефракцией разной степени: 7 человек с острым приступом глаукомы, 6 человек с подострым приступом глаукомы (1-я группа с противовоспалительным лечением), 7 человек с острым приступом глаукомы и 6 человек с подострым приступом глаукомы (2-я группа с сосудистым лечением), 14 человек с хронической ЗУГ (3-я группа) и 15 человек со смешанной глаукомой (4-я группа). Все пациенты прошли офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, рефрактометрию, тонометрию, компьютерную периметрию, ОКТ и ОКТ-ангиографию, ИФА-анализ для определения цитокинов. На ОКТ-ангиографии у всех пациентов наблюдалось нарушение перипапиллярного кровотока (снижение плотности капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения) на уровне *lamina cribrosa* по сравнению с парным глазом. В слезе и в крови у всех пациентов обнаружено повышение уровня провоспалительных цитокинов — цитокинов макрофагального происхождения (ИЛ-6 и ФНО-альфа), в сыровотке крови и особенно в слезе при закрытоугольной глаукоме — ТФР-бета1 (тромбоцитарный фактор роста бета1), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов — Vascular endothelial growth factor) [7].

В 1-й группе пациентов (табл. 1) с острым или подострым приступом глаукомы во время иридоэктомии и (или) факоэмульсификации хрусталика с противовоспалительной целью в связи с развитием фибриноидного

Таблица 1. Применение противовоспалительной и сосудистой терапии у пациентов с ЗУГ и смешанной глаукомой**Table 1.** The use of anti-inflammatory and vascular therapy in patients with angle-closure and mixed glaucoma

1-я группа (приступ глаукомы) / Group 1 (glaucoma attack)	2-я группа (приступ глаукомы) / Group 2 (glaucoma attack)	3-я группа (хроническая закрытоугольная глаукома) / Group 3 (chronic angle-closure glaucoma)	4-я группа (смешанная глаукома) / Group 4 (mixed glaucoma)
В/в дексаметазон 0,4 % 8 мг / Dexamethasone	В/в дексаметазон 0,4 % 8 мг / Dexamethasone	В/в дексаметазон 0,4 % 8 мг / Dexamethasone	В/в дексаметазон 0,4 % 8 мг / Dexamethasone
-	Пентоксифиллин / Pentoxifylline 2 % 200 мг	Пентоксифиллин / Pentoxifylline 2 % 200 мг	Пентоксифиллин / Pentoxifylline 2 % 200 мг
П/б гемаза / Hemase 5000 ЕД	П/б гемаза / Hemase 5000 ЕД	П/б гемаза / Hemase 5000 ЕД	-

синдрома во время приступа глаукомы проводили стандартную пульс-терапию глюкокортикостероидами (ГК) по 8 мг в течение 2 дней. В связи с развитием фибриноидного синдрома в передней камере у пациентов с приступом глаукомы с целью фибринолиза и в качестве антиагреганта применяли парабульбарно гемазу по 5000 ЕД, разведенную в 0,5 мл антиоксиданта — 1 % растворе эмоксипина — в течение 5 дней.

Во 2-й группе (табл. 1) с приступом глаукомы применяли терапию пентоксифиллином 2 % с противовоспалительной, антиагрегантной и сосудистой целью. Пентоксифиллин 2 % вводили по 200 мг в день внутривенно струйно в течение 3 дней, далее по 1200 мг/день *per os* в течение 4 недель. Применяли также противовоспалительную терапию: пульс-терапию глюкокортикостероидами (ГК) по 8 мг в течение 2 дней, а с целью фибринолиза и в качестве антиагреганта — парабульбарно гемазу по 5000 ЕД, разведенную в 0,5 мл антиоксиданта — 1 % растворе эмоксипина, в течение 5 дней.

В 3-й группе (табл. 1) у пациентов с I, II или III стадией хронической закрытоугольной глаукомы по данным периметрии, с III–IV степенью по системе Ван-Бойнингена закрытия угла передней камеры по данным гониоскопии, во время факоэмульсификации хрусталика с иридэктомией и (или) синустрабекулэктомией применяли внутривенную терапию пентоксифиллином 2 % в течение 3 дней, далее по 1200 мг/день *per os* в течение 4 недель; глюкокортикостероидами (ГК) по 8 мг в течение 2 дней и парабульбарно гемазу по 5000 ЕД, разведенную в 0,5 мл антиоксиданта — 1 % раствора эмоксипина, в течение 5 дней.

В 4-й группе пациентов (табл. 1) со смешанной глаукомой во время факоэмульсификации хрусталика и (или) синустрабекулэктомии для предотвращения фибриноидного синдрома применяли внутривенную терапию глюкокортикостероидами (ГК) — дексаметазон 0,4 % по 8 мг в течение 2 дней и терапию пентоксифиллином 2 % по 200 мг в день внутривенно струйно в течение 3 дней, далее по 1200 мг/день *per os* в течение 4 недель. В группу со смешанной глаукомой отбирали пациентов по данным гониоскопии: или с узким углом передней камеры (III–IV степень открытия по системе Ван-Бойнингена), или с частичным закрытием угла передней камеры, когда сочетается открытый угол передней камеры с закрытым углом в других квадрантах в одном и том же глазу.

Исходно при компьютерной периметрии после снижения внутриглазного давления (ВГД) в 1–2-й

группе пациентов выявлялись небольшие относительные или абсолютные скотомы в макулярной и парамакулярной области, преимущественно в верхней половине поля зрения у 13 (50 %) пациентов.

Снижение световой чувствительности у всех пациентов 3-й группы (100 %) наблюдалось в парамакулярной области и в верхней половине поля зрения (МДСр. = $-18,14 \pm 10,25$).

Снижение световой чувствительности в 48 % (7 глаз) 4-й группы отмечалось в парамакулярной области (МД = $-2,0$ до $-6,0$); на остальных глазах 4-й группы нарушение световой чувствительности было отмечено больше в верхненосовом квадранте (МД = от $-6,0$ до $-18,0$).

При оценке толщины СНВС учитывались поправки на рефракцию, так как отмечено утолщение перипапиллярного СНВС у пациентов с дальновзоркостью [16]. В 1–2-й группе толщина слоя нервных волокон (табл. 1) была увеличена за счет отека ($145 \pm 30,13$) при приступе глаукомы (рис. 1).

В 3-й группе пациентов с ХЗУГ на ОКТ толщина слоя нервных волокон была меньше нормы в среднем в верхнем секторе на 30 ± 2 %, в нижнем секторе на 20 ± 5 %; у пациентов 4-й группы со смешанной глаукомой — меньше нормы в среднем на 25 ± 2 % в нижнем секторе, а в верхнем — на 30 ± 5 %, что подтверждало наличие оптической нейропатии у пациентов этих групп.

Цифры в протоколе ОКТ-ангиографии отражают плотность сосудов в %, то есть процент площади, занимаемый сосудами в исследуемой области. При оценке данных ангио-ОКТ нами отмечено снижение плотности капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* у пациентов 1–2-й группы с приступами глаукомы ($33,0 \pm 5,6$) в сравнении с парными глазами и плотностью капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения пациентов 3–4-й группы ($50,0 \pm 4,7$). На уровне поверхностного сосудистого сплетения плотность сосудов диска зрительного нерва (ДЗН) не отличалась от данных контралатерального глаза. Снижение плотности капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* у пациентов 3–4-й группы с ХЗУГ и смешанной глаукомой подтверждает тот факт, что в патогенезе этих видов глаукомы принимают участие механизмы, похожие на те, что имеют место при приступах глаукомы.

Толщина комплекса ганглиозных клеток (GCC) $46,00 \pm 12,13$ в 1–2-й группе с приступами глаукомы является предиктором периметрических изменений при ЗУГ

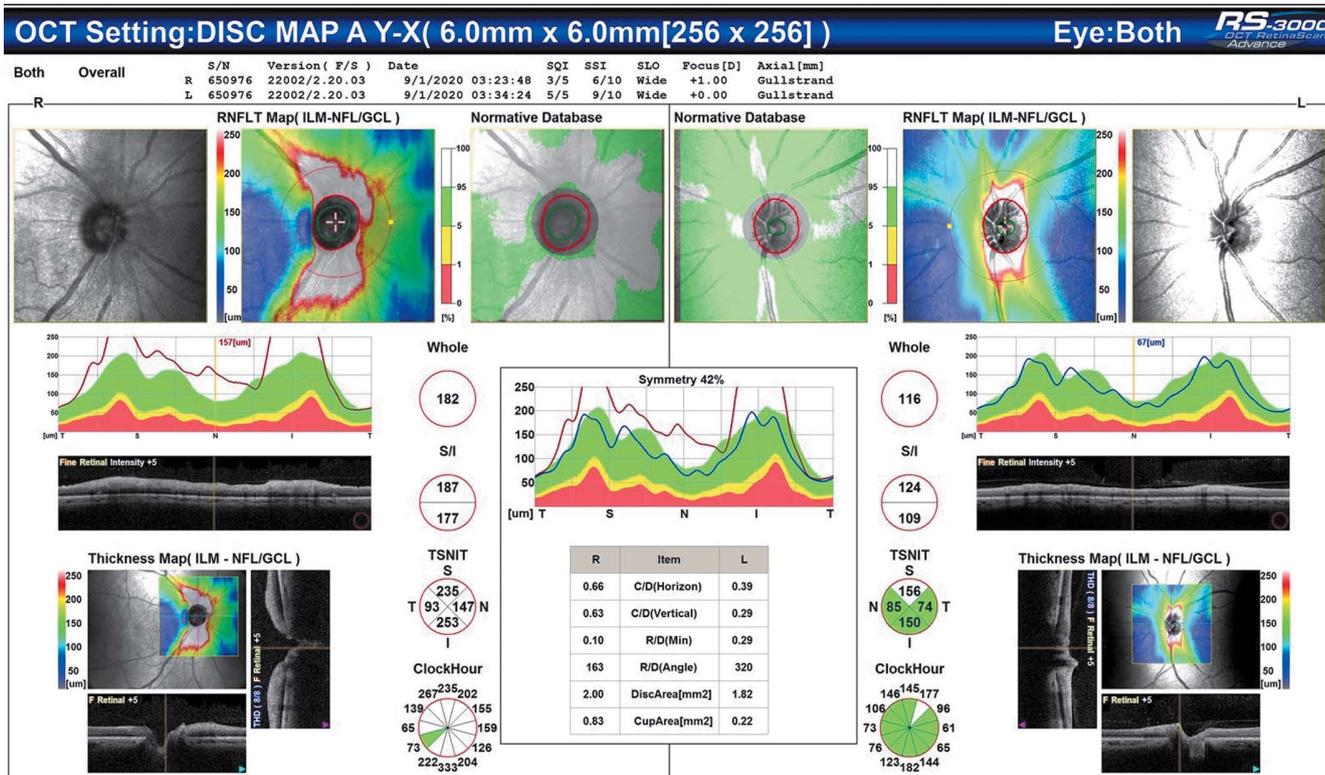


Рис. 1. Пациент В. Слой нервных волокон (RNFL) в первые дни подострого приступа глаукомы

Fig. 1. Patient B. Retinal nerve fiber layer (RNFL) in the first days of a subacute glaucoma attack

и достоверно соотносится со снижением плотности капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* (рис. 2). Истончение комплекса ганглиозных клеток (GCC) (рис. 2) предшествует истончению слоя нервных волокон сетчатки (CHBC) (retinal nerve fiber layer — RNFL) при ЗУГ в 1–2-й группе.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m). Результаты представлены в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты по основным параметрам, на которые влияет лечение в четырех группах пациентов, представлены в таблицах 1–4.

В ранний послеоперационный период на микрососудистую сеть может повлиять асептическое воспаление, фармакологические препараты, особенности хирургии и прозрачность роговицы, поэтому наиболее достоверными мы считали результаты лечения в отношении сосудов через 3 месяца.

Отраженные в таблицах 1–4 данные демонстрируют тот факт, что площадь поперечного сечения CHBC (RNFL (мкм)) почти не изменилась в 3-й и 4-й группах пациентов, уменьшилась за счет снижения отека нервных

волокон в 1-й и 2-й группах ($140,00 \pm 19,15$) через 1 мес. после лечения ($p < 0,001$). Толщина слоя нервных волокон с тенденцией к нормальным показателям наблюдается у пациентов 2-й группы уже через 1 мес. после лечения ($102,0 \pm 10,2$). Толщина комплекса ганглиозных клеток после лечения практически не изменилась в 1, 3, 4-й группах (табл. 1), в то время как у пациентов 2-й группы несколько увеличилась ($3,00 \pm 1,96$ мкм) (рис. 3).

Как следует из данных таблиц, применение препарата Пентоксифиллин в комбинации с гемазой парабульбарно и ГК внутривенно способствовало улучшению показателей периметрии (MD и PSD) и показателей ОКТ и ОКТ-ангиографии не только через 2 недели, но и через 3 и 6 мес. после начала лечения. В то же время терапия без применения сосудистого препарата у пациентов 1-й группы способствовала незначительной положительной динамике этих показателей. Повышение светочувствительности сетчатки (MD) ($p < 0,001$) наблюдали у пациентов 2–4-й групп (табл. 3–5, рис. 6, 7).

Имело место достоверное увеличение плотности капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* в перипапиллярной зоне у пациентов 2–4-й групп на $18,0 \pm 2,1$ (табл. 2–5) через 1, 3, 6 мес., что свидетельствовало об улучшении микроциркуляции на уровне *lamina cribrosa*. После лечения без применения пентоксифиллина у пациентов 1-й группы эти показатели менее изменились через 1 мес., тогда как через 3–6 мес. оставались прежними (рис. 4, 5).

Ganglion Cell OU Analysis: Macular Cube 512x128 OD ● ● OS

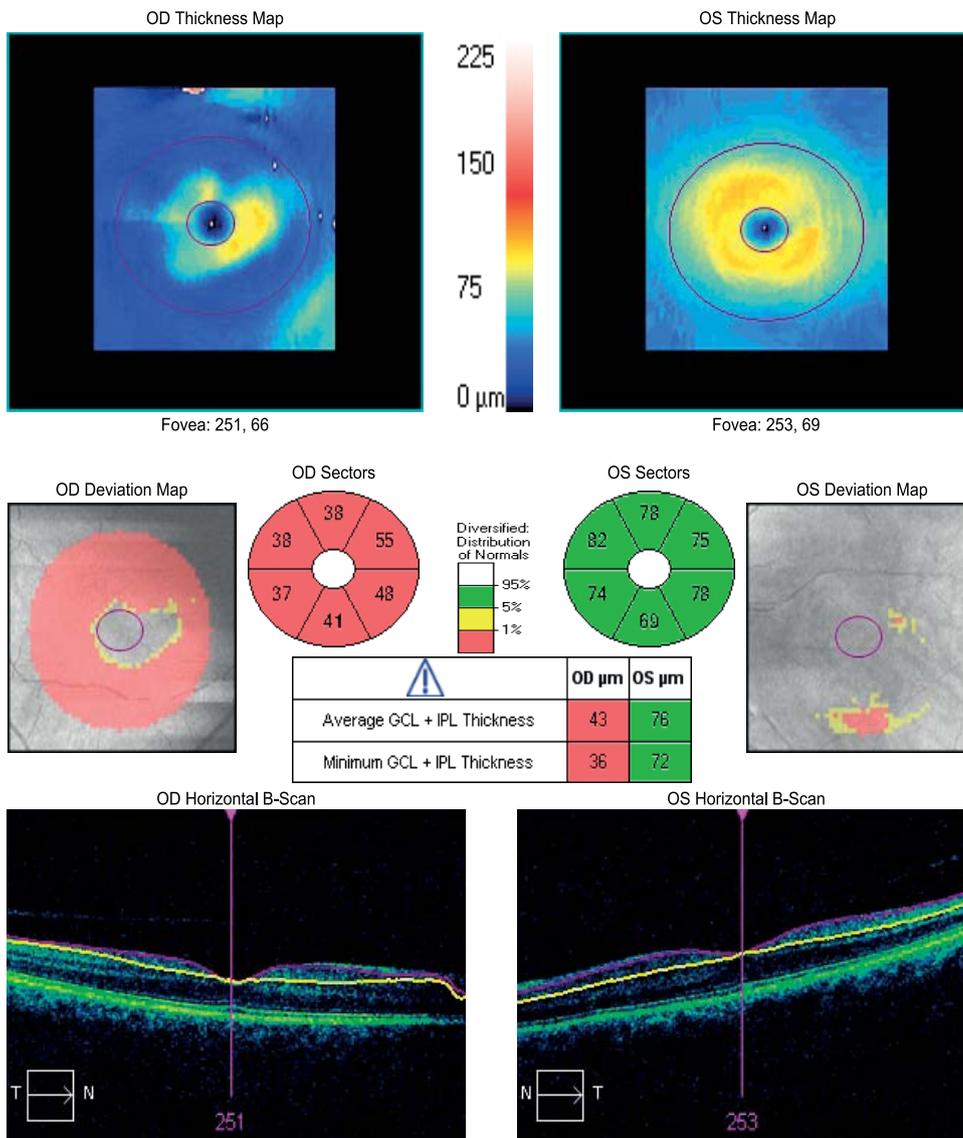


Рис. 2. Пациент Г. Состояние ганглиозных клеток у пациента с подострым приступом глаукомы после снятия отека роговицы (протокол манула) до лечения

Fig. 2. Patient G. Condition of ganglion cells (macula Protocol) before treatment

Таблица 2. Влияние комбинации ГК с гемазой на основные показатели периметрии, ОКТ и ОКТ-ангиографии в 1-й группе

Table 2. Effect of a combination of glucocorticosteroids with a gemaza on the main parameters of perimetry, OCT and OCT angiography in group 1

Клинические показатели / Clinical parameters	До лечения / Before treatment	Через 1 мес. после лечения / After 1 month after treatment	Через 3 мес. после лечения / After 3 months after treatment	Через 6 мес. после лечения / After 6 months after treatment
Среднее отклонение поля зрения / MD (дБ)	-2,13 ± 1,25	-2,05 ± 1,52	-1,42 ± 1,75	-1,25 ± 1,43
Площадь поперечного сечения СНВС, мкм / RNFL mkm	145,00 ± 30,13	95,00 ± 19,15	95,00 ± 11,12	95,00 ± 11,20
Плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне <i>lamina cribrosa</i> в перипапиллярной зоне (%) / Контралатеральные глаза / Deep vascular plexus capillary density at the <i>lamina cribrosa</i> level in the peripapillary zone (%) / Contralateral eyes	33,0 ± 5,6 / 50,0 ± 4,7	40,0 ± 3,5 / 50,0 ± 4,8	42,0 ± 3,2 / 50,0 ± 4,5	42,0 ± 3,2 / 50,0 ± 4,5
Толщина комплекса ганглиозных клеток ср., мкм / GCC avg, ganglion cell layer, mkm	46,00 ± 12,13	48,00 ± 3,23	58,00 ± 3,23	58,00 ± 3,23

Примечание: MD — среднее отклонение; СНВС — слой нервных волокон сетчатки. Аналогично и для таблиц 3–5.
 Note: MD — Mean Deviation; RNFL — retinal nerve fiber layer. The same is for Tables 3–5.

Таблица 3. Основные показатели периметрии, ОКТ и ОКТ-ангиографии во 2-й группе**Table 3.** The main indicators of perimetry, OCT and OCT angiography in group 2

Клинические показатели / Clinical parameters	До лечения / Before treatment	Через 1 мес. после лечения / After 1 month after treatment	Через 3 мес. после лечения / After 3 months after treatment	Через 6 мес. после лечения / After 6 months after treatment
Среднее отклонение поля зрения / MD (дБ)	-2,15 ± 1,15	-1,23 ± 0,43	-1,03 ± 0,82	-1,03 ± 0,43
Площадь поперечного сечения СНВС, мкм / RNFL (мкм)	145,00 ± 30,13	102,00 ± 19,15	102,00 ± 12,42	102,00 ± 10,20
Плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне <i>lamina cribrosa</i> в перипапиллярной зоне (%) / Контралатеральные глаза / Deep vascular plexus capillary density at the <i>lamina cribrosa</i> level in the peripapillary zone (%) / Contralateral eyes	33,0 ± 5,6 / 50,0 ± 4,7	50,0 ± 3,5 / 51,0 ± 4,7	52,0 ± 3,1 / 52,0 ± 4,7	55,0 ± 3,7 / 55,0 ± 4,7
Толщина комплекса ганглиозных клеток ср., мкм / GCC avg, ganglion cell layer, мкм	53 ± 9,11	54 ± 7,15	55 ± 7,15	56 ± 7,15

Таблица 4. Основные показатели периметрии, ОКТ и ОКТ-ангиографии в 3-й группе ЗУГ после лечения**Table 4.** The main indicators of perimetry, OCT and OCT angiography in the 3rd group of ACG after treatment

Клинические показатели / Clinical parameters	До лечения / Before treatment	Через 1 мес. после лечения / After 1 month after treatment	Через 3 мес. после лечения / After 3 months after treatment	Через 6 мес. после лечения / After 6 months after treatment
Среднее отклонение поля зрения / MD (дБ)	-18,14 ± 10,25	-15,45 ± 9,52	-15,43 ± 1,67	-14,15 ± 1,23
Площадь поперечного сечения СНВС, мкм / RNFL(мкм)	63,00 ± 12,20	64,00 ± 12,32	64,00 ± 10,12	64,00 ± 10,20
Плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне <i>lamina cribrosa</i> в перипапиллярной зоне (%) / Контралатеральные глаза / Deep vascular plexus capillary density at the <i>lamina cribrosa</i> level in the peripapillary zone (%) / Contralateral eyes	40,0 ± 4,7 / 52,0 ± 4,5	50,0 ± 4,5 / 54,0 ± 4,5	52,0 ± 4,5 / 54,0 ± 4,5	54,0 ± 4,5 / 55,0 ± 4,5
Толщина комплекса ганглиозных клеток ср., мкм / GCC avg, ganglion cell layer, мкм	46,00 ± 12,13	48,00 ± 3,23	48,00 ± 3,23	48,00 ± 3,23

Таблица 5. Основные показатели периметрии, ОКТ и ОКТ-ангиографии в 4-й группе смешанной глаукомы после лечения**Table 5.** The main indicators of perimetry, OCT and OCT angiography in the 4th group of mixed glaucoma after treatment

Клинические показатели / Clinical parameters	До лечения / Before treatment	Через 1 мес. после лечения / After 1 month after treatment	Через 3 мес. после лечения / After 3 months after treatment	Через 6 мес. после лечения / After 6 months after treatment
Среднее отклонение поля зрения / MD (дБ)	-12,14 ± 5,25	-11,45 ± 5,52	-11,03 ± 4,67	-11,15 ± 4,23
Площадь поперечного сечения СНВС, мкм / RNFL (мкм)	86,00 ± 2,74	87,00 ± 2,53	88,00 ± 2,42	88,00 ± 3,20
Плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне <i>lamina cribrosa</i> в перипапиллярной зоне (%) / Контралатеральные глаза / Deep vascular plexus capillary density at the <i>lamina cribrosa</i> level in the peripapillary zone (%) / Contralateral eyes	43,0 ± 4,5 / 53,0 ± 4,5	50,0 ± 4,5 / 54,0 ± 4,5	52,0 ± 4,5 / 54,0 ± 4,5	54,0 ± 4,5 / 55,0 ± 4,5
Толщина комплекса ганглиозных клеток ср., мкм / GCC avg, ganglion cell layer, мкм	63,00 ± 4,11	64,00 ± 7,15	64,00 ± 7,15	65,00 ± 7,15

Таблица 6. Эффективность проведенного лечения относительно пациентов без сосудистой терапии в сроки до 6 мес.**Table 6.** The effectiveness of the treatment in relation to patients without vascular therapy for up to 6 months

Критерии эффективности терапии ЗУГ / Criteria of the effectiveness of ACG therapy	Пролеченные патогенетически (ФЭХ + сосудистая терапия) (2, 3, 4-я группы), % / Pathogenetically treated (phacoemulsification + vascular therapy) (2, 3, 4 groups), %	After phacoemulsification without vascular therapy (group 1), %
Стабилизация остроты зрения при динамическом наблюдении / Stabilization of visual acuity during dynamic observation	100*	20*
Увеличение суммарной периферической светочувствительности сетчатки / Increase in total peripheral light sensitivity / Increase in total peripheral light sensitivity > 50 dB	88,6*	17*
Увеличение плотности сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне <i>lamina cribrosa</i> в перипапиллярной зоне (%) / Контралатеральные глаза / Increase in the density of vessels of the deep vascular plexus at the level of <i>lamina cribrosa</i> in the peripapillary zone (%) / Contralateral eyes	88,6/100*	20/2*

Примечание: * — $p < 0,05$ достоверно относительно нормы.

Note: * — $p < 0.05$ reliably relative to the norm.

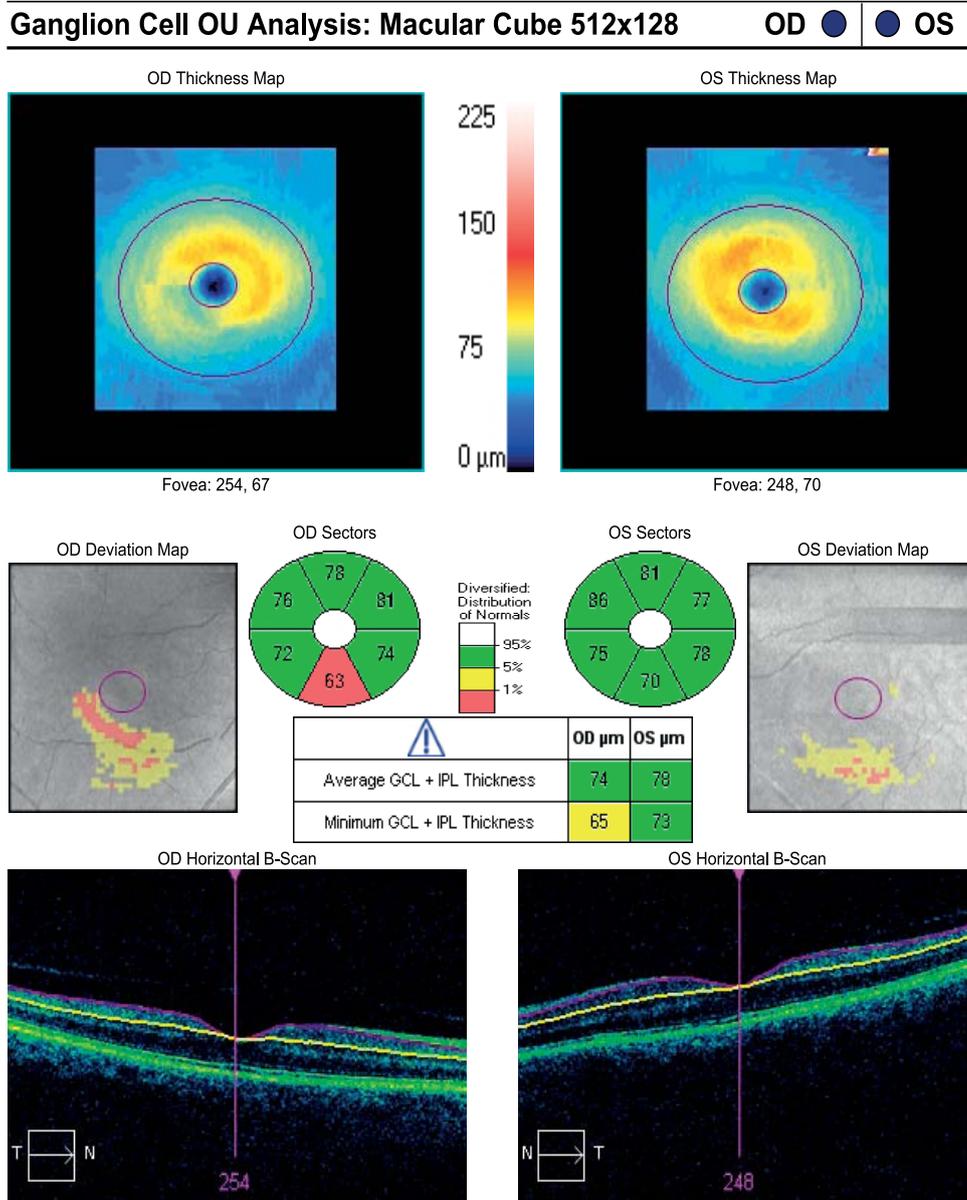


Рис. 3. Пациент Г. Состояние ганглиозных клеток у пациента с подострым приступом глаукомы после снятия отека роговицы (протокол макула) после лечения

Fig. 3. Patient G. The condition of ganglion cells in a patient with a subacute attack of glaucoma after removal of corneal edema (macula protocol) after treatment

Таким образом, применение препарата Пентоксифиллин в качестве блокатора цитокинов и антиагреганта при ЗУГ способствовало, по нашему мнению, улучшению показателей остроты зрения, периметрии (MD), повышению плотности капилляров глубокого сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* в перипапиллярной зоне (%), т.е. улучшало кровообращение в сосудах ДЗН, а также способствовало блокаде цитокинов преимущественно во 2-й группе пациентов (табл. 3–6).

По нашему мнению, персонализированный подход к лечению ЗУГ заключается в улучшении кровообращения в перипапиллярной зоне с помощью курса лечения

препаратом Пентоксифиллин в течение 6 месяцев после операции.

Во время операций клинически значимых осложнений не отмечено. В послеоперационном периоде наблюдался остаточный отек роговицы у 13 пациентов (50 %) 1–2-й групп. При выписке острота зрения у пациентов 1–2-й групп составила $0,61 \pm 0,1$, у пациентов 3–4-й групп — $0,3 \pm 0,2$. Повышение остроты зрения связано со снижением отека роговицы и нормализацией ВГД, улучшением кровообращения на уровне перипапиллярного глубокого сосудистого сплетения. Стабилизация зрительных функций отмечена у всех больных в течение

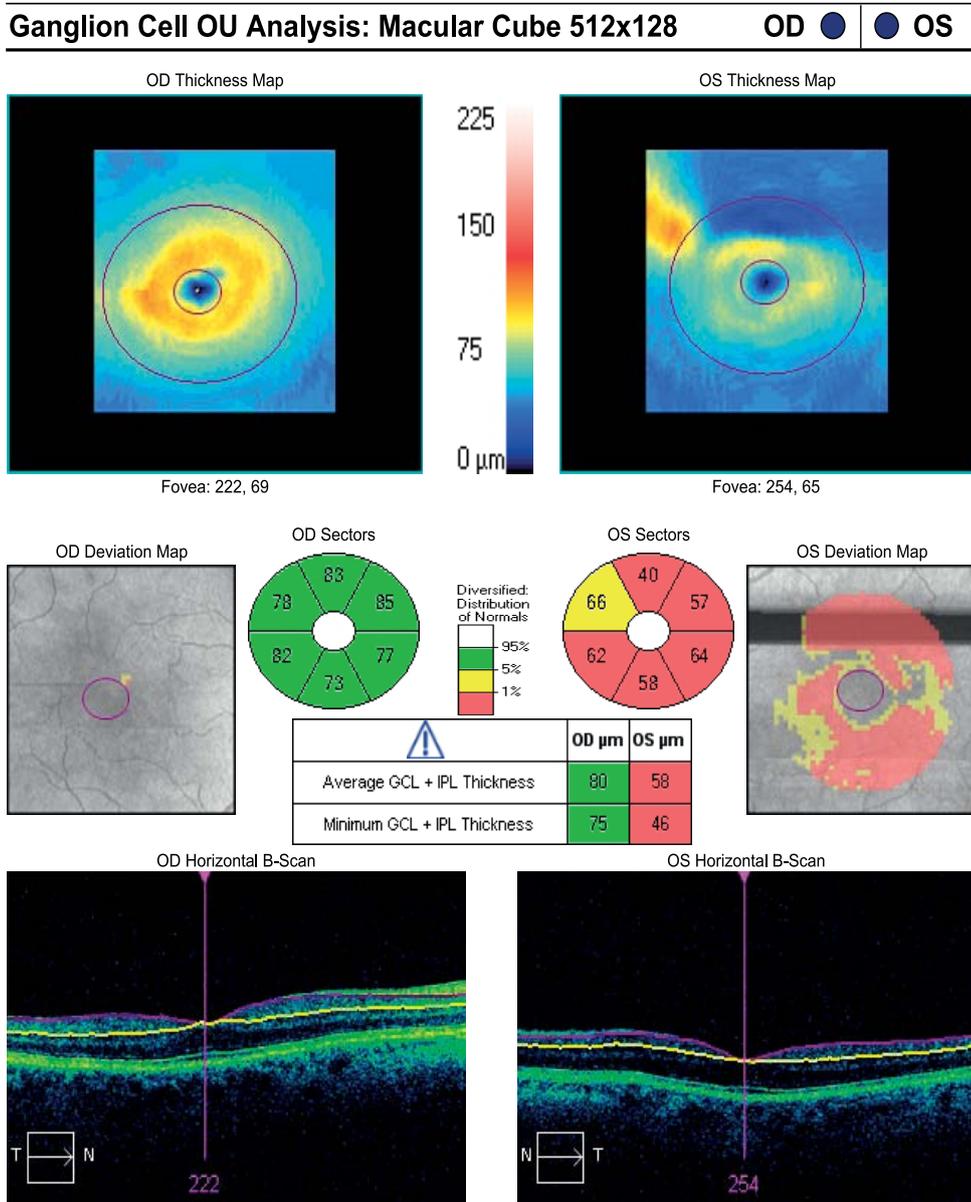


Рис. 4. Пациент Ш. Состояние ганглиозных клеток у пациента 1-й группы с острым приступом глаукомы до лечения
Fig. 4. Patient Sh. The condition of ganglion cells in a group 1 patient with an acute attack of glaucoma before treatment

1 года после операции. Средний уровень ВГД (Po) составил $12,50 \pm 0,87$ мм рт. ст.

После факоэмульсификации произошло достоверное увеличение плотности капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* ($p \leq 0,05$) ($51,0 \pm 3,5$ %), а после дальнейшего лечения пентоксифиллином плотность капилляров продолжала увеличиваться во 2–4-й группах в последующие 6 месяцев наблюдения. Толщина RNFL (структурный параметр) уменьшилась за счет купирования отека в 1–2-й группах, незначительно увеличилась в 3–4-й группах, по нашему мнению, за счет улучшения кровообращения. Усиление реперфузии в капиллярах глубокого сплетения при нормализации ВГД у больных глаукомой

и дальнейшем применении пентоксифиллина свидетельствует об эффективности предложенного лечения в дополнение к оперативному лечению. Полученные результаты подчеркивают преимущества предложенной терапии для лечения больных с закрытоугольной и смешанной глаукомой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

До настоящего времени нет четких рекомендаций относительно сосудистой терапии при лечении пациентов с ЗУГ и смешанной глаукомой, что создает необходимость включения сосудистой терапии в схемы лечения, учитывая сосудистый компонент ЗУГ и смешанной глаукомы.

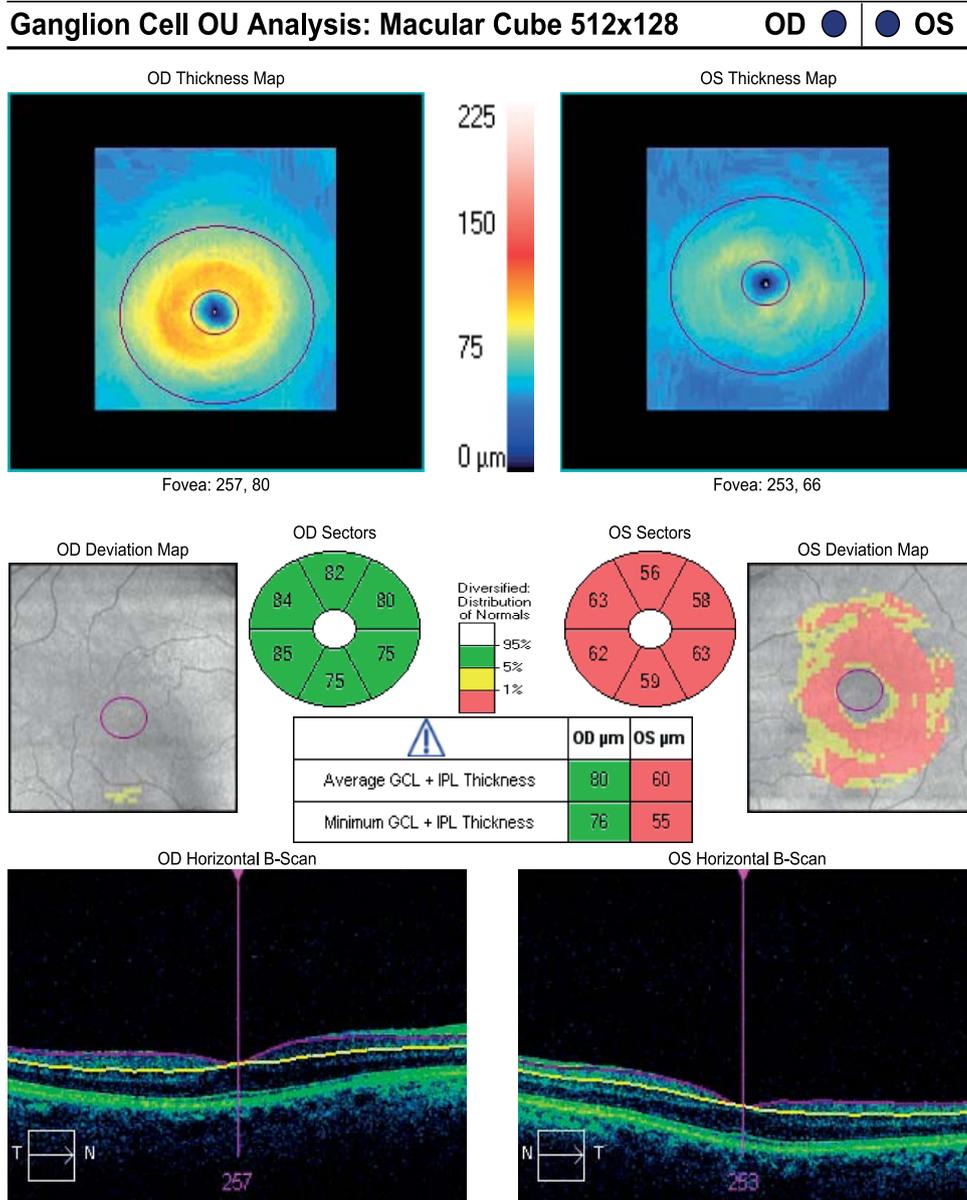


Рис. 5. Пациент Ш. Состояние ганглиозных клеток у пациента 1-й группы с острым приступом глаукомы после лечения (без пентоксифиллина)

Fig. 5. Patient Sh. The condition of ganglion cells in a group 1 patient with an acute attack of glaucoma after treatment (without pentoxifylline)

В глазах с ЗУГ и смешанной глаукомой было обнаружено значительное снижение плотности микрососудов на уровне глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa* по сравнению с пациентами 1–2-й групп и данными на контралатеральных глазах, особенно при ХЗУГ.

Это снижение плотности капилляров достоверно соотносилось с истончением слоя GCC ($p < 0,05$) у пациентов с приступом глаукомы 1–3-й групп.

После ФЭК с включением в лечение пентоксифиллина через 1–3 мес. происходило увеличение толщины глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa*, во 2-й группе — значительное

увеличение толщины этого сплетения в последующие 6 месяцев.

Предиктором глаукомных препериметрических изменений при ЗУГ является истончение слоя ганглиозных клеток и уменьшение плотности сосудов ДЗН в глубоком сосудистом сплетении.

Таким образом, факоэмульсификация хрусталика с последующей сосудистой терапией пентоксифиллином индуцировала значительное улучшение перипапиллярной перфузии во всех группах пациентов с закрытоугольной глаукомой и, по нашему мнению, является лучшим способом лечения пациентов с разной степенью закрытия угла передней камеры глаза. Персонализированный подход

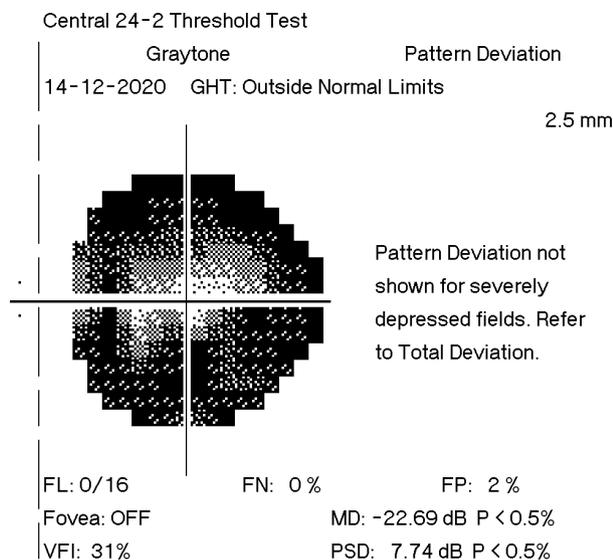


Рис. 6. Пациент А. Поле зрения пациента с ХЗУГ до лечения (с пентоксифиллином)

Fig. 6. Patient A. The field of vision of a patient with chronic angle-closure glaucoma before treatment (with pentoxifylline)

к лечению ЗУГ заключается в улучшении кровообращения в перипапиллярной зоне за счет лечения препаратом Пентоксифиллин в течение 6 месяцев после операции.

ОКТ-ангиография — неинвазивный количественный анализ плотности сосудов — может способствовать

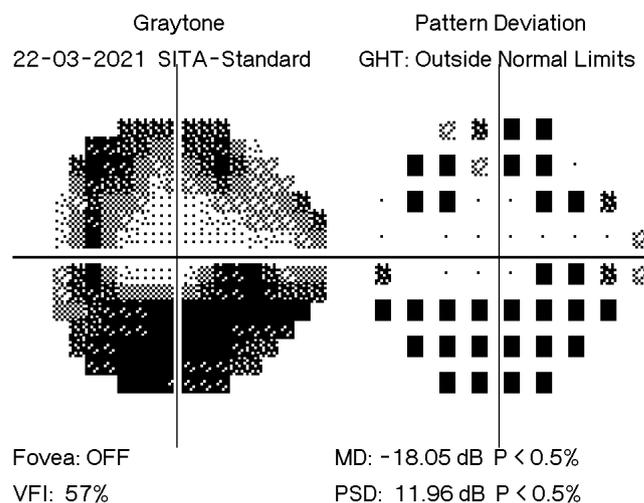


Рис. 7. Пациент А. Поле зрения пациента с ХЗУГ через 3 мес. после лечения (с пентоксифиллином)

Fig. 7. Patient A. The field of vision of a patient with chronic angle-closure glaucoma after treatment (with pentoxifylline)

мониторингу успеха терапии после операции по поводу ЗУГ и смешанной глаукомы.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Бакунина Н.А. — концепция, дизайн исследования, сбор данных и их интерпретация, анализ литературы, написание статьи, финальная обработка;
Колесникова Л.Н. — научное редактирование;
Салмаси Ж.М. — научное редактирование;
Балашова Л.М. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Borkenstein A., Faschinger C., Maier R. Measurement of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, Fas ligand, interleukin-1, and interleukin-1 in the aqueous humor of patients with open angle glaucoma using multiplex bead analysis. *Mol Vis.* 2013;19:2306–2311.
- Takai Y., Tanito M., Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:241–247. DOI: 10.1167/iovs.11-8434
- Маркелова Е.В., Хохлова А.С., Кириенко А.В., Филина Н.В., Серебрянная Н.Б. Особенности иммунопатогенеза и дополнительные дифференциальные маркеры первичной открытоугольной и первичной закрытоугольной глаукомы. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2016;18(2):613–621. [Markelova E.V., Khokhlova A.S., Kirienko A.V., Filina N.V., Serebryannaya N.B. Features of immunopathogenesis and additional differential markers of primary open-angle and primary closed-angle glaucoma. Health and education in the twenty-first century = *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2016;18(2):613–621 (In Russ.).]
- Chua J., Vania M., Cheung C.M., Ang M. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Molecular Vision.* 2012;18:431–438.
- Alexandrescu C., Dasalu A.M., Mitulescu C., Panca A. Evidence-based pathophysiology of glaucoma. *Maedica.* 2010;5(3):207–213.
- Чухраев А.М., Агарков Н.М., Процаев К.И., Ильницкий А.Н., Кулабухов А.С., Иванов А.В. Особенности локального интерлейкинового статуса пожилых больных первичной закрытоугольной глаукомой. *Офтальмология.* 2021;18(1):123–128. [Chukhraev A.M., Agarkov N.M., Proshayev K.I., Ilitskiy A.N., Kulabukhov A.S., Ivanov A.V. Features Local Interlacing Status of Elderly Patients with Primary Angle-Closure Glaucoma. *Ophthalmology in Russia = Ophthalmologia.* 2021;18(1):123–128 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2021-1-123-128
- Балашова Л.М., Бакунина Н.А., Гришин В.Л., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М. Иммуно-гемостатические взаимосвязанные механизмы при первичной глаукоме преимущественно у пожилых пациентов. *Клиническая геронтология.* 2021;27(1–2):37–45. [Balashova L.M., Bakunina N.A., Grishin V.L., Poryadin G.V., Salmasi J.M. Immuno-hemostatic interrelated mechanisms in primary glaucoma mainly in elderly patients. *Clinical gerontology = Klinicheskaya gerontologiya.* 2021; 27(1–2):37–45 (In Russ.).] DOI: 10.26347/1607-2499202101-02037-045
- Еричев В.П., Петров С.Ю., Суббот А.М., Волжанин А.В., Германова В.Н., Карлова Е.В. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней. *Национальный журнал Глаукома.* 2017;16(1):87–101. [Erichiev V.P., Petrov S.Yu., Subbot A.M., Volzhanin A.V., Germanova V.N., Karlova E.V. Role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases. *National Journal glaucoma = Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2017;16(1):87–101 (In Russ.).]
- Sawada H., Fukuchi T., Tanaka T., Abe H. Tumor necrosis factor-alpha concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010;51(2):903–906. DOI: 10.1167/iovs.09-4247
- Saccà S.C., Corazza P., Gandolfi S. Substances of Interest That Support Glaucoma Therapy. *Nutrients.* 2019;11(2):239. DOI: 10.3390/nu11020239
- Karahan M., Kilic D., Guven S. Systemic inflammation in both open-angle and angle-closure glaucoma: role of platelet-to-lymphocyte ratio. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122(1):45–48. DOI: 10.4149/BLL_2021_005. PMID: 33393320
- Gawaz M., Langer H., May A.E. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J. Clin. Invest.* 2005;115:3378–3384. DOI: 10.1172/JCI27196
- Li S., Cao W., Han J. The diagnostic value of white blood cell, neutrophil, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with primary angle closure glaucoma. *Oncotarget.* 2017 Mar 25;8(40):68984–68995. DOI: 10.18632/oncotarget.16571
- Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A. Cytokine antagonists: new ideas for the management of Graves' ophthalmopathy. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1996;81:446–448.
- Balazs C., Kiss E., Vamos A. Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;82:1999–2002.
- Kreth S., Ledderose C., Luchting B., Weis F., Thiel M. Immunomodulatory properties of pentoxifylline are mediated via adenosine-dependent pathways. *Shock.* 2010;34(1):10–16. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cdc3e2
- Tong Z., Dai H., Chen B., Abdoh Z., Guzman J., Costabel U. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline: comparison with dexamethasone. *Chest.* 2003 Oct;124(4):1526–1532. DOI: 10.1378/chest.124.4.1526
- Hendry B.M., Stafford N., Arnold A.D., Sangwaiya A., Manglam V., Rosen S.D., Arnold J. Hypothesis: Pentoxifylline is a potential cytokine modulator therapeutic in COVID-19 patients. *Pharmacol Res Perspect.* 2020 Aug;8(4):631. DOI: 10.1002/prp2.631
- Feily A., Daneshpaj K., Alighadr A. COVID-19: Pentoxifylline as a potential adjuvant treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020 Jul;58(7):406–407. DOI: 10.5414/CP203782
- González-Pacheco H., Amezcua-Guerra L.M., Sandoval J., Arias-Mendoza A. Potential usefulness of pentoxifylline, a non-specific phosphodiesterase inhibitor with anti-inflammatory, anti-thrombotic, antioxidant, and anti-fibrogenic properties, in the treatment of SARS-CoV-2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Jul;24(13):7494–7496. DOI: 10.26355/eurrev_202007_21921

21. Seirafianpour F, Mozafarpour S, Fattahi N, Sadeghzadeh-Bazargan A, Hanifiha M, Goodarzi A. Treatment of COVID-19 with pentoxifylline: Could it be a potential adjuvant therapy? *Dermatol Ther.* 2020 Jul;33(4):13733. DOI: 10.1111/dth.13733
22. López-Iranzo F.J., López-Rodas A.M., Franco L., López-Rodas G. Pentoxifylline and Oxypurinol: Potential Drugs to Prevent the “Cytokine Release (Storm) Syndrome” Caused by SARS-CoV-2? *Curr Pharm Des.* 2020;26(35):4515–4521. DOI: 10.2174/138161282666200811180232
23. ter Horst S.A.J., Wagenaar G.T.M., de Boer E., van Gastelen M.A. Pentoxifylline reduced fibrin deposition and prolongs survival in neonatal hyperoxic lung injury *J. of Applied Physiology.* 2004;97:2014–2019.
24. Kwiecień S., Brzozowski T., Konturek P.C. Gastroprotection by pentoxifylline against stress-induced gastric damage. Role of lipid peroxidation, antioxidant enzymes and proinflammatory cytokines *J. Physiol. Pharmacol.* 2004;55(2):337–355.
25. Бакунина Н.А., Федоров А.А., Балашова Л.М., Салмаси Ж.М. Морфологическое обоснование патогенеза закрытоугольной глаукомы. *Клиническая медицина.* 2021;99(3):198–202. [Bakunina N.A., Fedorov A.A., Balashova L.M., Salmasi Zh.M. Morphological justification of the pathogenesis of angleclosure glaucoma. *Clinical medicine = Klinicheskaya medicina.* 2021;99(3):198–202 (In Russ.)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-3-198-202

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы
 ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Бакунина Наталья Александровна
 кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
 Ленинский проспект, 8, Москва, 119049, Российская Федерация
 ул. Островитянова, 1, Москва, 117513, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1148-5184>

ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Колесникова Лидия Николаевна
 кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
 ул. Островитянова, 1, Москва, 117513, Российская Федерация

НП «Международный научно-практический центр пролиферации тканей»
 Салмаси Жан Мустафаевич
 доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической и патологической физиологии
 ул. Пречистенка, 29/14, Москва, 119034, Российская Федерация

ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 НП «Международный научно-практический центр пролиферации тканей»
 Балашова Лариса Маратовна
 доктор медицинских наук, заведующая офтальмологической исследовательской лабораторией; директор
 ул. Островитянова, 1, Москва, 117513, Российская Федерация
 ул. Пречистенка, 29/14, Москва, 119034, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

N.I. Pirogov City Clinical Hospital No 1
 Pirogov Russian National Research Medical University
 Bakunina Natalia A.
 PhD, ophthalmologist
 Leninskiy ave., 8, Moscow, 117049, Russian Federation
 Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1148-5184>

Pirogov Russian National Research Medical University
 Kolesnikova Lidia N,
 PhD, Associate Professor of ophthalmology department
 Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

International Scientific and Practical Tissue Proliferation Center
 Salmasi Jean M.
 MD, head of pathophysiology department
 Prechistenka str., 29/14, Moscow, 119034, Russian Federation

Pirogov Russian National Research Medical University
 International Scientific and Practical Tissue Proliferation Center
 Balashova Larisa M.
 MD, head of the ophthalmology research laboratory; director
 Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
 Prechistenka str., 29/14, Moscow, 119034, Russian Federation

Клинико-генетические корреляции при наследственных заболеваниях сетчатки с мутациями в гене *ABCA4* у пациентов российской популяции

И.В. Зольникова¹В.В. Надышев²А.В. Марахонов²

А.Б. Черняк³, С.В. Милаш¹, Ю.А. Бобровская¹, Н.А. Уракова¹, Н.Ш. Кокоева¹, С.И. Куцев², Р.А. Зинченко²

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

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):897-907

Цель исследования: изучить клинико-генетические корреляции у пациентов с наследственными заболеваниями сетчатки с мутациями в гене *ABCA4* в Российской Федерации. **Пациенты и методы.** В исследование включен 21 пациент из российской популяции в возрасте от 7 лет до 51 года (средний возраст 20 ± 11 лет) с остротой зрения при максимально возможной коррекции от 0,02 до 0,6 ($0,14 \pm 0,11$) с *ABCA4*-ассоциированной патологией сетчатки, верифицированной молекулярно-генетическими методами. Всем пациентам были выполнены стандартное офтальмологическое обследование и фотофиксация, спектральная оптическая когерентная томография и аутофлюоресценция глазного дна (СОКТ), зарегистрирована максимальная электро-ретинограмма (ЭРГ), высокочастотная ритмическая ЭРГ на 30 Гц и манулярная хроматическая ЭРГ на красный стимул. При молекулярно-генетическом исследовании использованы секвенирование последнего поколения (NGS) и прямое секвенирование по Сэнгеру. **Результаты.** При *ABCA4*-ассоциированной болезни Штаргардта генотип из «частых» мутаций [p.L541P, p.A1038V] установлен у 9 пациентов, из них в двух случаях он сочетался с еще одной «частой» мутацией p.G1961E. При генотипе [p.L541P, p.A1038V] у 4 пациентов был выявлен «тяжелый» фенотип болезни Штаргардта 1-го типа (STGD1). У одного из пациентов с этими мутациями в гомозиготном состоянии выявлена *ABCA4*-ассоциированная колбочко-палочковая дистрофия сетчатки (CORD3), клинически схожая с вторичной дистрофией сетчатки. Для пациентов при сочетании мутаций p.L541P, p.A1038V и p.G1961E установлена легкая степень заболевания. При мутации p.R653C в гомозиготном состоянии выявлен пигментный ретинит (RP19). Данные клинической картины и аутофлюоресценции были полиморфны у всех обследованных. **Выводы.** Исследование с использованием офтальмологических, молекулярно-генетических и инструментальных методов позволяет, во-первых, расширить спектр клинических признаков наследственной патологии органа зрения, обусловленной мутациями в гене *ABCA4*, во-вторых, расширить спектр мутаций данного гена для пациентов Российской Федерации, в-третьих, изучить клинико-генетические корреляции.

Ключевые слова: болезнь Штаргардта, пигментный ретинит, *ABCA4*, генетика, электроретинография, оптическая когерентная томография, аутофлюоресценция, ДНК-диагностика, мутации, клинический полиморфизм

Для цитирования: Зольникова И.В., Надышев В.В., Марахонов А.В., Черняк А.Б., Милаш С.В., Бобровская Ю.А., Уракова Н.А., Кокоева Н.Ш., Куцев С.И., Зинченко Р.А. Клинико-генетические корреляции при наследственных заболеваниях сетчатки с мутациями в гене *ABCA4* у пациентов российской популяции. *Офтальмология*. 2021;18(4):897-907. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-897-907>

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

Конфликт интересов отсутствует

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 17-15-01051, и в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ».



Clinical and Genetic Correlations of Inherital Retinal Disease with Mutations in the *ABCA4* Gene by Patients of the Russian Population

I.V. Zolnikova¹, V.V. Hadyshev², A.V. Marakhonov², A.B. Chernyak³, S.V. Milash¹, Yu.A. Bobrovskaya¹, N.A. Uraikova¹, N.Sh. Kokoeva¹, S.I. Hutsev², R.A. Zinchenko²

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

² Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechie str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovitianov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):897–907

Aim: to study genotype-phenotype correlations in patients with inherited retinal diseases with mutations in *ABCA4* gene in Russian Federation. **Patients and methods.** 21 patients from Russian population aged from 7 to 51 years old (mean age 20 ± 11 years with best-corrected visual acuity from 0,02 to 0,6 ($0,14 \pm 0,11$) with *ABCA4*-associated retinopathy, verified by molecular genetics methods. All patients besides standard ophthalmic examination and photodocumentation were performed Spectral-Domain OCT and fundus autofluorescence on Spectralis ®HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Germany). Full-field electroretinogram (ERG), 30-Hz flicker ERG and macular chromatic ERG (MERG) to red stimulus were recorded on electroretinographic system MBN (MBN, Russia). (Russia) Molecular genetic studies were performed using Next Generation Sequencing (NGS) and Sandger direct sequencing. Results: In *ABCA4*-associated Stargardt disease 1 type (STGD1) genotype [p.L541P, p.A1038V] of «frequent» mutations was revealed in 9 patients, in 2 cases in was associated another «frequent» mutation p.G1961E. In 4 patients with genotype [p.L541P, p.A1038V] «severe» phenotype of Stargardt disease was found: with large defect of the ellipsoid zone and large zone of central reduced autofluorescence, severely subnormal macular ERG (MERG) to red stimulus and subnormal 30 Hz flicker and full-field maximal ERG. In one patient with these mutations in homozygous state *ABCA4*-associated cone-rod dystrophy (CORD3, clinically looking alike secondary retinal dystrophy is diagnosed. In 2 patients with genotype [p.L541P, p.A1038V] and mutation p.G1961E was found mild phenotype. One patient with homozygous mutation p.R653C autosomal recessive *ABCA4*-associated retinitis pigmentosa (RP19) was diagnosed. Clinical picture and autofluorescence were polymorphic in all patients. **Conclusions.** Our study with ophthalmological, molecular genetics and instrumental methods widens the spectrum of clinical signs of inherited eye diseases associated with mutations in *ABCA4* gene, widens the spectrum mutations in Russian Federation and reveals clinico-genetic genotype-phenotype correlations.

Keywords: Stargardt's disease, retinitis pigmentosa, *ABCA4*, genetics, electroretinography, optical coherence tomography, autofluorescence, DNA diagnostics, mutations, clinical polymorphism

For citation: Zolnikova I.V., Hadyshev V.V., Marakhonov A.V., Chernyak A.B., Milash S.V., Bobrovskaya Y.A., Uraikova N.A., Kokoeva N.Sh., Hutsev S.I., Zinchenko R.A. Clinical and Genetic Correlations of Inherital Retinal Disease with Mutations in the *ABCA4* Gene by Patients of the Russian Population. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):897–907. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-897-907>

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

There is no conflict of interests

The research was supported by RSF (project No. 17-15-01051)

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные заболевания сетчатки (НЗС) — генетически гетерогенная группа заболеваний заднего отрезка глаза, в большинстве случаев характеризующихся умеренным клиническим полиморфизмом. Согласно нашим данным, 85 % лиц с НЗС являются инвалидами по зрению, что определяет социальную значимость настоящего исследования.

Белок ABCA4, кодируемый одноименным геном (ОМИМ *601691), относится к большому семейству трансмембранных АТФ-связывающих кассетных переносчиков и представляет собой ретиноспецифический мембранный белок, который экспрессируется в дисках наружных сегментов палочковых и колбочковых фоторецепторов. Этот белок использует энергию АТФ для переноса N-ретирил-фосфатидилэтаноламина,

участвующего в рециркуляции ретиналя, играющего важную роль в зрительном цикле [1–3].

В настоящее время описано более 900 различных мутаций, включающих миссенс, нонсенс, мутации сайта сплайсинга, глубокие интронные мутации, делеции со сдвигом рамки считывания, которые описаны в гене *ABCA4* и для которых показана связь с дегенерацией сетчатки. Из них 72 % приводят к возникновению болезни Штаргардта 1-го типа [4].

Болезнь Штаргардта (БШ) — основное заболевание, в большинстве случаев вызываемое мутациями в гене *ABCA4* (STGD1; ОМИМ #248200), — является мажорной причиной моногенной макулярной дистрофии, которая часто манифестирует в первые две декады жизни, однако дебют заболевания возможен и позже. Классическая клиническая картина характеризуется двусторонней

прогрессирующей потерей центрального зрения, дефектами цветового зрения [5–8]. Кроме того, снижается амплитуда макулярной ЭРГ на красный стимул и мультифокальной ЭРГ в центральных сегментах [7]. Изменения глазного дна характеризуются макулодистрофией, часто присутствуют желтые пятна [5–8].

Нами в предыдущих исследованиях частично описан спектр мутаций болезни Штаргардта [9, 10] в Российской Федерации.

Мутации в гене *ABCA4* вызывают не только аутосомно-рецессивную форму БШ [1–3], но и аутосомно-рецессивные колбочко-палочковую дистрофию (*CORD3*) и пигментный ретинит (*RP 19*) [11–14].

В зависимости от влияния на структуру и функцию белка мутации гена условно можно разделить на «мягкие», «умеренные» и «тяжелые», обуславливающие различный характер течения заболевания [11]. Степень патогенности мутаций в гене *ABCA4* определяется не только снижением базовой АТФ-связывающей функцией белка, но и ослаблением его ретиналь-стимулированной АТФ-азной активности [3].

Цель настоящего исследования: описать клинико-генетические корреляции в российской популяции при наследственных заболеваниях сетчатки с мутациями в гене *ABCA4*.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 21 пациент из российской популяции в возрасте от 7 лет до 51 года (средний возраст 20 ± 11 лет) с остротой зрения при максимальной коррекции от 0,02 до 0,6 ($0,14 \pm 0,11$) с *ABCA4*-ассоциированной патологией сетчатки, верифицированной молекулярно-генетическими методами. Всем пациентам было выполнено стандартное офтальмологическое обследование и фотофиксация, проведены спектральная оптическая когерентная томография и аутофлюоресценция глазного дна (СОКТ) с помощью томографа Spectralis® HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Германия), регистрировались ганцфельд-электроретинограмма, высокочастотная ритмическая ЭРГ на 30 Гц и макулярная хроматическая ЭРГ на красный стимул с использованием электроретинографа МБН (Россия). При молекулярно-генетическом исследовании применены секвенирование нового поколения (NGS) и прямое секвенирование по Сэнгеру.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина отличалась значительным полиморфизмом. Данные клинического обследования пациентов и спектр выявленных изменений в гене *ABCA4* представлены в таблице 1.

«Тяжелый» генотип из часто встречающихся мутаций p.L541P в сочетании с p.A1038V наблюдался в обследованной когорте у 9 пациентов, из них в трех случаях он сочетался с другими мутациями гена *ABCA4*. У пациентов № 1–5 с БШ с генотипом [p.Leu541P; p.A1038V] размер дефекта эллипсоидной зоны составил от 2 мм до отсутствия линии эллипсоида на всем протяжении

среза, а размер зоны снижения аутофлюоресцирующего сигнала составил от 1 до 3,5 мм, амплитуда МЭРГ была снижена на 20–50 % от нижней границы нормы (4 пациента) или не регистрировалась (1 пациент), амплитуда высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц была снижена у всех пациентов с этими мутациями, а амплитуда максимальной ЭРГ снижена у 2 пациентов (табл. 1).

Примером фенотипа с одинаковым генотипом [p.L541P; p.A1038V] могут служить данные двух пробандов (сестра (№ 1) и брат (№ 2)). У обоих картина глазного дна соответствовала макулодистрофии с расположенными по всему глазному дну желтыми пятнами (рис. 1а). На аутофлюоресцентных изображениях глазного дна визуализировались гипофлюоресцирующие пятна, «сливающиеся» в фовеа, представляющие собой фокальные дефекты РПЭ и гиперфлюоресцирующие пятна, в которых имело место накопление липофусциноподобного вещества (рис. 1б). ОКТ характеризовалась дефектом эллипсоидной зоны (рис. 1в). МЭРГ у обоих пациентов была субнормальной, однако амплитуда РЭРГ на 30 Гц и максимальной ЭРГ была снижена только у брата, длительность заболевания у которого была больше. Однако при данном генотипе фенотип мог быть и легче, что может быть продемонстрировано на примере пациентки № 5 с крапчатостью и очагами гипо- и гиперфлюоресценции, ограниченными зоной фовеа (табл. 1).

У пациентки № 7 были выявлены три мутации в гене *ABCA4* в гетерозиготном состоянии: p.L541P; p.A1038V и делеция c.372delT:pR124fs. Тяжесть фенотипа подтверждалась пятнами по всему глазному дну, большим дефектом эллипсоида до 5 мм, нерегистрируемой МЭРГ, а также снижением амплитуды РЭРГ на 30 Гц и максимальной ЭРГ. «Тяжелая» мажорная мутация L541P и вышеописанная мутация c.372delT:pR124fs выявлена еще у одной пациентки, № 8 (табл. 1). Необходимо отметить, что клинический портрет заболевания у пациента характеризуется аналогичной тяжестью течения, как и у пациентов, имеющих две описанные «тяжелые» мутации [p.L541P; p.A1038V]. Учитывая эти два клинических случая, можно предположить о потенцировании одного изменения нуклеотидной последовательности (c.372delT:pR124fs) тяжести проявления ранее описанной мутации (p.L541P). «Тяжелый» генотип был «облегчен» наличием другой частой «мягкой» мутации p.G1961G в гене *ABCA4* (пациенты № 9 и 10). Так, у пациента № 9 клиническая картина характеризовалась макулярной дегенерацией по типу «бычий глаз» (рис. 2а), а картина аутофлюоресценции — зоной гипофлюоресценции размером не более 1,8 мм, что свидетельствует о дисфункции РПЭ, окруженной узким кольцом гиперфлюоресценции (рис. 2б). Дефект эллипсоида по данным ОКТ составил 1,4 мм (рис. 2в). Легкая клиническая картина установлена у пациентки № 11 с сочетанием «мягкой» мутации p.G1961E и p.R653C, а также при наличии миссенс-мутаций p.C1488R и p.G1961E и c.2588-12C>G у пациентки № 12 (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-генетическая характеристика пациентов с мутациями в гене *ABCA4***Table 1.** Clinical and genetics characteristics of patients with mutations in *ABCA4* gene

КП СР	Возраст, лет Age, years	МКОЗ OD/OS BCVA OD/OS	ДЭЗ, мм / DEZ, mm		ЦДФ, мм / CHD, mm		МЭРГ, b-волна, мкВ MERG b-wave, mkV	МАКСЭРГ, мкВ MAXERG, mkV	РЭРГ RERG	Заболе- вание Disease	Мутация Mutation		Вид мутации Mutation type
			OD	OS	OD	OS							
1	11	0,2/0,2	2,1/1,8	2,1/1,9	1,02/0,95	1,03/0,96	4/4	260/247	18/19	БШ	1) p.L541P;	2) p.A1038V	1-M/2-M
2	17	0,15/0,15	5,16/5,04	5,21/5,01	2,45/2,37	2,36/3,05	3/3	190/213	14/17	БШ	1) p.L541P	2) p.A1038V	1-M/2-M
3	12	0,15/0,15	2,34/2,11	2,41/2,01	1,51/1,21	1,67/1,19	2/2	260/275	15/16	БШ	1) p.L541P;	2) p.A1038V	1-M/2-M
4	23	0,06/0,06	Отс. на всем срезе		3,50/3,46	3,32/3,51	отс./отс.	88/90	7/6	БШ	1) p.L541P	2) p.A1038V	1-M/2-M
5	28	0,2/0,2	3,31/2,56	3,19/2,59	2,25/3,02	3,31/2,92	3/3	260/273	18/19	БШ	1) L541P	2) p.A1038V	1-M/2-M
6	12	0,07/0,07	5,2/4,7	5,3/4,8	3,11/2,82	3,16/2,97	отс./отс.	77/83	11/9	КПД	1) p.L541P (hom)	2) p.A1038V (hom)	1-M/2-M
7	11	0,1/0,1	5,31/5,21	5,10/5,22	2,45/2,38	2,36/3,05	отс./отс.	270/240	16/18	БШ	1) p.L541P	2) p.A1038V	1-M/2-M
											3) p.R124fs	-	3-Д
8	32	0,15/0,15	5,22/5,02	5,28/5,07	2,86/2,78	2,56/2,76	отс./отс.	120/117	13/14	БШ	1) p.L541P	2) p.R124fs	1-M/2-Д
9	23	0,2/0,2	1,38/1,18	1,41/1,07	0,98/0,72	0,91/0,74	7/7	325/308	20/19	БШ	1) p.L541P	2) p.A1038V	1-M/2-M
											3) p.G1961E		3-М
10	18	0,1/0,1	1,60/1,81	2,27/1,69	1,24/1,85	1,49/1,89	7/7	372/367	39/37	БШ	1) p.L541P	2) p.A1038V	1-M/2-M
											3) p.G1961E		3-М
11	25	0,1/0,1	2,02/2,10	2,12/2,21	1,79/1,91	1,81/1,89	6/6	353/335	27/29	БШ	1) p.G1961E	2) p.R653C	1-M/2-M
12	15	0,5/0,5	1,73/1,82	2,13/1,91	0,79/1,31	0,81/1,29	9/9	318/350	53/55	БШ	1) p.G1961E	2) p.C1488R	1-M/2-M
											3) c.2588-12C>G		3-М
13	18	0,1/0,1	2,25/1,72	2,72/1,96	1,03/1,37	1,13/1,17	8/8	400/380	33/31	БШ	1) p.A1038V	2) p.Q1412*	1-M/2-Н
14	51	0,15/0,15	1,81/2,05	1,71/2,01	1,07/1,01	0,96/0,85	9/8	317/316	21/24	БШ	1) p.G1961E	2) c.1937+1G>A	1-M/2-СС
15	10	0,02/0,02	5,13/5,01	5,18/5,05	2,95/3,21	2,56/3,35	2/3	195/164	7/6	БШ	1) p.Q635X	2) p.E471K	1-M/2-M
											3) c.1937+1G>A		3-СС
16	31	0,4/0,4	2,13/1,43	2,15/1,44	878/621	1,92/1,72	5/5	263/303	27/28	БШ	1) p.R2106C	2) p.N1868I	1-M/2-M
17	42	0,09/0,09	2,07/1,96	2,01/1,92	1,80/1,91	1,81/1,89	2/2	313/325	19/20	БШ	1) p.R212C	2) p.L210Q	1-M/2-M
18	18	0,15/0,15	3,32/2,32	3,33/1,91	0,69/1,07	0,63/1,16	5/5	219/223	28/31	БШ	1) p.A549D	2) p.G863A	1-M/2-M
19	9	0,05/0,05	4,20/2,89	3,60/3,36	2,94/2,34	3,05/2,31	отс./отс.	78/82	2/2	БШ	1) p.His1838Arg	2) p.Arg653Cys	1-M/2-M
20	15	0,08/0,08	5,07/4,78	5,12/4,67	2,91/2,65	2,87/2,74	отс./отс.	112/100	9/7	БШ	1) p.Arg2201Alafs*	2) p.Tyr1947*	1-Н/2-Н
21	9	0,03/0,03	Отс. на всем срезе		3,40/3,20	3,78/3,65	отс./отс.	отс./отс.	отс./отс.	ПР	1) p.R653C (hom)		1-М

Сокращения: СР — code of patient; КП — код пациента; МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения; BCVA — best corrected visual acuity; МЭРГ — макулярная ЭРГ (норма b-волны 10–25 мкВ); MERG — macular ERG (norm b-wave 10–25 мкВ); МАКСЭРГ — максимальная электроретинограмма (норма b-волны 250–450 мкВ); MAXERG — maximal electroretinogram (norm b-wave 250–450 мкВ); РЭРГ — ритмическая ЭРГ на 30 Гц (норма 20–50 мкВ); RERG — 30-Hz-flicker electroretinogram (norm 20–50 мкВ); ДЭЗ — дефект эллипсоидной зоны; DEZ — defect of ellipsoid zone, mm (horizontal x vertical); ЦДФ — центральный дефект гипофлуоресценции, горизонтальный/вертикальный; БШ — болезнь Штаргардта 1-го типа; КПД — колбочко-палочковая дистрофия; ПР — пигментный ретинит; FERG — 30-Hz-flicker electroretinogram (norm 20–50 мкВ); CHD — the size central hypofluorescent defect, mm (horizontal/vertical); М — миссенс (missense); Н — нонсенс (nonsense); Д — делеция (deletion); СС — сайт сплайсинга (splicing site); отс. — отсутствующая (absent).

Фенотип при мутации p.A1038V в сочетании с p.Q1412* и p.N99S характеризовался средней степенью тяжести, при этом клинически установлен средний по размеру дефект эллипсоида (2,2 мм), гипофлуоресценция (1,3 мм) и сниженная МЭРГ (пациентка № 13).

Благоприятным может считаться также фенотип с «мягкой» мутацией p.G1961E и мутации в донорном сайте сплайсинга 1937+1G>A 13-го экзона (пациент № 14). Однако с идентичной патогенной однонуклеотидной заменой — c.1937+1G>A3 у пациентки № 15 в сочетании с мутацией p.Q635X и с описанной мутацией p.E471K клиническая картина характеризовалась «тяжелым» фенотипом (рис. 3а): дебют болезни в 7 лет, МКОЗ на момент осмотра в 10 лет — 0,02, патологическая

аутофлуоресценция (рис. 3б), на ОКТ — обширная зона дефекта эллипсоида диаметром 5 мм (рис. 3в), ЭФИ — резкосубнормальная МЭРГ, значительно сниженная РЭРГ на 30 Гц и сниженная максимальная ЭРГ. Данная клинико-генетическая корреляция описана нами впервые.

В ходе настоящего исследования у некоторых пациентов отмечалась благоприятная клиническая картина при сочетании мутаций p.2106C с p.N1868I (пациентка № 16) и p.G1961E с c.1937+1G>A (пациент № 14). Несмотря на схожую офтальмоскопическую картину (рис. 4а), в первом случае зарегистрирована более высокая острота зрения, при этом парафовеальная крапчатость имела выраженную распространенность (рис. 4б).



Рис. 1а. Фотография глазного дна

Fig. 1a. Fundus photo



Рис. 2а. Фотография глазного дна

Fig. 2a. Fundus photo

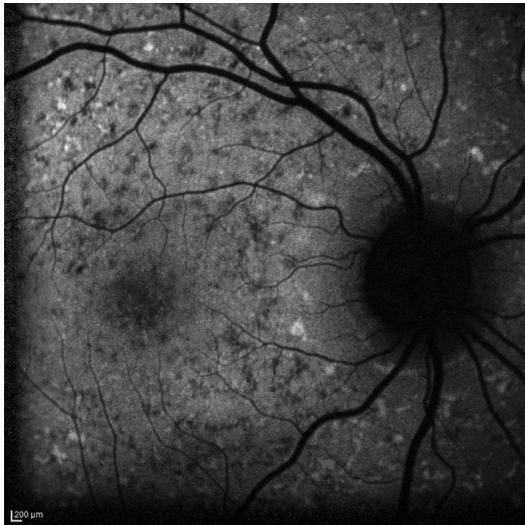


Рис. 1б. Аутофлюоресценция

Fig. 1b. Fundus autofluorescence

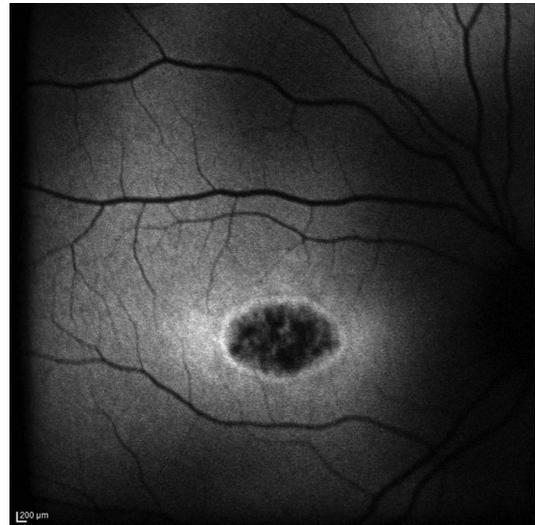


Рис. 2б. Аутофлюоресценция

Fig. 2b. Fundus autofluorescence

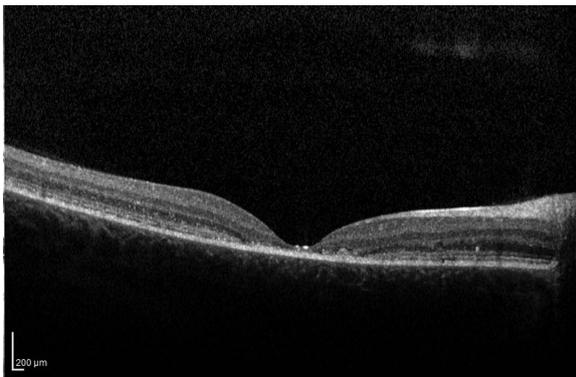


Рис. 1в. ОКТ правого глаза у пациентки (№1) 11 лет с МКОЗ OU 0,2 с генотипом [p.L541P; p.A1038V] в гене *ABCA4*

Fig. 1c. OCT of the right eye of the patient (№1) with Stargardt disease with BCVA OU 0,2 with genotype [p.L541P; p.A1038V] in *ABCA4* gene

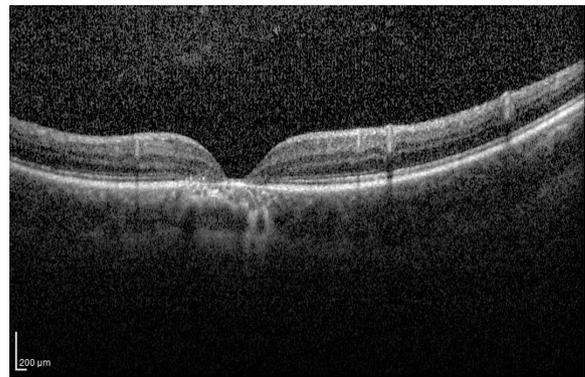


Рис. 2в. ОКТ правого глаза у пациента (№10) 18 лет с БШ с МКОЗ OU 0,1 с генотипом [p.L541P; p.A1038V] и мутацией p.G1961E в гене *ABCA4*

Fig. 2c. OCT of the right eye of the patient (№10) with Stargardt disease with BCVA OU 0,1 with mutations [p.L541P; p.A1038V], p.G1961E in *ABCA4* gene



Рис. 3а. Фотография глазного дна

Fig. 3a. Fundus photo



Рис. 4а. Фотография глазного дна

Fig. 4a. Fundus photo

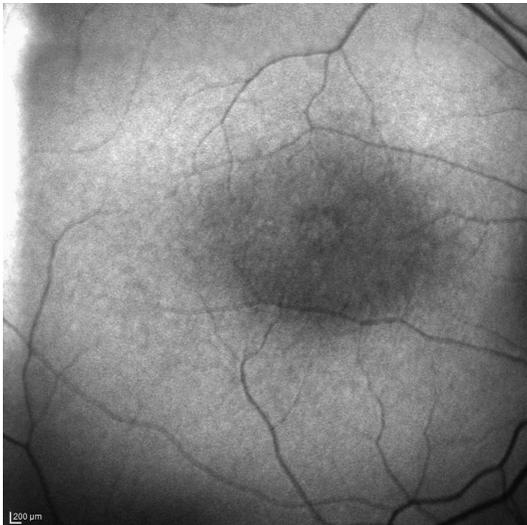


Рис. 3б. Аутофлюоресценция

Fig. 3b. Fundus autofluorescence



Рис. 4б. Аутофлюоресценция

Fig. 4b. Fundus autofluorescence

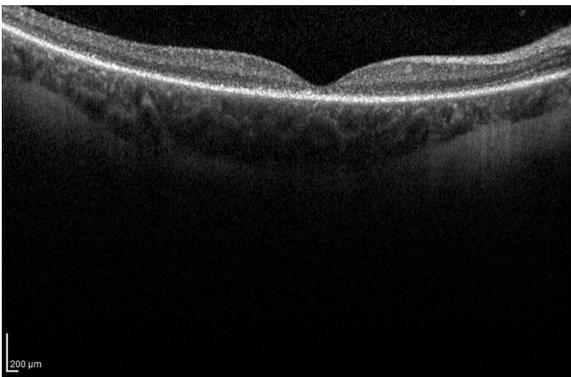


Рис. 3в. ОКТ правого глаза у пациентки (№15) с БШ 10 лет с МКОЗ OU 0,02 с впервые выявленными мутациями p.G635X и с.1937+1G>A3 в гене *ABCA4*

Fig. 3c. OCT of the right eye of the patient with Stargardt disease (№15) with BCVA OU 0,02 with mutations p.G635X and c.1937+1G>A3 in *ABCA4* gene

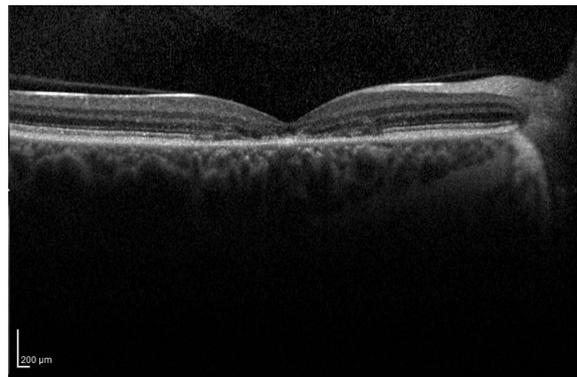


Рис. 4в. ОКТ правого глаза у пациентки 31 года (№16) с БШ МКОЗ OU 0,09 с мутациями p.Cys1490Tyr и с.5714+1G>T в гене *ABCA4*

Fig. 4c. OCT of the right eye of the patient (№14) with Stargardt disease with BCVA OU 0,09 with mutations p.Cys1490Tyr and c.5714+1G>T in *ABCA4* gene

Дефект эллипсоидной зоны составил 2,1 мм (рис. 4в). Данные случаи указывают на клинический полиморфизм рассматриваемой патологии сетчатки.

У пациента № 15 с центральным пигментным очагом на глазном дне правого глаза (рис. 5а) обращает на себя внимание аутофлюоресценция (рис. 5б) с округлым центральным фокусом, занимающим всю фовеа, с гиперфлюоресцирующим кольцом и точечными немногочисленными фокусами за его пределами, с центральным очагом гипофлюоресценции в фовеоле правого глаза (с МКОЗ OU 0,09) с известной мутацией p.R212C и впервые выявленной мутацией p.L210Q, которая по предикторам патогенности определяется как патогенная. Изменения ОКТ представлены на рисунке 5в. Данный случай также расширяет понимание клинических проявлений заболевания.

Патогенная мутация p.G863A, описанная в литературе [4], в сочетании с мутацией p.A549D обнаружена у пациента № 18 в возрасте 18 лет, дефект эллипсоидной зоны у которого составил 3,3×2,0 мм (табл. 1), а данные аутофлюоресценции сходны с данными пациентки № 16.

У пациентки № 19 выявлены две патогенные мутации в гетерозиготном состоянии (p.H1838R и p.R653C), при этом клинически установлен симптом «бычьего глаза». Заболевание характеризовалось тяжелым течением с ранним возникновением в возрасте 8 лет, низкой остротой зрения 0,05 OU на момент обследования, дефектом эллипсоида 4,2 мм, что соответствовало отсутствующей МЭРГ и аутофлюоресцентной картине «бычьего глаза» с центральным фокусом гиперфлюоресценции, с широкой зоной гипофлюоресценции вокруг, в свою очередь, окруженной узким кольцом гиперфлюоресценции. Несмотря на отсутствие видимых изменений сетчатки за пределами фовеа, регистрировалась резко сниженная РЭРГ на 30 Гц и сниженная максимальная ЭРГ (табл. 1).

У пациентки № 20 выявлены обширные дистрофические изменения на глазном дне в макулярной области по типу «кованой бронзы» (рис. 6а). Изменения аутофлюоресценции были достаточно атипичны: выявлялись очаг гипофлюоресценции с неровными контурами со сливными многочисленными фокусами гипофлюоресценции, выходящими за пределы фовеа, и мелкие гиперфлюоресцирующие друзоподобные очаги, располагающиеся по сосудистым аркадам, в сочетании с нерегулярными гипофлюоресцирующими фокусами в этих зонах (рис. 6б). Дефект эллипсоидной зоны был также достаточно обширен и составил практически весь срез (рис. 6в). При молекулярно-генетическом исследовании выявлены две патогенные мутации с образованием стоп-кодона в 48-м экзоне гена *ABCA4* (p.Arg2201Alafs*) и p.Tyr1947*. Данная гено-фенотипическая корреляция описана нами впервые.

Пациентов № 6 и 21 объединяет наличие пигментных отложений на сетчатке в виде «костных телец», что позволяет расценивать эти проявления не как БШ, а как *ABCA4*-аутосомно-рецессивную колбочко-палочковую дистрофию, при которой амплитуда колбочковых

компонентов снижается в большей степени, чем палочковых (пациент № 6, рис. 7) и пигментный ретинит с не регистрируемыми всеми видами ЭРГ (пациент № 21, рис. 8). Классическая пигментация в виде «костных телец» обнаружена на периферии сетчатки у пациента № 21 9 лет с миссенс-мутацией p.R653C в гомозиготном состоянии при МКОЗ OU 0,03 (рис. 7а). При аутофлюоресценции выявлена картина с многочисленными фокусами гипофлюоресценции в центральной и периферической сетчатке, обращает на себя внимание зона перипапиллярной гиперфлюоресценции (рис. 7б). Данные ОКТ характеризовались отсутствием линии сочленения и трехслойной структуры наружной сетчатки, а также дезорганизацией сетчатки на протяжении всего среза (рис. 7в). Все виды ЭРГ были нерегистрируемыми.

У пациентки № 6 с гомозиготной мутацией выявлена клиническая картина по типу колбочко-палочковой дистрофии с признаками вторичной дегенерации сетчатки с пигментацией (рис. 8а), атипичными данными аутофлюоресценции с асимметричными гипофлюоресцирующими фокусами (рис. 8б), грубыми изменениями на ОКТ (рис. 8в) и сниженной ритмической ЭРГ на 30 Гц, свидетельствующей о поражении колбочковой и в меньшей степени максимальной ЭРГ, характеризующей снижение функции периферической сетчатки. Таким образом, наши данные показывают, что обе мутации в гомозиготном состоянии, обнаруженные у данной пациентки (p.L541P; p.A1038V), могут быть причиной тяжелой и атипичной клинической картины.

ОБСУЖДЕНИЕ

Корреляцию генотипа и клинических проявлений при мутациях в гене *ABCA4* пытались проводить с момента описания мутаций в этом гене [15]. Часто заболевание вызвано сочетанием миссенс-мутаций [p.L541P; p.A1038V], что встречалось в нашей когорте у 7 из 21 пациента, что, по нашим данным и по данным литературы, приводит, как правило, к тяжелым проявлениям [1, 3, 4, 9, 12, 16–20], в том числе в российской популяции [9]. Тем не менее в нашей выборке одна из пациенток с данным генотипом характеризовалась относительно благоприятным фенотипом (пациентка № 5). Пациентка с одной из мутаций p.A1038V (№ 13) характеризовалась фенотипом «средней тяжести». Это согласуется с данными N. Zhang и соавт. [21], которые не считают верной версию, что мутация L541P вызывает тяжелое проявление у человека, а мутация A1038V — легкое.

Многие авторы пришли к выводу, что у большинства пациентов с мутацией G1961E в гетерозиготном или гомозиготном состоянии фенотип соответствовал более легкой форме БШ вне зависимости от тяжести второй мутации [9, 16–19, 22–28]. В нашей когорте встретились 4 пациента с мутацией G1961E, во всех случаях клиническое течение заболевания являлось благоприятным.

Не у всех пациентов в обследованной нами когорте была диагностирована БШ. У пациентов



Рис. 5а. Фотография глазного дна

Fig. 5a. Fundus photo



Рис. 6а. Фотография глазного дна

Fig. 6a. Fundus photo

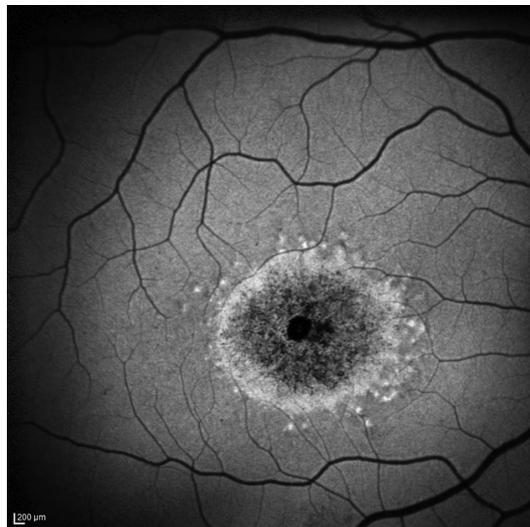


Рис. 5б. Аутофлюоресценция

Fig. 5b. Fundus autofluorescence

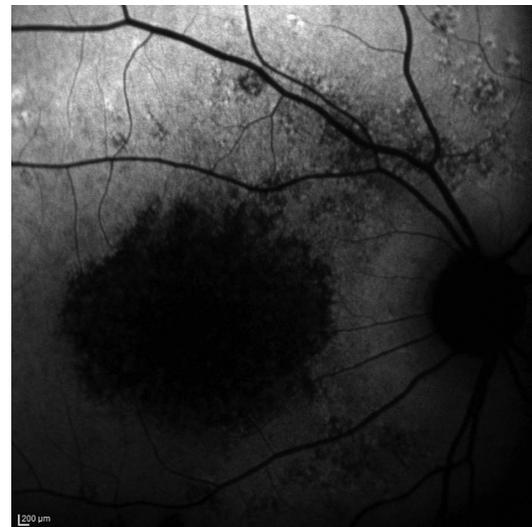


Рис. 6б. Аутофлюоресценция

Fig. 6b. Fundus autofluorescence

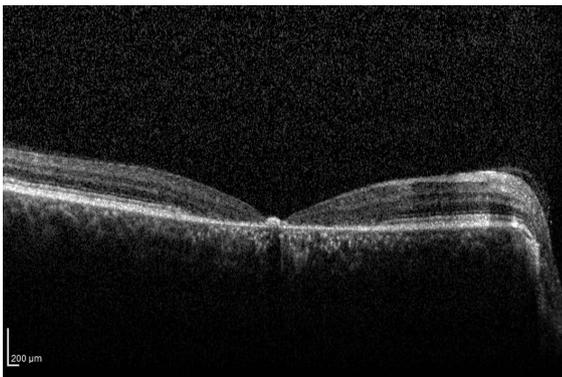


Рис. 5в. ОКТ правого глаза у пациента №17 с остротой зрения OU 0,09 с мутацией p.R212C и впервые описанной мутацией p.L210Q в гене *ABCA4*

Fig. 5c. OCT of the right eye of the patient with Stargardt disease (№17) with BCVA OU 0,09 with mutations p.R212C and p.L210Q in *ABCA4* gene

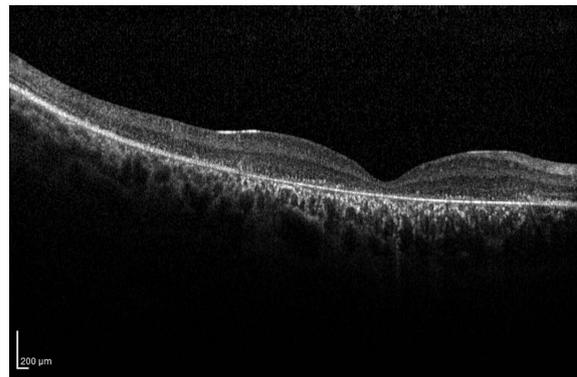


Рис. 6в. ОКТ правого глаза у пациентки (№17) с БШ 15 лет с остротой зрения с МКОЗ OU 0,08 с мутациями p.Arg2201Alafs* и в гене *ABCA4*

Fig. 6c. OCT of the right eye of the patient with Stargardt disease (№14) with BCVA OU 0,08 with mutations p.Cys1490Tyr and c.5714+1G>T in *ABCA4* gene



Рис. 7а. Фотография глазного дна

Fig. 7a. Fundus photo



Рис. 8а. Фотография глазного дна

Fig. 8a. Fundus photo

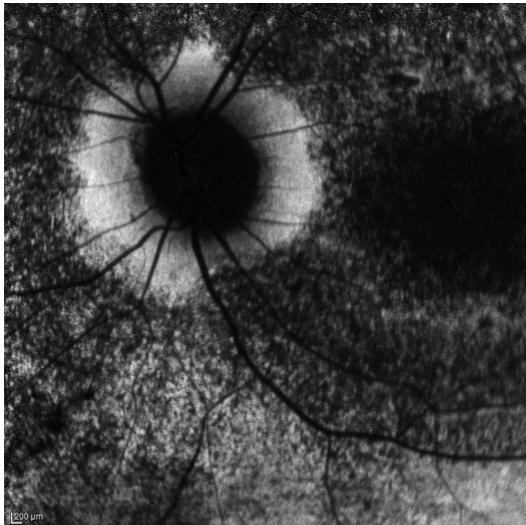


Рис. 7б. Аутофлюоресценция

Fig. 7b. Fundus autofluorescence

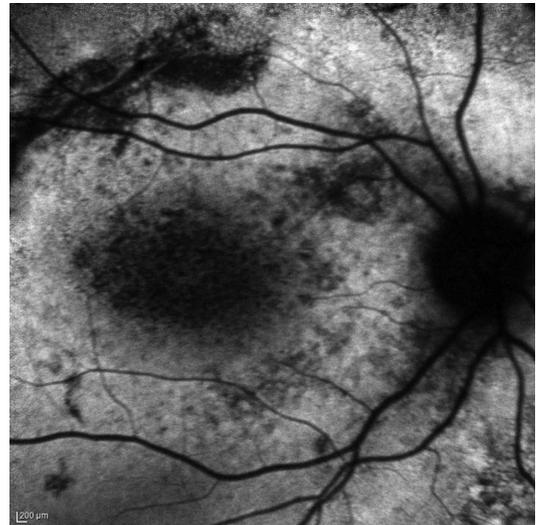


Рис. 8б. Аутофлюоресценция

Fig. 8b. Fundus autofluorescence

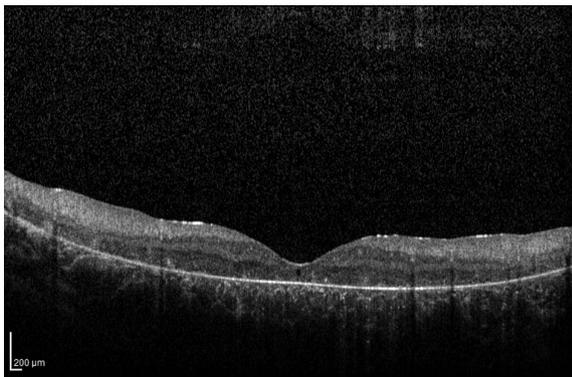


Рис. 7в. ОКТ левого глаза у пациента 9 лет с МКОЗ OU 0,03 с пигментным ретинитом RP 19 и гомозиготными мутациями p.R653C гене *ABCA4*

Fig. 7c. OCT of the right eye of the patient (№21) with Retinitis Pigmentosa 19 with BCVA OU 0,03 with homozygous mutations p.R653C p in *ABCA4* gene

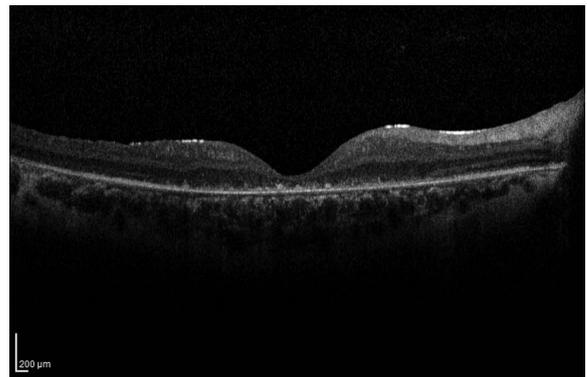


Рис. 8в. ОКТ левого глаза у пациентки №6 с колбочково-палочковой дистрофией (*CORD3*) с МКОЗ OU 0,07 и гомозиготными мутациями p.L541P и p.A1038V в гене *ABCA4*

Fig. 8c. OCT of the right eye of the patient (№6) Cone-rod dystrophy (*CORD3*) with BCVA OU 0,09 with homozygous mutations p.L541P и p.A1038V in *ABCA4* gene

с двумя гомозиготными мутациями p.L541P и p.A1038V выявлена ABCA4-ассоциированная ретинопатия по типу аутосомно-рецессивной колбочко-палочковой дегенерации. При гомозиготной мутации p.R653C-ABCA4-ассоциированной ПР, не описанной в литературе, можно говорить о том, что мутации в гене ABCA4 вызывают более широкий спектр заболеваний. Данные литературы свидетельствуют о том, что, в частности, гомозиготные мутации приводят к тяжелым формам ABCA4-ассоциированного ПР и КПД [13, 29, 30]. Учитывая впервые выявленные мутации и комбинации мутаций, многие клинико-генетические ассоциации аутосомно-рецессивных ABCA4-ассоциированных ретинопатий выявлены нами впервые.

Таким образом, в нашей когорте пациентов обнаружилась значительная вариабельность клинических проявлений при одинаковом генотипе пациентов. Клинические проявления разнообразны даже при БШ и при одних и тех же мутациях. Комбинация аллелей с различным функциональным эффектом в отношении активности белка может приводить к различным клиническим фенотипам. Мутации в гене ABCA4-характерны для тяжелых дистрофий сетчатки, включая АР ПР (RP19) и АР КПД (CORD3), могут иметь клиническую

картину сходных с вторичными дистрофиями сетчатки. Корректная своевременная диагностика у пациентов, особенно детского возраста, является важной для ранней диагностики ABCA4-ассоциированных наследственных заболеваний сетчатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение диагностического спектра с использованием клинических, молекулярно-генетических и инструментальных методов диагностики позволяет расширить спектр клинических признаков наследственной патологии органа зрения, обусловленной мутациями в гене ABCA4, расширить спектр мутаций данного гена для пациентов России и изучить клинико-генетические корреляции.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Зольникова И.В. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, написание текста, сбор и обработка материала;
Кадышев В.В. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, написание текста, сбор и обработка материала;
Марахонов А.В. — сбор и обработка материала;
Черняк А.Б. — написание текста;
Милаш С.В. — написание текста, сбор и обработка материала;
Бобровская Ю.А. — сбор и обработка материала;
Уракова Н.А. — сбор и обработка материала;
Кокоева Н.Ш. — сбор и обработка материала;
Куцев С.И. — научное редактирование;
Зинченко Р.А. — концепция и дизайн исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Allikmets R., Singh N., Sun H. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet.* 1997;15:236–246. DOI: 10.1038/ng0397-236
- Gerber S., Rozet J.M., van de Pol T.J. Complete exon-intron structure of the retina-specific ATP binding transporter gene (ABCR) allows the identification of novel mutations underlying Stargardt disease. *Genomics.* 1998;15:48(1):139–142. DOI: 10.1006/geno.1997.5164
- Sun H., Smallwood P.M., Nathans J. Biochemical defects in ABCR protein variants associated with human retinopathies. *Nat Genet.* 2000. Oct;26(2):242–246. DOI: 10.1038/79994
- Schulz H.L., Grassmann F., Kellner U., Spital G., Rütger K., Jäggle H., Hufendiek K., Rating Ph., Huchzermeyer C., Baier M.J., Weber B.H.F., Stöhr H. Mutation Spectrum of the ABCA4 Gene in 335 Stargardt Disease Patients From a Multicenter German Cohort—Impact of Selected Deep Intronic Variants and Common SNPs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(1):394–403. DOI: 10.1167/iovs.16-19936
- Stargardt K. Ueber familiäre, progressive Degeneration in der Makulagegend des Auges. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1909;71:534–549.
- Зольникова И.В., Рогатина Е.В. Дистрофия Штаргардта: клиника, диагностика, лечение. *Клиницист.* 2010;1:29–33. [Zol'nikova I.V., Rogatina E.V. Stargardt's dystrophy: clinical signs, diagnostics, pathogenesis, treatment. *Klinitsist = Klinicist.* 2010;1:29–33 (In Russ.).]
- Зольникова И.В., Карлова И.З., Рогатина Е.В. Макулярная и мультифокальная электроретинография в диагностике дистрофии Штаргардта. *Вестник офтальмологии.* 2009;125(1):41–46. [Zol'nikova I.V., Karlova I.Z., Rogatina E.V. Macular and multifocal ERG in the diagnosis of Stargardt dystrophy. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2009;125(1):41–46 (In Russ.).]
- van Driel M.A., Maugeri A., Klevering B.J., Hoyng C.B., Cremers F.P. ABCR unites what ophthalmologists divide(s). *Ophthalmic Genet.* 1998;19(3):117–122. DOI: 10.1076/opge.19.3.117.2187
- Zolnikova I.V., Strel'nikov V.V., Skvortsova N.A., Alexander S., Tanas A.S., Barh D., Rogatina E.V., Egorova I.V., Levina D.V., Demenkova O.N., Prikaziuk E.G., Ivanova M.E. Stargardt disease-associated mutation spectrum of a Russian Federation cohort. *Eur J Med Genet.* 2017;60(2):140–147. DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.12.002
- Зольникова И.В., Иванова М.Е., Стрельников В.В. Спектр мутаций при ABCA4-ассоциированной болезни Штаргардта в российской популяции. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2016;1:14–22. [Zol'nikova I.V., Ivanova M.E., Strel'nikov V.V. Spectrum of ABCA4-associated Stargardt disease in Russian population. *Russian Pediatric Ophthalmology = Rossiiskaya pediatricheskaya oftalmologiya.* 2016;1:14–22 (In Russ.).]
- Cremers F.P., van de Pol D.J., van Driel M., den Hollander A.I., van Haren F.J., Knopers N.V., Tijmes N., Bergen A.A., Rohrschneider K., Blankenagel A., Pinckers A.J., Deutman A.F., Hoyng C.B. Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR. *Hum. Mol. Genet.* 1998;7:355–362. DOI: 10.1093/hmg/7.3.355
- Martinez-Mir A., Paloma E., Allikmets R., Ayuso C., del Río T., Dean M., Vilageliu L., González-Duarte R., Balcells S. Retinitis pigmentosa caused by a homozygous mutation in the Stargardt disease gene ABCR. *Nat Genet.* 1998;18(1):11–12. DOI: 10.1038/ng0198-11
- Rudolph G., Kalpadakis P., Haritoglou C., Rivera A., Weber B.H. Mutations in the ABCA4 gene in a family with Stargardt's disease and retinitis pigmentosa. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2002;219(8):590–596. DOI: 10.1055/s-2002-34425
- Kitiratschky V.B.D., Grau T., Bernd A., Zrenner E., Jäggle H., Renner A.B., Kellner U., Rudolph G., Jacobson S.G., Cideciyan A.V., Schaich S., Kohl S., Wissinger B. ABCA4 gene analysis in patients with autosomal recessive cone and cone rod dystrophies. *Eur J Hum Genet.* 2008;16(7):812–819. DOI: 10.1038/ejhg.2008.23
- Lewis R.A., Shroyer N.F., Singh N., Allikmets R., Hutchinson A., Li Y., Lupski J.R., Leppert M., Dean M. Genotype/Phenotype analysis of a photoreceptor-specific ATP-binding cassette transporter gene, ABCR, in Stargardt disease. *Am J Hum Genet.* 1999;64(2):422–434. DOI: 10.1086/302251
- Tanna P., Strauss R.W., Fujinami K. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:25–30. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308823
- Rozet J.M., Gerber S., Souied E., Perrault I., Châtelin S., Ghazi I., Leowski C., Duffier J.L., Munnich A., Kaplan J. Spectrum of ABCR gene mutations in autosomal recessive macular dystrophies. *Eur J Hum Genet.* 1998 May-Jun;6(3):291–295. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200221
- Jespersgaard C., Fang M., Bertelsen M., Dang X., Jensen H., Chen Y., Bech N., Dai L., Rosenberg T., Zhang J., Møller L.B., Tümer Z., Brøndum-Nielsen K., Gronskov K. Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. *Sci Rep.* 2019;9(1):1219. DOI: 10.1038/s41598-018-38007-2
- Garces F., Jiang K., Molday L.L., Stöhr H., Weber B.H., Lyons C.J., Maberley D., Molday R.S. Correlating the Expression and Functional Activity of ABCA4 Disease Variants With the Phenotype of Patients With Stargardt Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(6):2305–2315. DOI: 10.1167/iovs.17-23364
- Ścieżyńska A., Oziębło D., Ambroziak A.M., Korwin M., Szulborski K., Krawczyński M., Stawiński P., Szaflik J., Szaflik J.P., Płoski R., Oldak M. Next-generation sequencing of ABCA4: High frequency of complex alleles and novel mutations in patients with retinal dystrophies from Central Europe. *Exp Eye Res.* 2016;145:93–99. DOI: 10.1016/j.exer.2015.11.011
- Zhang N., Tsybovsky Y., Kolesnikov A.V., Rozanowska M., Swider M., Schwartz S.B., Stone E.M., Palczewska G., Maeda A., Kefalov V.J., Jacobson S.G., Cideciyan A.V., Palczewski K. Protein misfolding and the pathogenesis of ABCA4-associated retinal degenerations. *Hum Mol Genet.* 2015;24(11):3220–3237. DOI: 10.1093/hmg/ddv073
- Cella W., Greenstein V.C., Zernant-Rajang J., Smith T.R., Barile G., Allikmets R., Stephen Tsang S.T. G1961E mutant allele in the Stargardt disease gene ABCA4 causes bull's eye maculopathy. *Exp Eye Res.* 2009;89:16–24. DOI: 10.1016/j.exer.2009.02.001
- Testa F., Rossi S., Sodi A., Passerini I., Di Iorio V., Della Corte M., Banfi S., Surace E.M., Menchini U., Auricchio A., Simonelli F. Correlation between photoreceptor layer integrity and visual function in patients with Stargardt disease: implications for gene therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;8:4409–4415. DOI: 10.1167/iovs.11-8201
- Fakin A., Robson A.G., Fujinami K., Moore A.T., Michaelides M., Pei-Wen Cheng J., Holder G., Webster A.R. Phenotype and Progression of Retinal Degeneration Associated With Nullizygosity of ABCA4. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(11):4668–4678. DOI: 10.1167/iovs.16-19829

25. Lee W., Schuerch K., Zernant J., Collison F.T., Bearley S., Fishman G.A., Tsang S.H., Sparrow J.R. Genotypic spectrum and phenotype correlations of ABCA4-associated disease in patients of south Asian descent. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(6):735-743. DOI: 10.1038/ejhg.2017.13
26. Zernant J., Schubert C., Im K.M., Burke T., Brown C.M., Fishman G.A., Tsang S.H., Gouras P., Dean M., Allikmets R. Analysis of the ABCA4 gene by next-generation sequencing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:8479-8487. DOI: 10.1167/iovs.11-8182
27. Zernant J., Lee W., Collison F.T., Fishman G.A., Sergeev Y.V., Schuerch K., Sparrow J.R., Tsang S.H., Allikmets R. Frequent hypomorphic alleles account for a significant fraction of ABCA4 disease and distinguish it from age-related macular degeneration. *J Med Genet.* 2017;54(6):404-412. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104540
28. Riveiro-Alvarez R., Lopez-Martinez M.A., Zernant J., Aguirre-Lamban J., Cantalapiedra D., Avila-Fernandez A., Gimenez A., Lopez-Molina M.I., Garcia-Sandoval B., Blanco-Kelly F., Corton M., Tatu S., Fernandez-San Jose P., Trujillo-Tiebas M.J., Ramos C., Allikmets R., Ayuso C. Outcome of ABCA4 disease-associated alleles in autosomal recessive Retinal Dystrophies: Retrospective analysis in 420 Spanish families. *Ophthalmology.* 2013;120(11):2332-2337. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.04.002
29. Mauerer A., Klevering B.J., Rohrschneider K., Blankenagel A., Brunner H.G., Deutman A.F., Hoyng C.B., Cremers F.P. Mutations in the ABCA4 (ABCR) gene are the major cause of autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2000 Oct;67(4):960-966. DOI: 10.1086/303079
30. Wiszniewski W., Zaremba C.M., Yatsenko A.N., Jamrich M., Wensel T.G., Lewis R.A., Lupski J.R. ABCA4 mutations causing mislocalization are found frequently in patients with severe retinal dystrophies. *Hum Mol Genet.* 2005;14:2769-2778. DOI: 10.1093/hmg/ddi310

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Зольникова Инна Владимировна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7264-396X>

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Кадышев Виталий Викторович
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Марахонов Андрей Владимирович,
кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-0972-5118>

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Черняк Александра Борисовна
студентка
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4676-544X>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Милаш Сергей Викторович
научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-3553-9896>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бобровская Юлия Андреевна
врач-офтальмолог детского консультативно-поликлинического отделения
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Уракова Наталья Александровна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кокоева Нина Шотаевна
врач-офтальмолог детского консультативно-поликлинического отделения
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Куцев Сергей Иванович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Зинченко Рена Абульфазовна
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zolnikova Inna V.
MD, senior research, S.V. Kravkov department of clinical physiology of vision
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7264-396X>

Research Centre for Medical Genetics
Kadyshev Vitaly V.
PhD, senior researcher, laboratory genetic epidemiology
Moskvorechie str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

Research Centre for Medical Genetics
Marakhonov Andrey V.
PhD in Biology, senior researcher of laboratory genetic epidemiology
Moskvorechie str., 1, Moscow, 115652, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0972-5118>

Pirogov Russian National Research Medical University
Chernyak Alexandra B.
student
Ostrovitianov str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4676-544X>

Helmholtz National Medical Research Center of eye diseases
Milash Sergey V.
researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of eye diseases
Bobrovskaya Julia A.
children consultant of clinic department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

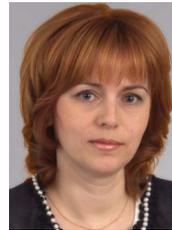
Helmholtz National Medical Research Center of eye diseases
Urakova Natalia A.
PhD, adult consultant of clinic department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of eye diseases
Kokoeva Nina Sh.
children consultant and clinic department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Research Centre for Medical Genetics
Kuzev Sergei I.
MD, Professor, Corresponding Member of the RAS, director
Moskvorechie str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

Research Centre for Medical Genetics
Zinchenko Rena A.
MD, Professor, deputy director for scientific and clinical work, the head of the laboratory of genetic epidemiology
Moskvorechie str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>

Видовой состав микробиоты и биологические свойства доминантных видов бактерий в слезной жидкости у пациентов с эндогенными увеитами

А.Ю. Конькова¹Э.С. Горовиц¹Т.В. Гаврилова¹М.В. Черешнева²

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Петропавловская, 26, Пермь, 614000, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения РАН
ул. Первомайская, 91, Екатеринбург, 620041, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):908–913

Цель — изучить видовой состав микробиоты слезной жидкости у пациентов с эндогенными увеитами и биологические свойства доминантных видов бактерий. **Пациенты и методы.** Проведено бактериологическое исследование слезной жидкости у 107 пациентов (114 глаз) с эндогенным увеитом и у 28 практически здоровых лиц (контроль). Исследования выполняли традиционным методом. Выделенные микроорганизмы идентифицировали до вида. Изучали основные биологические свойства бактерий — наличие факторов персистенции и вирулентности изолированных доминантных видов. **Результаты.** Из слезной жидкости пациентов с увеитом изолировано 43 штамма бактерий различных видов, превалировали бактерии рода *Staphylococcus*. В 23,3 % случаев выделили *S. aureus*, остальные штаммы были представителями коагулазоотрицательных стафилококков. Видовой состав бактерий, выделенных от практически здоровых лиц, по существу не отличался. Изолированные штаммы *S. aureus* обладали значительным набором факторов вирулентности. Все изоляты лизировали эритроциты барана, 80 % культур обладали лецитовителлазной и 60 % — ДНК-азной активностью. Представители коагулазоотрицательных стафилококков характеризовались лишь гемолитической активностью. При исследовании факторов персистенции установлено, что все изученные штаммы *S. aureus* и подавляющее большинство представителей коагулазоотрицательных стафилококков, выделенных из слезы, были устойчивы к лизоциму. Биопленкообразование было более характерным для штаммов *S. aureus* — 90 % против 34,4 % у представителей коагулазоотрицательных стафилококков ($t = 2,194$, $p = 0,034$). Аналогичные закономерности выявлены и в отношении резистентности к комплементу, 90 % культур *S. aureus* и 37,5 % коагулазоотрицательных стафилококков ($t = 2,055$; $p = 0,046$). **Заключение.** Среди выделенных из слезной жидкости микроорганизмов превалировали бактерии рода *Staphylococcus*, из них чаще всего изолировали *S. cohnii*. *S. aureus* в большей мере, чем коагулазоотрицательные стафилококки, обладал определенным набором факторов вирулентности и персистенции. Микробиоценоз слезной жидкости пациентов с эндогенным увеитом не отличался от такового у практически здоровых лиц. Присутствие *S. aureus* в слезной жидкости является фактором риска развития эндогенных увеитов в случаях хронических заболеваний полости рта и лор-органов.

Ключевые слова: эндогенный увеит, слезная жидкость, микробиота, доминантные виды бактерий

Для цитирования: Конькова А.Ю., Горовиц Э.С., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В. Видовой состав микробиоты и биологические свойства доминантных видов бактерий в слезной жидкости у пациентов с эндогенными увеитами. *Офтальмология*. 2021;18(4):908–913. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-908-913>

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

Конфликт интересов отсутствует

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (тема № АААА-А18-118020590108-7).



The Species Composition of Microbiota and Biological Properties of Dominant Bacterial Species in the Lacrimal Fluid in Patients with Endogenous Uveites

A.Yu. Konkova¹, E.S. Horowitz¹, T.V. GavriloVA¹, M.V. Chereshneva²

¹Academician E.A. Wagner Perm State Medical University
Petrovskaya str., 26, Perm, 614000, Russian Federation

²The Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
Pervomaiskaya str., 91, Ekaterinburg, 620041, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):908-913

The purpose: to study the species composition of the lacrimal fluid microbiota in patients with endogenous uveitis and the biological properties of dominant species of bacteria. **Patients and Methods.** A bacteriological study of the lacrimal fluid of 107 patients (114 eyes) with endogenous uveitis and 28 practically healthy persons (control) was carried out. The research was performed using the conventional methods. The isolated microorganisms were identified up to the species. We studied the main biological properties of bacteria — the presence of persistence and virulence factors of isolated dominant species. **The results.** 43 strains of various types of bacteria were isolated from the lacrimal fluid of patients with uveitis, bacteria of the genus *Staphylococcus* prevailed, *S. aureus* was isolated in 23.3 % of cases, and the remaining strains were representatives of coagulase-negative staphylococci. The species composition of the bacteria isolated from practically healthy individuals did not differ in essence. Isolated strains of *S. aureus* had a significant set of virulence factors. All isolates lysed sheep red blood cells, 80 % of the cultures had lecithovitellase and 60 % — DNA-se activity. Representatives of coagulase-negative staphylococci were characterized only by hemolytic activity. In the study of persistence factors, it was found that all the studied strains of *S. aureus* and the vast majority of representatives of coagulase-negative staphylococci isolated from tears were resistant to lysozyme. Biofilm formation was more typical for *S. aureus* strains 90 % versus 34.4 % for representatives of coagulase-negative staphylococci ($t = 2.194$, $p = 0.034$). Similar patterns were found in relation to complement resistance, 90 % of *S. aureus* cultures and 37.5 % of coagulase-negative staphylococci ($t = 2.055$; $p = 0.046$). **Conclusion.** Among the microorganisms isolated from the lacrimal fluid, *Staphylococcus* bacteria prevailed, from which *S. cohnii* was most often isolated. *S. aureus* to a greater extent than coagulase-negative staphylococci had a certain set of virulence and persistence factors. The microbiocenosis of the lacrimal fluid of patients with endogenous uveitis did not differ from practically healthy individuals. The presence of *S. aureus* in lacrimal fluid is a risk factor for the development of endogenous uveitis in cases of chronic oral and ENT organ diseases.

Keywords: endogenous uveitis, lacrimal fluid, microbiota, dominant bacterial species

For citation: Konkova A.Yu., Horowitz E.S., GavriloVA T.V., Chereshneva M.V. The Species Composition of Microbiota and Biological Properties of Dominant Bacterial Species in the Lacrimal Fluid in Patients with Endogenous Uveites. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):908-913. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-908-913>

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

ВВЕДЕНИЕ

Эндогенные увеиты — тяжелое воспалительное заболевание сосудистой оболочки глазного яблока. Эпидемиологическая и социальная значимость данной группы заболеваний обусловлена их повсеместным широким распространением с преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста [1–3]. По данным ряда исследователей, эндогенные увеиты являются одной из основных причин слепоты и инвалидности по зрению [4, 5]. Причины увеитов разнообразны, среди них рассматривают более 100 различных соматических и инфекционных заболеваний, что значительно затрудняет этиологическую диагностику. Как следствие, в 30–70 % случаев этиологию заболевания так и не удается установить [6–10]. В то же время расшифровка этиологии дает возможность проведения адекватной этиопатогенетической терапии.

Стафилококки являются широко распространенными бактериями, колонизирующими различные биотопы человека и животных. Выделяют как патогенные, так

и условно-патогенные виды, которые нередко являются этиологическими факторами гнойно-септических заболеваний [11]. В настоящее время довольно полно изучены видовой состав и биологические свойства стафилококков, выделенных со слизистых оболочек и кожных покровов. Имеются данные о спектре стафилококков, изолированных из отделяемого конъюнктивальной полости практически здоровых лиц и пациентов с воспалительными заболеваниями переднего отрезка глаза [12–14]. Однако в этих работах описан лишь факт присутствия стафилококков, но не исследованы их биологические свойства. Недостаточно изученными являются вопросы контаминации слезной жидкости (СЖ) микроорганизмами бактериальной природы. Особый интерес представляет также исследование видового состава, биологических свойств и факторов вирулентности стафилококков, колонизирующих слезную жидкость при заболеваниях глаз, в частности при эндогенных увеитах. Тем более что в доступной литературе мы не встретили работ об особенностях микробиоценоза у больных эндогенными увеитами.

A.Yu. Konkova, E.S. Horowitz, T.V. GavriloVA, M.V. Chereshneva

Contact information: GavriloVA Tat'jana V. gavriloVA.tv@mail.ru

909

The Species Composition of Microbiota and Biological Properties of Dominant Bacterial Species...

Цель — изучить видовой состав микробиоты слезной жидкости у пациентов с эндогенным увеитом и биологические свойства доминантных видов бактерий.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 107 пациентов (114 глаз) с эндогенным увеитом, проходивших стационарное лечение в трех офтальмологических отделениях ГБУЗ ПК «Пермская орденна «Знак Почета» краевая клиническая больница», а также отделении внелегочных форм туберкулеза ГБУЗ ПК «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр». Бактериологическое исследование и изучение факторов вирулентности выполняли традиционным способом¹. Материалом для исследования служила слезная жидкость (114 образцов). В качестве контроля исследовали слезную жидкость 28 практически здоровых лиц. Забор и посев материала проводили до начала антибиотикотерапии. Выделенные культуры микроорганизмов идентифицировали до вида, используя соответствующие наборы стафи- и энтеротестов фирмы ERBA Lachema (Чехия). Учет результатов осуществляли с помощью компьютерной программы «Микроб-2». Количественную оценку гемолитических свойств осуществляли по Н.Г. Ходаковой², ДНК-азной активности в соответствии с рекомендациями Е.М. Гординой³. Наличие факторов персистенции определяли по О.В. Бухарину [15], а также И.А. Шагинян и соавт. [16].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета «Анализ табличного процессора» Excel® 2016 MSO (©Microsoft, 2016), авторского (©В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat2015⁴. Для анализа количественных признаков применяли среднюю арифметическую (M), ошибку репрезентативности (стандартная ошибка) средней арифметической (m). Для анализа качественных признаков использовали абсолютные частоты встречаемости, показатели распределения (%) и стандартную ошибку относительных долей (m).

Полученные на выборке средние и относительные величины представлены в таблицах в виде доверительных интервалов: средние величины — $M \pm 2m$, относительные величины — $\% \pm 2m$. Оценку достоверности различий (p) проводили с помощью t -критерия Стьюдента и критерия хи-квадрат (χ^2). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

¹ Приказ Минздрава СССР от 22.04.85 № 535 «Об унификации бактериологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

² Ходакова Н.Г. Биологические характеристики метициллинорезистентных стафилококков, циркулирующих в Саратовском регионе: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.07. Место защиты: Рос. науч.-исслед. противочум. ин-т «Микроб» МЗ РФ. Саратов, 2008. 19 с.

³ Гордина Е.М. Внутривидовые особенности бактерий рода *Staphylococcus*, изолированных в условиях промышленного птицеводства: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.02.03. Место защиты: Ин-т экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН. Пермь, 2015. 22 с.

⁴ Шелудько В.С., Деваткова Г.И. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ): Метод. рекомендации. Изд. 3-е, исправл. и доп. Пермь: ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера», 2016. 80 с.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Бактериологическое исследование 114 проб СЖ пациентов с увеитом выявило инфицирование 25 образцов, полученных от 22 человек, что составило 21,9 %. В большинстве случаев микроорганизмы встречались в виде двухкомпонентных ассоциаций, при этом у 3 больных бактерии обнаружили в СЖ обоих глаз.

В качестве контроля использовали 28 проб СЖ практически здоровых лиц, из них от 6 человек выделено 13 культур. Видовой спектр и количество изолятов представлены в таблице 1.

Из СЖ пациентов с увеитом всего выделено 43 культуры бактерий; все они, за исключением одной, являлись представителями рода *Staphylococcus*, доминирующим видом являлся *S. cohnii*. Обращает на себя внимание достаточно высокий процент выделения штаммов *S. aureus* — 23,3 %. Остальные штаммы были представителями коагулазоотрицательных стафилококков (КОС). В одном случае были изолированы культуры *E. coli*, обладающие гемолитическими свойствами. Необходимо отметить, что изоляты стафилококков из СЖ здоровых лиц по своему видовому составу практически не отличались от таковых у пациентов с эндогенным увеитом.

Далее изучены основные биологические свойства — наличие факторов вирулентности и персистенции у культур стафилококков, выделенных из СЖ пациентов с увеитом (табл. 2).

Таким образом, *S. aureus*, обладающий определенным набором факторов вирулентности, был изолирован из СЖ у 10 пациентов (10 глаз). Все изоляты лизировали эритроциты барана, 80 % культур обладали лецитовителлазной и 60 % — ДНК-азной активностью. Для этих штаммов был характерен больший набор факторов вирулентности в сравнении с представителями КОС, у которых чаще регистрировали гемолитическую активность, лишь один штамм *S. cohnii* наряду с гемолитической обладал и лецитовителлазной активностью.

В таблице 3 представлен сравнительный анализ факторов вирулентности у культур *S. aureus* и КОС.

Как свидетельствуют приведенные в таблице данные, изолированные из СЖ культуры *S. aureus* достоверно чаще обладали изучаемыми факторами вирулентности, чем представители КОС. При этом, как правило, одним и тем же штаммам *S. aureus* были присущи различные ферменты.

Что касается факторов персистенции изолированных бактериальных культур, то, учитывая место вегетации, прежде всего исследовали их антилизоцимную и антикомплементарную активность, а также такой интегральный показатель, как биопленкообразование (БПО). Принимая во внимание незначительное количество выделенных штаммов *S. haemolyticus* и *S. epidermidis*, полученные результаты суммировали и вместе с данными, касающимися *S. cohnii*, отнесли к группе КОС (табл. 4).

Таблица 1. Видовой спектр и количество штаммов бактерий, изолированных из слезной жидкости пациентов с эндогенным увеитом и практически здоровых лиц**Table 1.** Species spectrum and number of bacterial strains isolated from the lacrimal fluid of patients with endogenous uveitis and healthy individuals

Виды бактерий / Types of bacteria	Количество штаммов / The number of strains, Абс. / Abs. (% ± 2m)	
	Пациенты с увеитами / Patients with uveitis (n = 114)	Практически здоровые лица / Healthy individuals (n = 28)
<i>S. cohnii</i>	21 (48,8 ± 15,2)	6 (46,2 ± 27,7)
<i>S. aureus</i>	10 (23,3 ± 12,9)	3 (23,1 ± 23,1)
<i>S. haemolyticus</i>	7 (16,3 ± 11,3)	1 (7,7 ± 7,7)
<i>S. epidermidis</i>	4 (9,3 ± 8,9)	2 (15,4 ± 15,4)
<i>S. hominis</i>	0 (0)	1 (7,7 ± 7,7)
<i>E. coli</i>	1 (2,3 ± 2,3)	0 (0)
Всего / Total	43 (100)	13 (100)

Таблица 2. Факторы вирулентности стафилококков, изолированных из слезной жидкости пациентов с эндогенным увеитом**Table 2.** Virulence factors of staphylococcus, taken from tear fluid of patients with uveitis

Виды стафилококков / Types of staphylococcus	Количество штаммов / Number of strains	Количество штаммов, обладающих признаком / The number of strains, which have a sign, Абс. / Abs. (% ± 2m)			
		Гемолизины / Hemolysins	Плазмокоагулаза / Plasmocoagulase	ДНКаза / DNase	Лецитовителлаза / Lecithovitellase
<i>S. cohnii</i>	21	16 (76,2 ± 18,6)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8 ± 4,8)
<i>S. aureus</i>	10	10 (100)	10 (100)	6 (60,0 ± 31,0)	8 (80,0 ± 25,3)
<i>S. haemolyticus</i>	7	5 (71,4 ± 34,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>S. epidermidis</i>	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Всего / Total	42 (100)	31 (73,8 ± 13,6)	10 (23,8 ± 13,1)	6 (14,3 ± 10,8)	9 (21,4 ± 12,7)

Таблица 3. Сравнительная характеристика факторов вирулентности у *S. aureus* и представителей КОС**Table 3.** Comparative characteristics of the virulence factors in *S. aureus* and CoNS

Виды стафилококков / Types of staphylococcus		Количество штаммов стафилококков, обладающих факторами вирулентности / The number of staphylococcus strains with virulence factors		
		Гемолизины / Hemolysins	Лецитовителлаза / Lecithovitellase	ДНК-аза / DNase
КОС CoNS n = 32	Абс. / Abs.	21	1	0
	% ± 2m	65,6 ± 16,8	3,1 ± 3,1	0
<i>S. aureus</i> n = 10	Абс. / Abs.	10	8	6
	% ± 2m	100	80,0 ± 25,3	60,0 ± 31,0
Достоверность различий между КОС и <i>S. aureus</i> / Significant of differences between CoNS and <i>S. aureus</i>		t = 4,096 p = 0,0002	t = 5,909 p = 0,0001	t = 3,8735 p = 0,0004

Таблица 4. Факторы персистенции бактерий рода *Staphylococcus*, выделенных из слезной жидкости пациентов с эндогенным увеитом**Table 4.** Persistence factors of *Staphylococcus* bacteria isolated from the lacrimal fluid of patients with endogenous uveitis

Бактерии / Bacteria		Количество штаммов стафилококков, обладающих факторами персистенции / The number of staphylococcal strains with persistence factors		
		АЛА / ALA	АКА / ACA	БПО / ABF
КОС / CoNS n = 32	Абс. / Abs.	29	12	11
	% ± 2m	90,6 ± 10,3*	37,5 ± 17,1	34,4 ± 16,8
<i>S. aureus</i> n = 10	Абс. / Abs.	10	9	9
	% ± 2m	100,0	90,0 ± 10,0**	90,0 ± 10,0***

Примечание: АЛА — антилизозимная активность, АКА — антикомплемментарная активность, БПО — биопленкообразование. * Статистически достоверные различия для КОС между АЛА и БПО (t = 2,851; p = 0,006) и между АЛА и АКА (t = 2,657; p = 0,010). ** Статистически достоверные (t = 2,055; p = 0,046) различия между КОС и *S. aureus* для АКА. *** Статистически достоверные (t = 2,194; p = 0,034) различия между КОС и *S. aureus* для БПО.

Note: ALA — anti-lysozyme activity, ACA — anti-complementary activity, ABF — ability to biofilm formation. * Statistically significant differences for CoNS between ALA and ABF (t = 2.851; p = 0.006) and between ALA and ACA (t = 2.657; p = 0.010). ** Statistically significant (t = 2.055; p = 0.046) differences between CoNS and *S. aureus* for ACA. *** Statistically significant (t = 2.194; p = 0.034) differences between CoNS and *S. aureus* for ABF.

Из приведенных данных следует, что все изученные штаммы *S. aureus* и подавляющее большинство представителей КОС, выделенных из слезы, были устойчивы к лизоциму, что представляется логичным, поскольку этот фермент в значительных количествах содержится в СЖ и в существенной мере отражает ее антибактериальные свойства. Vegetирующие в СЖ культуры стафилококков характеризовались наличием и других факторов персистенции, в частности БПО. Последнее было более характерно для штаммов *S. aureus* — 90 % против 34,4 % у представителей КОС ($t = 2,194$, $p = 0,034$). Аналогичные закономерности выявлены и в отношении резистентности к комплементу, 90 % культур *S. aureus* и 37,5 % КОС ($t = 2,055$; $p = 0,046$).

Таким образом, значительное количество обнаруженных в СЖ бактерий рода *Staphylococcus* наряду с факторами вирулентности обладали и факторами персистенции, причем в большей мере те и другие были присущи культуре *S. aureus*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, из СЖ 107 пациентов с эндогенным увеитом было выделено 43 штамма бактерий, при этом преобладали бактерии рода *Staphylococcus*, из них чаще всего выделяли *S. cohnii*. Золотистые стафилококки

присутствовали в СЖ в 23,3 %. Последние в большей мере, чем КОС, обладали определенным набором факторов вирулентности и персистенции. Следует отметить, что, по существу, те же культуры бактерий присутствовали в СЖ практически здоровых людей. Следовательно, микробиоценоз СЖ пациентов с эндогенным увеитом не отличается от такового у практически здоровых лиц.

В ранее проведенных нами исследованиях на основании фено- и генотипических характеристик штаммов *S. aureus*, изолированных из СЖ и носоглотки пациентов с эндогенным увеитом, была установлена общность их происхождения [17]. Учитывая анатомические особенности слезоотводящих путей, можно полагать, что контаминация СЖ бактериями рода *Staphylococcus*, в том числе и *S. aureus*, происходит за счет штаммов, находящихся в полости носа и зева. Этот факт необходимо рассматривать как фактор риска развития эндогенного увеита в случаях резидентного бактерионосительства *S. aureus* и прежде всего при наличии хронических воспалительных заболеваний носоглотки.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Конькова А.Ю. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста;
Горовиц Э.С. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Гаврилова Т.В. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Черешнева М.В. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Smit R.L., Baarsma G.S. Epidemiology of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 1995;6(3):57–61.
- London N.J., Rathinam S.R., Cunningham E.T. Jr. The epidemiology of uveitis in developing countries. *Int Ophthalmol Clin.* 2010;50(2):1–17. DOI: 10.1097/IO.0b013e3181d2cc6b
- Miserocchi E., Fogliato G., Modorati G., Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23(5):705–717. DOI: 10.5301/ejo.5000278
- Durrani O.M., Meads C.A., Murray P.I. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica.* 2004;218:223–236. DOI: 10.1159/000078612
- Tomkins-Netzer O., Talat L., Bar A. Long-term clinical outcome and causes of vision loss in patients with uveitis. *Ophthalmology.* 2014;121(12):2387–2392. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.007
- Панова И.Е., Дроздова Е.А. Увеиты: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2014. 144 с. [Panova I.E., Drozdova E.A. *Uveitis: a Guide for physicians.* Moscow: Medical information Agency; 2014. 144 p. (In Russ.).]
- Устинова Е.И. К классификации эндогенных увеитов. *Офтальмологические ведомости.* 2016;9(2):74–80. [Ustinova E.I. To the classification of endogenous uveitis. *Ophthalmology journal = Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2016;9(2):74–80 (In Russ.).]
- Zierhut M., Deuter C., Murray P.I. Classification of uveitis — current guidelines. *European Ophthalmic Review.* 2007;77–78. DOI: 10.17925/EOR.2007.00.00.77
- Nussenblatt R.B., Whitcup S.M. *Uveitis: fundamental and clinical practice.* 4-th Ed. Elsevier Inc; 2010. 433 p.
- Foster C.S., Vitale A.T. *Diagnosis and Treatment of Uveitis Second Edition.* Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013. 1276 p.
- Дерябин Д.Г. Стафилококки: экология и патогенность. Екатеринбург: УроРАН; 2000. 240 с. [Deryabin D.G. *Staphylococcus: ecology and pathogenicity.* Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2000. 240 p. (In Russ.).]
- Околов И.Н., Гурченко П.А., Вохмяков А.В. Резистентность к антибиотикам коагулазонегативных стафилококков, выделенных у больных конъюнктивитами. *Офтальмологические ведомости.* 2009;2(2):43–47. [Okolov I.N., Gurchenok P.A., Vohmyakov A.V. Antibiotic resistance of coagulatonegative staphylococcus isolated from conjunctivitis patients with conjunctivitis. *Ophthalmology journal = Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2009;2(2):43–47 (In Russ.).]
- Кочергин С.А., Чернакова Г.М., Клещева Е.А., Шаповал И.М., Мезенцева М.В. Иммуниет глазного яблока и конъюнктивная микрофлора. *Инфекция и иммунитет.* 2012;2(3):635–644. [Kochergin S.A., Chernakova G.M., Kleshcheva E.A., Shapoval I.M., Mezenceva M.V. Eyeball immunity and conjunctival microflora. *Infection and immunity = Infekciya i immunitet.* 2012;2(3):635–644 (In Russ.).]
- Боровских Е.В., Борова И.М., Егоров В.В. Микробный спектр и чувствительность к антибиотикам микрофлоры, встречающейся у больных с воспалительными заболеваниями глаз. *Офтальмологические ведомости.* 2014;7(1):13–18. [Borovskikh E.V., Borobova I.M., Egorov V.V. Microbial spectrum and sensitivity to antibiotic microflora found in patients with inflammatory eye diseases. *Ophthalmology journal = Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2014;7(1):13–18 (In Russ.).]
- Бухарин О.В. *Персистенция патогенных бактерий.* М.: Медицина; 1999. 366 с. [Buharin O.V. *Persistence of pathogenic bacteria.* Moscow: Medicine; 1999. 366 p. (In Russ.).]
- Шагинян И.А., Данилина Г.А., Чернуха М.Ю., Алексеева Г.В., Батов А.Б. Формирование биопленок клиническими штаммами бактерий комплекса *Burkholderia cepacia* в зависимости от их фенотипических и генотипических характеристик. *Журнал микробиологии.* 2007;1:3–9. [Shaginyan I.A., Danilina G.A., Chernuha M.Yu., Alekseeva G.V., Batov A.B. Formation of biofilms by clinical strains of *Burkholderia cepacia* complex bacteria depending on their phenotypic and genotypic characteristics. *Microbiology journal = Zhurnal mikrobiologii.* 2007;1:3–9 (In Russ.).]
- Конькова А.Ю., Горовиц Э.С., Гаврилова Т.В. Сравнительная характеристика биологических свойств стафилококков, изолированных из слезной жидкости, полости носа и зева пациентов с эндогенными увеитами. *Вестник Пермского университета. Сер. Биология.* 2019;2:159–166. [Kon'kova A.Yu., Gorovic E.S., Gavrilova T.V. Comparative characteristics of the biological properties of staphylococci isolated from lacrimal fluid, nasal cavity and pharynx of patients with endogenous uveites. *Bulletin of Perm University. Biology = Vestnik Permskogo universiteta. Ser. Biologiya = Bulletin of Perm University. Biology.* 2019;2:159–166 (In Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Конькова Анна Юрьевна
ассистент кафедры офтальмологии
ул. Петропавловская, 26, Пермь, 614000, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7951-2751>

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Горовиц Эдуард Семенович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом клинической лабораторной диагностики
ул. Петропавловская, 26, Пермь, 614000, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4320-8672>

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Гаврилова Татьяна Валерьевна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии
ул. Петропавловская, 26, Пермь, 614990, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2071-9322>

ФГБНУ «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН
Черешнева Маргарита Владимировна
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии, заслуженный деятель науки РФ
ул. Первомайская, 91, Екатеринбург, 620041, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-6169-7978>

ABOUT THE AUTHORS

Academician E. A. Wagner Perm State Medical University
Konkova Anna Yu.
assistant of the ophthalmology department
Petropavlovskaya str., 26, Perm, 614000, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7951-2751>

Academician E. A. Wagner Perm State Medical University
Horowitz Edward S.
MD, Professor, head of the department of microbiology and virology with the course of clinical laboratory diagnostics
Petropavlovskaya str., 26, Perm, 614000, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4320-8672>

Academician E. A. Wagner Perm State Medical University
Gavrilova Tat'jana V.
MD, Professor, head of the ophthalmology department
Petropavlovskaya str., 26, Perm, 614000, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2071-9322>

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
Chereshneva Margarita V.
MD, Professor, chief research officer
Pervomaiskaya str., 91, Ekaterinburg, 620041, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6169-7978>

Экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия в увеальной меланоме

В.Г. Лихванцева^{1,2}О.А. Анурова³С.Е. Астахова²М.В. Верещагина⁴В.Э. Ованесян⁵Е.В. Степанова⁶

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, Амбулаторно-поликлинический центр
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

⁶ Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Наширское шоссе, 23, Москва, 23115478, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):914–921

Необходимым условием для роста, прогрессирования и метастазирования злокачественных опухолей любой локализации является развитие собственной сети сосудов. Новообразованные сосуды не только питают первичную опухоль, но и создают условия для распространения опухолевых клеток по кровеносной системе и формирования дистантных метастазов. Ангиогенез способна запустить небольшая популяция из опухолевых 100–300 клеток, накопивших генетические aberrации и начавших экспрессировать проангиогенные молекулы. Феномен известен как «трансформация опухолевых клеток в ангиогенный фенотип». Опухоль с ангиогенным фенотипом несет высокий потенциал пролиферации и малигнизации. Эта закономерность выявлена при многих типах рака, но мало изучена при увеальной меланоме (УМ). Между тем в этом аспекте увеальная меланнома, метастазирующая исключительно гематогенным путем, с ее избирательным, органотропным характером метастазирования, становится привлекательной моделью для изучения молекулярного «сценария» опухолевого ангиогенеза. Проведенные исследования позволяют говорить, что УМ подчиняется общим закономерностям развития злокачественных опухолей. Как и для многих типов опухолей, VEGF является обязательным условием развития и прогрессирования УМ. Продукентами молекулы VEGF в УМ являются две популяции клеток: эндотелиальные клетки (ЭК) сосудов и опухолевые клетки. Экспрессия VEGF в УМ носит циклический характер. Цикл реиницируется, по-видимому, повышением плотности клеток в опухолевом пролиферате и развитием зон гипоксии. Мы не обнаружили корреляционной связи между интенсивностью пигментации, наличием некрозов, кровоизлияний, прорастанием в угол передней камеры, офтальмогипертензией, с одной стороны, и экспрессией VEGF в клетках УМ — с другой. Вместе с тем выявлена прямая связь умеренной силы между экспрессией VEGF в опухолевых клетках и ЭК сосудов, с одной стороны, и толщиной, диаметром основания, а также локализацией УМ — с другой. Дополнительно, экспрессия VEGF в опухолевых клетках тесно коррелировала с гистологическим строением УМ, а экспрессия VEGF в ЭК коррелировала со стадией заболевания. Таким образом, авторы показали, что УМ, как и другие злокачественные солидные опухоли, склонна к трансформации в ангиогенный фенотип и экспрессии VEGF.

Ключевые слова: увеальная меланнома, ангиогенез, экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста, иммуногистохимический анализ

Для цитирования: Лихванцева В.Г., Анурова О.А., Астахова С.Е., Верещагина М.В., Ованесян В.Э., Степанова Е.В. Экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия в увеальной меланоме. *Офтальмология*. 2021;18(4):914–921. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-914-921>

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

Конфликт интересов отсутствует



Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Uveal Melanoma

V.G. Likhvantseva¹, O.A. Anurova³, S.E. Astakhova², M.V. Vereshchagina⁴, V.E. Ovanesyan⁵, E.V. Stepanova⁶

¹A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

²Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center
for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

³National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov
Academician Oparina str., 4, Moscow, 117997, Russian Federation

⁴Children's City Polyclinic No. 15, Ambulatory and Polyclinic Center
Koptev ave., 18/1, Moscow, 125239, Russian Federation

⁵Yegoryev Central District Hospital
Zhukova Mountain, 19, Yegoryevsk, Moscow Region, 140304, Russian Federation

⁶Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors
of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin
Kashirskoye highway, 23, Moscow, 115478, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):914-921

A prerequisite for the growth, progression and metastasis of malignant tumors of any localization is the development of its own vascular network. Newly formed vessels not only nourish the primary tumor, but also create conditions for the spread of tumor cells through the circulatory system and the formation of distant metastases. Angiogenesis is able to launch a small population of tumors from 100–300 cells that have accumulated genetic aberrations and have begun to express proangiogenic molecules. The phenomenon is known as “transformation of tumor cells into angiogenic phenotype”. A tumor with angiogenic phenotype carries a high potential for proliferation and malignization. This pattern has been found in many types of cancer, but studied less in uveal melanoma. Meanwhile, in this aspect, uveal melanoma, metastasizing exclusively in a hematogenic way, with its selective, organotropic nature of metastasis, becomes an attractive model for the study of the molecular “scenario” of tumor angiogenesis studies allow us to say that, UM is subject to the general patterns of the development of malignant tumors. As with many types of tumors, VEGF is an obligate condition for the development and progression of UM. The VEGF molecule's producers in UM are two cell populations: endothelial vascular cells and tumor cells. VEGF's expression in UM is cyclical. The cycle is re-initiated, apparently, by increasing cell density in tumor proliferate and the development of hypoxia zones. We found no correlation between the intensity of pigmentation, necrosis, hemorrhage, germination in the corner of the front chamber, ophthalmohypertension on the one hand, and expression of VEGF in UM cells on the other. At the same time, a direct link between the expression of VEGF in tumor cells and EC vessels on the one hand and the thickness, base diameter, as well as the localization of UM, on the other hand, has been revealed. Additionally, VEGF expression in tumor cells was closely correlated with the histological structure of UM, and VEGF expression in EC correlated with the stage of the disease. Thus, the authors showed that UM, like other malignant solid tumors, is prone to transformation into angiogenic phenotype and expression of VEGF.

Keywords: uveal melanoma, angiogenesis, markers of endothelial cells, immunohistochemical analysis, prognosis

For citation: Likhvantseva V.G., Anurova O.A., Vereshchagina M.V., Ovanesyan V.E., Stepanova E.V. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Uveal Melanoma. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):914-921. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-914-921>

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

There is no conflict of interests

За последние 50 лет благодаря инновационным молекулярным технологиям наши знания о патогенезе неопластического процесса существенно обогатились. Мы стали лучше понимать процессы пролиферации и метастазирования. Предпринимаются попытки контроля роста некоторых типов рака [1–5]. Так, было доказано, что необходимым условием для роста, прогрессирования и метастазирования злокачественных опухолей любой локализации, включая опухоли сосудистого тракта глаза, является развитие собственной сети сосудов. Экспериментально установлено, что в отсутствие кровоснабжения опухоль не растет, не метастазирует и даже может регрессировать. Аvascularная опухоль сохраняет жизнеспособность в течение многих лет, хотя роста ее не наблюдается [6–13]. Однако все быстро меняется в условиях стимуляции ангиогенеза факторами роста [14]. В этом аспекте увеальная меланома (УМ),

метастазирующая исключительно гематогенным путем, с ее избирательным, органотропным характером метастазирования, становится привлекательной моделью для изучения молекулярного «сценария» опухолевого ангиогенеза. Описаны случаи развития дистантных метастазов спустя 40 лет после энуклеации глаза с УМ [3].

Ключевым фактором по запуску ангиогенеза в опухолях признан фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) [6, 7, 13]. VEGF стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток (ЭК), активирует гены протеолиза межклеточного матрикса в опухоли. Современные стратегии противораковой терапии рассматривают злокачественные опухоли как своеобразный симбиоз двух клеточных популяций — опухолевой популяции и популяции эндотелиальных клеток. Поэтому наряду с препаратами, действие которых направлено на разрушение опухолевых клеток, используют

антиангиогенную терапию, направленную на блокирование активности VEGF. В связи с этим особенности экспрессии этой молекулы в УМ представляют несомненный научно-практический интерес.

Цель работы: изучить экспрессию VEGF в увеальной меланоме.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование носило ретроспективный характер и включало 98 пациентов с УМ (46 мужчин, 52 женщины). Возраст пациентов колебался от 30 до 84 лет.

Большим УМ после полного обследования, исключения дистантных метастазов проводили хирургическое лечение [14, 15]. В 15,4 % случаев пациентам было выполнено хирургическое лечение в виде блокэксцизии опухоли, и у 84,6 % больных из-за больших размеров опухоли органосохраняющее лечение выполнить не представлялось возможным, поэтому проводили энуклеацию или экзентерацию.

Больных наблюдали от 5 до 20 лет или до появления метастазов. Продолжительность их жизни, факт смерти от метастатического процесса и дата смерти подтверждены запросами ЦАБ.

Стадию заболевания выставляли в соответствии с рекомендациями 8-й 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 (ИГХ) маркерами меланцитарного ряда [16, 17].

Материалом для иммуногистохимических исследований служил архивный материал в виде парафиновых блоков ($n = 98$) энуклеированных глаз с УМ.

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. «Демаскировку» антигенов (АГ) осуществляли, прогревая срезы в течение 45 минут на водяной бане в нагретом до 95–99 °С цитратном буфере. Охлаждали стекла в течение 20 минут при комнатной температуре, затем промывали в дистиллированной воде и дважды в фосфатном буфере TRIS-HCL. Дозированными пипетками объемом 40 мкл раскапывали первые антитела (АТ). 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*+kit, DAKO] проводили в течение 30 минут при комнатной температуре, затем срезы промывали трижды по 5 минут в TRIS-HCL буфере. Инкубацию с АТ, меченными стрептавидином [LSAB*+kit, DAKO], осуществляли

при комнатной температуре в течение 20 минут, отмывали срезы трижды по 5 минут. ИГХ-реакцию визуализировали с помощью DAB+ системы [DAKO]. Реакцию проводили в темноте в течение 2 минут. После этого срезы заново промывали в 3 сменах дистиллированной воды и докрашивали гематоксилином Майера, промывая в проточной воде и обезжиривая в спиртах возрастающей концентрации. Помещали в ксилол. Промывали трижды по 5 минут, заключали в канадский бальзам под покровные стекла. В качестве первичных антител использовали АТ к VEGF (клон С-1, разведение 1: 100, Santa Cruz Biotech). Негативным контролем служила ИГХ-реакция без добавления первичных АТ.

Результаты ИГХ-реакции оценивали с помощью светового микроскопа Leica (Германия, увеличение $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$) по ряду критериев: интенсивности и локализации окрашивания (ядро, цитоплазма, мембрана), количеству позитивных клеток в максимально содержащих зонах, интенсивности окраски. Использовали 3 градации окрашивания: слабую, умеренную и интенсивную [17, 18].

ИГХ-реакцию оценивали в двух популяциях клеток: в опухолевых клетках и эндотелиальных клетках сосудов УМ. Каждый из феноменов рассматривали как самостоятельный и независимый фактор и анализировали отдельно.

Гистологические и иммуногистохимические исследования ткани УМ проводили на базе отдела патологической анатомии № 3 (онкопатология) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава Российской Федерации (к.м.н. О.А. Анурова) и лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза (д.б.н. Е.В. Степанова).

Оценку результатов, их интерпретацию и корреляционный анализ показателей выполняли на кафедре офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Результаты анализировали с помощью программы SAS (Statistical Analysis System, version 6.09, США). Рассчитывали среднее групповое значение, среднее квадратическое отклонение, стандартную ошибку среднего; по номинальной (ранговой) шкале оценивали частоту выявления показателей в процентах. Высчитывали корреляционную связь между показателями. Достоверность различий между количественными показателями в группах больных вычисляли с помощью t -критерия Стьюдента, а различия ранговых показателей — по χ^2 -критерию Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обнаружено, что увеальная меланома имеет «высокоангиогенный фенотип». Поддерживается этот фенотип двумя популяциями клеток: опухолевыми и эндотелиальными (рис. 1).

При этом опухолевые клетки (ОК) приступают к экспрессии VEGF, не достигая толщины 2 мм, в то время как эндотелиальные клетки (ЭК) начинают экспрессировать только по достижении увеальной меланомой толщины ≥ 2 мм. С целью изучения роли феномена

мы рассматривали эти события как две различные характеристики одного процесса.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОДУКЦИИ VEGF В КЛЕТКАХ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ

Экспрессия VEGF в опухолевых клетках обнаружена в 63,0 % тестируемых УМ. В таблице 1 представлены основные характеристики этого процесса. Количество VEGF-позитивных опухолевых клеток в поле зрения варьировало от опухоли к опухоли в широком коридоре значений: от 0 до 70. Наибольшая численность популяции VEGF-позитивных опухолевых клеток зафиксирована на начальных стадиях роста УМ — T_1 : 70,0 %. По мере прогрессирования неопластического процесса от $T_1 \rightarrow T_4$ количество опухолевых клеток с VEGF-экспрессией сокращалось практически вдвое — до 36 % (рис. 2). Высокодостоверна разница в показателях на ранних и поздних стадиях ($p < 0,001$).

ЭКСПРЕССИЯ VEGF В ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ СОСУДОВ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ

Экспрессия VEGF в ЭК сосудов УМ имела место в 32,3 % УМ, причем в половине VEGF⁺ срезов все эндотелиальные клетки продуцировали VEGF (рис. 1).

Таблица 1. Показатели экспрессии VEGF в увеальной меланоме

Table 1. VEGF expression in uveal melanoma

Показатель / Index	Экспрессия VEGF в клетках УМ / VEGF expression in UM cells		Экспрессия VEGF в ЭК УМ / VEGF expression at EC UM	
	% VEGF-позитивных клеток / % VEGF positive cells	Средняя градация интенсивности экспрессии / Average gradation of expression intensity	% VEGF-позитивных клеток / % VEGF positive cells	Ср. градация интенсивности экспрессии / Average gradation of expression intensity
Всего: n = 98 / Total: n = 98				
Слабая экспрессия градация I / Weak expression of Grade I	61,7%	2,5±0,7	4,3%	1,4±0,7
Умеренная экспрессия градация II / Moderate Expression Grade II	18,8%		9,4%	
Гиперэкспрессия градация III / Hyperexpression Grade III	19,5%		17,7%	
Стадия заболевания: T_1				
Слабая экспрессия градация I / Weak expression of Grade I	25,0%	2,3 ±0,6	0,0%	0,0%
Умеренная экспрессия градация II / Moderate Expression Grade II	35,0%		0,0%	
Гиперэкспрессия градация III / Hyperexpression Grade III	45,0%		0,0%	
Стадия заболевания: T_2				
Слабая экспрессия градация I / Weak expression of Grade I	33,4%	1,3±0,5	5,3%	1,0
Умеренная экспрессия градация II / Moderate Expression Grade II	33,3		0,0%	
Гиперэкспрессия градация III / Hyperexpression Grade III	33,3%		0,0%	
Стадия заболевания: T_3				
Слабая экспрессия градация I / Weak expression of Grade I	64,8%	1,7±0,2	88,2	0,8±0,5
Умеренная экспрессия градация II / Moderate Expression Grade II	17,2%		10,2%	
Гиперэкспрессия градация III / Hyperexpression Grade III	18,0%			
Стадия заболевания: T_4				
Слабая экспрессия градация I / Weak expression of Grade I	72,2%			1,5±0,9
Умеренная экспрессия градация II / Moderate Expression Grade II	12,0%			
Гиперэкспрессия градация III / Hyperexpression Grade III	15,8%		54,5%	
Гистологический тип увеальной меланомы				
Веретенноклеточные / Spindle cell	37,4%	1,1±0,1	17,9±7,0%	0,7±0,1
Смешанноклеточные / Mixed cell	50,4±7,7%	1,3 ±0,2	12,4±4,2%	1,1 ±0,2
Эпителиоидные / Epithelioid cell	43,8±9,3%	1,5±0,5	17,1±5,4%	1,3±0,5

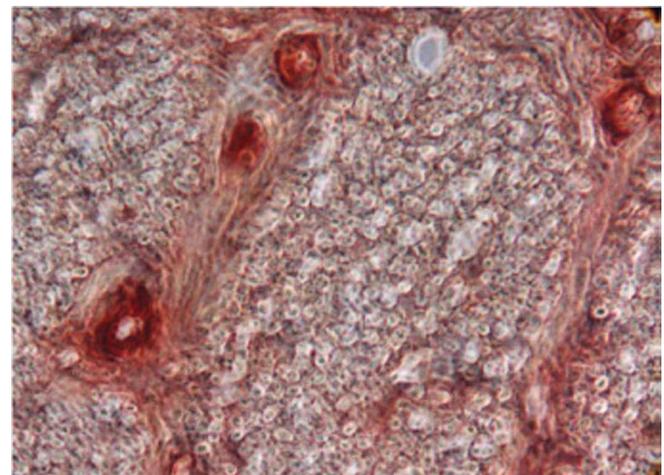


Рис. 1. ИГХ-реакция с АТ к VEGF в эндотелии сосудов и опухолевых клетках увеальной меланомы. Гист. № 56782. Ув. 400

Fig. 1. ICH-reaction from AT to VEGF in vascular endothelium and tumor cells of uveal melanoma. Hist. No. 56782. $\times 400$

Гиперэкспрессию VEGF (градация III, 17,7 % случаев) в ЭК обнаруживали чаще, чем экспрессию с умеренной (градация II, 9,4 %) и слабой интенсивностью (градация I, 4,3 %) (табл. 1).

Кинетика экспрессии VEGF опухолевыми и эндотелиальными клетками УМ

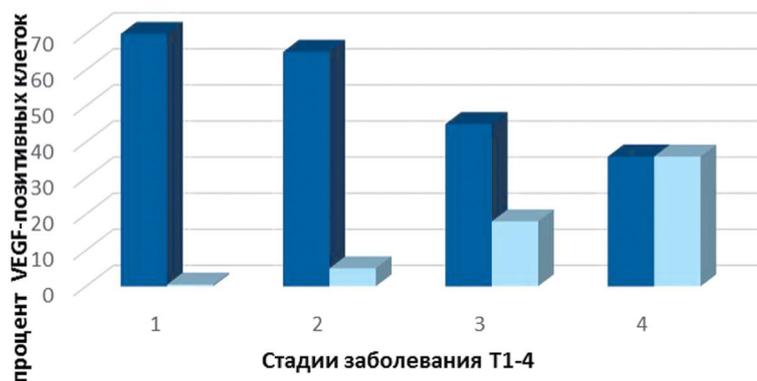


Рис. 2. Кинетика VEGF-положительных клеток на разных стадиях УМ (синий цвет — опухолевые клетки, голубой — эндотелиальные клетки)

Fig. 2. VEGF kinetics are positive cells at different stages of UM (Dark blue color — tumor cells, light blue — endothelial cells)

Экспрессия VEGF в клетках УМ и эндотелии сосудов УМ

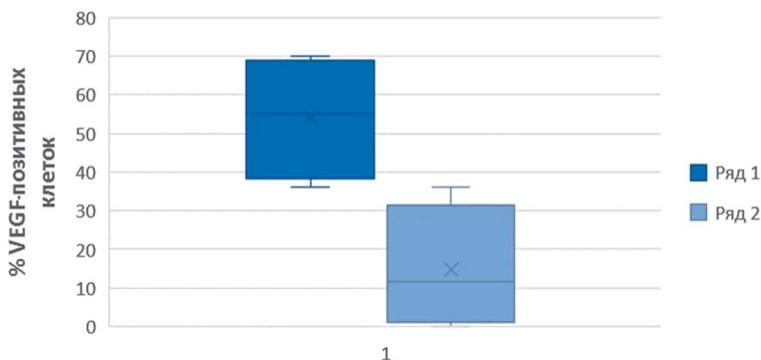


Рис. 3. Графическое изображение экспрессии опухолевыми и эндотелиальными клетками в УМ. Достоверна межпопуляционная разница в численности VEGF⁺ клеток ($p \leq 0,001$)

Fig. 3. Graphic image of expression by tumor and endothelial cells in UM. Reliable inter-population difference in the number of VEGF⁺ cells ($p \leq 0,001$)

Как следует из представленного рисунка, эндотелиальные клетки начинали экспрессировать VEGF позже клеток УМ — на стадии T₂. И эти популяции становятся равнозначными при выходе опухоли за пределы фиброзной оболочки глаза (рис. 2).

В целом, если сравнивать «вклад» в продукцию VEGF двух популяций клеток, то доминируют в этом процессе, безусловно, опухолевые клетки увеальной меланомы, а не эндотелиальные клетки (рис. 3).

Другая характеристика «ангиогенного фенотипа» УМ — градация экспрессии VEGF, оцениваемая интенсивностью ИГХ-окрашивания, также варьировала от образца к образцу от слабой до гиперэкспрессии. Слабую экспрессию (градация I) выявляли в 31,3 % УМ, умеренную (градация II) — в 12,5 %, интенсивную (градация III) — в 18,8 %.

Детальный постадийный анализ свидетельствует о сокращении популяции клеток, умеренно и интенсивно экспрессирующих VEGF, с 66,6 до 27,8 % при переходе от стадии T₃ к стадии T₄ и росте популяции слабоэкспрессирующих VEGF-клеток (72,2 %).

Кинетика интенсивности клеточной продукции VEGF опухолевыми клетками на различных стадиях заболевания, высчитанная по усредненным показателям градации интенсивности, свидетельствует о некоей цикличности с уменьшением градации интенсивности экспрессии по мере усугубления онкологического процесса. Пик интенсивности ($M \pm m$) зафиксирован при начальной меланоме T₁ ($M_{cp} = 2,3 \pm 0,6$), снижение экспрессии — на стадии T₂ ($M_{cp} = 1,3 \pm 0,2$), умеренный всплеск продукции ($M_{cp} = 1,7 \pm 0,1$) — на стадии T₃, и спад ($M_{cp} = 0,6 \pm 0,2$) — при массивном прорастании опухолью фиброзной оболочки глаза (рис. 4).

Различные гистологические типы УМ по-разному экспрессировали VEGF. Наиболее интенсивная экспрессия имела место в эпителиоидной УМ, наименее — в веретенчатой УМ (табл. 1). Достоверная разница в продукции, по-видимому, отражала интенсивность ангиогенеза в различных клеточных типах УМ.

Корреляционный анализ выявил достоверные корреляции некоторых клинических и ИГХ-показателей экспрессии VEGF. Так, была выявлена достоверная, прямая связь между продукцией VEGF в ЭК сосудов и стадией онкологического заболевания: коэффициент корреляции по интенсивности клеточной продукции составил $k = 0,47635$, по проценту иммунопозитивных клеток — $k = 0,43981$ ($p < 0,01$ и $p < 0,05$) (табл. 2).

Экспрессия VEGF в ЭК прямо коррелировала с протяженностью опухоли: с увеличением диаметра УМ увеличивался процент гиперэкспрессирующих, умеренно экспрессирующих и слабоэкспрессирующих VEGF-клеток. Гиперэкспрессия VEGF ЭК сосудов ассоциировалась с поздними стадиями УМ с высоким риском метастазирования.

Продукция VEGF ЭК ассоциировалась с локализацией опухоли. Эндотелий изолированной меланомы радужки, цилиарного тела и юкстапапиллярной меланомы не секретировал этот цитокин. Количество VEGF⁺ эндотелиальных клеток резко возрастало при вовлечении в процесс преэкваatorialной зоны.

Гиперэкспрессия VEGF ЭК ассоциировалась с прогрессированием УМ по протяженности с вовлечением новых зон глаза в высоту, глубину, с инвазией склеры и выходом за пределы глаза, то есть с показателями, считавшимися прогностически неблагоприятными

и относящимися к клиническим факторам повышенного риска метастазирования (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Уvealная меланома относится к категории чрезвычайно агрессивных опухолей, метастазирующих исключительно гематогенным путем. А следовательно, кровеносные сосуды являются стратегически важными составляющими УМ. Однако к настоящему времени неизвестно, регулируется ли ангиогенез факторами окружающей среды, такими как ишемия, или генетическими механизмами. Кроме того, ангиогенез представляет научно-практический интерес в аспекте прогноза и антиангиогенно-го лечения УМ.

Лишь немногие работы освещают аспекты ангиогенеза УМ. Так, было установлено, что гипоксия индуцирует экспрессию HIF-1 α и VEGF-A в клеточных линиях УМ и культурах первичных опухолей *in vitro*, не влияя на пролиферацию. Экспрессия VEGF-A в первичных опухолях была вариабельной без какой-либо корреляции со специфическими гистологическими маркерами или прогнозом. Вместе с тем уровни VEGF-A в сыворотке крови пациентов с метастазами УМ превышали показатели больных без метастазов ($p < 0,001$). Авторы пришли к заключению, что экспрессия VEGF-A клетками УМ в основном контролируется гипоксией и включается триггером HIF-1 α , что указывает на важную роль окружения опухолевых клеток [19–20].

Во многих злокачественных опухолях гиперэкспрессия VEGF стимулирует развитие и поддержание достаточной сосудистой сети. Ангиогенез, управляемый VEGF, является обязательным не только для роста первичной опухоли, превысившей размеры, поддерживаемые простой диффузией питательных веществ

Кинетика интенсивности экспрессии VEGF в опухолевых и эндотелиальных клетках в УМ



Рис. 4. Кинетика интенсивности экспрессии VEGF на разных стадиях заболевания в клетках uvealной меланомы (синяя линия) и эндотелиальных клетках (оранжевая линия)

Fig. 4. The kinetics of the intensity of VEGF expression at different stages of the disease in the cells of uveal melanoma (blue line) and endothelial cells (orange line)

и кислорода (примерно 2–3 мм в диаметре опухоли), но также рассматривается как начальный подготовительный этап к отдаленным метастазам [21–23].

На связь гиперэкспрессии VEGF в УМ с наличием отдаленных метастазов указывают многие исследователи [20–22]. Экспериментально доказано несколькими исследованиями, что высокие концентрации VEGF в сыворотке коррелируют с повышенной частотой метастазов и плохой выживаемостью в мышинной модели УМ [24, 25]. Это указывает на возможную роль VEGF-A в формировании метастазов. Sheidow и соавт., наоборот, не обнаружили корреляции между иммунореактивностью VEGF в образцах УМ энуклеированных глаз и возникновением метастатического заболевания [23].

Проведенные нами исследования позволяют говорить, что VEGF является облигатным условием

Таблица 2. Корреляционная связь между экспрессией VEGF и клиническими, гистологическими показателями

Table 2. Correlation relationship between VEGF expression and clinical, histological indicators

Показатель / Index	Коэфф. корреляции Спирмена, степень достоверности p / Coeff. Spirman's correlation, the degree of confidence in the p	
	интенсивность экспрессии VEGF / VEGF Expression Intensity	процент VEGF ⁺ клеток / percentage of VEGF cells
Экспрессия VEGF в эндотелии сосудов / VEGF expression in vascular endothelium		
Стадия УМ / Stage UM	$k = 0,47635, p < 0,01$	$k = 0,43981, p < 0,05$
Максимальный диаметр УМ / Maximum diameter of UM	$k = 0,53523, p < 0,001$	$k = 0,6234, p < 0,001$
Толщина УМ / The thickness of UM	$k = 0,53523, p < 0,001$	$k = 0,6234, p < 0,001$
Локализация УМ / Localization of UM	$k = 0,4832, p < 0,01$	$k = 0,5451, p < 0,01$
Клеточное строение / Cellular structure	$k = 0,2371, n/d$	$k = 0,2682, n/d$
Экспрессия VEGF в опухолевых клетках / VEGF expression in tumor cells		
Стадия УМ / Stage UM	$k = 0,27612, n/d$	$k = 0,23981, n/d$
Максимальный диаметр УМ / Maximum diameter of UM	$k = 0,53523, p < 0,001$	$k = 0,6234, p < 0,001$
Толщина УМ / The thickness of UM	$k = 0,7245, p < 0,001$	$k = 0,6823, p < 0,001$
Локализация УМ / Localization of UM	$k = 0,4832, p < 0,01$	$k = 0,5451, p < 0,01$
Клеточное строение / Cellular structure	$k = 0,6371, p < 0,001$	$k = 0,5822, p < 0,001$

развития и прогрессии УМ. Продуцентами молекулы VEGF в УМ являются две популяции клеток: эндотелиальные клетки сосудов и клетки УМ. Выявлены общие закономерности экспрессии VEGF: зафиксирована базовая продукция молекулы опухолевыми клетками и цикличность экспрессии эндотелием сосудов УМ. Цикличность интенсивности экспрессии VEGF, по-видимому, можно объяснить развитием областей гипоксии в зонах повышенной плотности опухолевых клеток в пролиферате УМ и достижением им определенной высоты. Уровень экспрессии VEGF, в свою очередь и отчасти, может отражать степень гипоксии опухолевого пролиферата. Пик VEGF-позитивных опухолевых клеток ассоциируется с начальными стадиями УМ, затем происходит снижение количества экспрессирующих клеток к стадии Т4. Популяция VEGF⁺ ЭК, напротив, подвержена динамичному росту численности, начиная со стадии Т2 до стадии Т4. На стадии Т4 численности популяций ОК и ЭК, экспрессирующих VEGF, уравниваются.

Между экспрессией VEGF в опухолевых клетках и ЭК сосудов, с одной стороны, и толщиной, диаметром, локализацией УМ — с другой, выявлена корреляционная прямая связь умеренной силы. Экспрессия VEGF в опухолевых клетках коррелировала с клеточным строением УМ, а экспрессия VEGF в ЭК коррелировала со стадией заболевания.

Представленные результаты не позволяют сделать заключение о роли VEGF в развитии дистантных метастазов. Это требует отдельного анализа, что является ограничением настоящей работы.

ВЫВОДЫ

Уvealная меланома — злокачественная опухоль, формирующая «ангиогенный фенотип» на базовом уровне (Т1) и экспрессирующая VEGF двумя популяциями клеток — опухолевыми и эндотелиальными.

Изучены и описаны общие закономерности экспрессии VEGF на разных стадиях заболевания.

Корреляционная связь экспрессии VEGF опухолевых клеток с клеточным строением УМ, а экспрессия VEGF в эндотелиальных клетках со стадией заболевания позволяют думать о важной роли этого феномена в метастазировании, однако этот аспект требует отдельного изучения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — написание статьи, дизайн исследования, научное редактирование;
Анурова О.А. — выполнение исследований, сбор материала, интерпретация результатов;
Астахова С.Е. — сбор клинического материала, подготовка и анализ результатов;
Верещагина М.В. — сбор клинического материала, техническое редактирование, оформление библиографии;
Ованесян В.Э. — подготовка иллюстраций; сбор материала, статистический анализ данных;
Степанова Е.В. — непосредственное проведение исследования, интерпретация результатов, подготовка к публикации иллюстративного материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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.).]
- 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.).]
- 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 vascular tract of the eye. Moscow: The last word, 2003. 456 p. (In Russ.).]
- Лихтенштейн А.В., Шапот В.С. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1998;3:25–44. [Lichtenstein 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.).]
- Козлов Д.В., Зорин Н.А., Голубев О. А. Вторичный ангиогенез — одно из звеньев становления и прогрессии рака молочной железы. *Архив патологии*. 1996;58(4):72–75. [Kozlov D.V., Zorin N.A., Golubev O.A. Secondary angiogenesis is one of the links in the formation and progression of breast cancer. *Archive of patholog = Arhiv patologii*. 1996;58(4):72–75 (In Russ.).]
- Ferrara N. and Dans-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Revs*. 1997;18(1):4–23. DOI: 10.1210/edrv.18.1.0287
- Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mihu C., Istrate M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455–467.
- Folberg R., Peer J., Gruman L.M. The morphologic 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
- 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
- Folberg R. Tumor progression in ocular melanomas. *J. Invest Dermatol*. 1993;100(3):326S–333S. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12470222
- Folberg R.t, Menaffey M., Gardner L.M. The microcirculation of choroidal and ciliary body melanomas. *Eye*. 1997;11(2):227–238. DOI: 10.1038/eye.1997.57
- Комолова Г.С., Рустамьян Ю.Л. Ангиогенин-индуцируемый ангиогенез как мишень в терапии опухолей. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1998;61(5):81–84. [Komolova G.S., Rustam'yan Yu.L. Angiogenin-induced angiogenesis as a target in tumor therapy. *Experimental and Clinical Pharmacology = Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 1998;61(5):81–84 (In Russ.).]
- Копнин Б.П. Неопластическая клетка: основные свойства и механизмы их возникновения. *Практическая онкология*. 2002;3(4):229–235. [Kopnin B.P. Neoplastic cell: basic properties and mechanisms of their occurrence. *Practical oncology = Prakticheskaya onkologiya*. 2002;3(4):229–235 (In Russ.).]
- Степанова Е.В. Антиангиогенная терапия: новые возможности лечения злокачественных заболеваний. *Практическая онкология*. 2002;3(4):246–252. [Stepanova E.V. Antiangiogenic therapy: new possibilities for the treatment of malignant diseases. *Practical oncology = Prakticheskaya onkologiya*. 2002;3(4):246–252 (In Russ.).]
- Brierley J, Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (eds.) TNM classification of malignant tumors, Eighth edition edn. Oxford, UK; Hoboken, N.J.: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
- Garg G., Finger P.T., Kivelä T.T., Simpson E.R., Gallie B.L., Saakyan S. Patients presenting with metastases: stage IV uveal melanoma, an international study. *Br J Ophthalmol* 2021;0:1–8. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-317949
- Heegaard S., Jensen O.A., Prause J.U. Immunohistochemical diagnosis of malignant melanoma of the conjunctiva and uvea: comparison of the novel antibody against melan-A with S100 protein and HMB-45. *Melanoma Res*. 2000;10(4):350–354. DOI: 10.1097/00008390-200008000-00006
- Iwamoto S., Burrows R.C., Kalina R.E. Immunophenotypic differences between uveal and cutaneous melanomas. *Arch Ophthalmol* 2002;120(4):466–470 DOI: 10.1001/archophth.120.4.466
- Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist*. 2004;9(Suppl 1):2–10. DOI: 10.1634/theoncologist.9-suppl_1-2
- el Filali M., Missotten G.S.O.A., Maat W., Ly L.V., Luyten G.P.M., van der Velden P.A., Jager M.J. Regulation of VEGF-A in uveal melanoma *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(5):2329–2337. DOI: 10.1167/iov.09-4739
- Boyd S.R., Tan D., Bunce C. Vascular endothelial growth factor is elevated in ocular fluids of eyes harbouring uveal melanoma: identification of a potential therapeutic window. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(4):448–452. DOI: 10.1136/bjo.86.4.448
- Missotten G.S., Notting I.C., Schlingemann R.O. Vascular endothelial growth factor a in eyes with uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1428–1434 DOI: 10.1001/archophth.124.10.1428
- Sheidow T.G., Hooper P.L., Crukley C., Young J., Heathcote J.G. Expression of vascular endothelial growth factor in uveal melanoma and its correlation with metastasis. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:750–756. DOI: 10.1136/bjo.84.7.750

24. Claffey K.P., Brown L.F., del Aguila L.F. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by melanoma cells increases tumor growth, angiogenesis, and experimental metastasis. *Cancer Res.* 1996;56:172–181.

25. Frenkel B.V., Kalickman S., Pe'er J. VEGF as a biomarker for metastatic uveal melanoma in humans. *Curr Eye Res.* 2011;36(4):386–390. DOI: 10.3109/02713683.2010.534573

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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
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
Анурова Ольга Александровна
кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения № 3 (онкопатология)
ул. Академика Опарина, 4, Москва, 117997, Российская Федерация

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Астахова Светлана Евгеньевна
кандидат медицинских наук, кафедра офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ГБУ «Детская городская поликлиника № 15» Департамента здравоохранения г. Москвы, Амбулаторно-поликлинический центр
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

Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Степанова Евгения Владиславовна,
доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории изучения механизмов ангиогенеза

ABOUT THE AUTHORS

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Likhvantseva Vera G.
MD, Professor, department of ophthalmology
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

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Astakhova Svetlana E.
PhD, department of ophthalmology
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

Children's City Polyclinic No. 15, Ambulatory and Polyclinic Center
Vereshchagina Marina V.
PhD, doctor
Koptev blvd, 18/1, Moscow, 125239, Russian Federation

Yegoryev Central District Hospital
Ovanesian Vladimir E.
head of the department of ophthalmology
Shchukova Mountain, 19, Yegoryevsk, Moscow Region, 140304, Russian Federation

Research Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin
Stepanova Evgenia V.
PhD, Professor, head of the laboratory for the study of angiogenesis mechanisms
Kashirskoye highway, 23, Moscow, 115478, Russian Federation

Прогрессирование миопии у детей школьного возраста после домашнего карантина в связи с COVID-19

Е.Ю. Маркова¹Р.С. Исабеков¹Л.В. Венедиктова²

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

² Детская городская поликлиника № 12, филиал № 1
ул. Елецкая, 35, корп. 1, Москва 115583, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):922–925

Близорукость является актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, к 2050 году число людей с близорукостью составит около 50 % населения. Для предотвращения распространения коронавирусной инфекции во всех школах Российской Федерации был объявлен карантин с 23 марта 2020 года с переходом в режим дистанционного обучения. Настоящее исследование организовано с целью изучения влияния нахождения детей в домашних условиях из-за карантина в связи с COVID-19 на прогрессирование близорукости в Москве. В изучаемую группу вошли дети школьного возраста: ученики 1, 5, 11-х классов. Критериями включения в группу были дети с рефракцией выше $-0,5$ дптр в условиях циклоплегии. По результатам исследования за период с января по сентябрь 2021 года среди 523 детей доля учеников с миопией в 1-м классе составила всего 8,3 %, в 5-м классе — 16 %, а в 11-м классе — 42,1 %, то есть количество детей с близорукостью увеличилось более чем в 5 раз за период обучения. Общее число детей с миопией среди всех участников исследования составило 20,1 %. Тенденция увеличения процента детей с миопией в процессе обучения объясняется повышенной зрительной нагрузкой из-за школьной программы старших классов. Наибольшая прогрессия миопии после карантина замечена у детей в возрасте 6–8 лет в ответ на увеличение зрительной нагрузки и снижение времени, проведенного на открытом воздухе. Необходимы дальнейшие исследования для оценки этих выводов и долгосрочного наблюдения за этими детьми.

Ключевые слова: миопия, офтальмологическое обследование, рефракция

Для цитирования: Маркова Е.Ю., Исабеков Р.С., Венедиктова Л.В. Прогрессирование миопии у детей школьного возраста после домашнего карантина в связи с COVID-19. *Офтальмология*. 2021;18(4):922–925. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-922-925>

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

Конфликт интересов отсутствует

The Myopia Progression in School-Age Children after Home Quarantine Due to COVID-19

E.Yu. Markova¹, R.S. Isabekov¹, L.V. Venediktova²

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

² Children's Polyclinic № 12, Branch № 1
Eletskaaya str., 35, bld. 1, Moscow, 115583, Russian Federation



Е.Ю. Маркова, Р.С. Исабеков, Л.В. Венедиктова

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):922-925**

Myopia is an actual health issue in the world. The World Health Organization estimates that 50 % of the world population may be myopic by 2050. In response to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak, the Russian government started a nationwide school closure as an emergency measure to prevent spreading of the infection since the 23rd of March 2020. The present study was organized to investigate prevalence of myopia in school-aged children during the COVID-19 home confinement in Moscow. The studied group included school-age children: pupils of 1, 5, 11th classes. The inclusion criteria were: myopia — refraction above -0.5 D in conditions of cycloplegia. The results of survey 523 pupils from Moscow schools, the proportion of patients with myopia was 20.1 %, while the proportion of patients with myopia among 1st class pupils was only 8.3 %. In 5th class, the rate was 16 %, in the 11th grade reached 42.1 %, i.e. increased more than 5 times. The trend with an increase in the number of children with myopia in the learning process is explained by the increased visual load of the high school curriculum. Home confinement during the COVID-19 pandemic appeared to be associated with a significant myopic shift for children aged 6 to 8 years due to the visual load increase in and a decrease in time spent outdoors. Further research is needed to evaluate these results and long-term follow-up of these children.

Keywords: myopia, ophthalmological examination, refraction

For citation: Markova E.Yu., Isabekov R.S., Venediktova L.V. The Myopia Progression in School-Age Children after Home Quarantine Due to COVID-19. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):922-925. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-922-925>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Близорукость является актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, к 2050 году число людей с близорукостью составит около 50 % населения [1, 2]. Недостаточное время, проводимое на открытом воздухе в светлое время суток, увеличение продолжительности и интенсивности работы вблизи были признаны основными факторами риска развития близорукости [3–5]. В декабре 2019 года произошла вспышка новой коронавирусной инфекции в Китае, которая быстро распространилась по всему миру. Для предотвращения распространения коронавирусной инфекции во всех школах Российской Федерации объявили карантин с 23 марта 2020 года с переходом в режим дистанционного обучения. Данные меры показали свою эффективность в борьбе с пандемией, но были высказаны опасения по поводу влияния самоизоляции на течение миопии у детей в связи с сокращением времени, проведенного на открытом воздухе, и увеличением времени, проведенным за цифровыми экранами [6, 7]. Настоящее исследование организовано с целью изучения влияния нахождения детей в домашних условиях из-за карантина в связи с COVID-19 на прогрессирование близорукости в Москве. Для этого были поставлены следующие задачи:

- провести комплексное офтальмологическое обследование детей школьного возраста в г. Москве по ЮАО (Южному административному округу) и в ФГАУ НМИЦ «МНТК «МГ» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;
- провести анализ распространенности миопии среди детей 1, 5, 11-х классов;
- сравнить данные настоящего исследования с данными по распространению близорукости за 2018 год по г. Москве [8];
- предложить методы по профилактике прогрессирования миопии у детей школьного возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены дети школьного возраста: ученики 1, 5, 11-х классов. Критерии включения:

рефракция выше $-0,5$ дптр в условиях циклоплегии. База исследования: школы Южного административного округа (ЮАО) Москвы, прикрепленные к ДГП № 12 и в ФГАУ НМИЦ «МНТК «МГ» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Методы офтальмологического обследования: определение остроты зрения, скиаскопия, авторефрактометрия, рефракционные нарушения. Для обработки данных были использованы математический, статистический и аналитический методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период с января по сентябрь 2021 года были обследованы 523 ребенка, из них: 157 учеников 1-х классов, 238 — 5-х классов, 128 — 11-х классов. Полученные данные приведены в таблице 1.

По результатам исследования доля пациентов с миопией в 1-м классе составляет всего 8,3 %, в 5-м — 16 %, а в 11-м — 42,12 %, то есть увеличилась более чем в 5 раз за период обучения. Общее число детей с миопией среди всех участников исследования составило 20,1 % (105 учеников). Тенденция к повышению процента детей с миопией в процессе обучения объясняется увеличенной зрительной нагрузкой школьной программы старших классов, уменьшением физической нагрузки и прогулок на открытом воздухе в светлое время суток.

Проведен сравнительный анализ данных (%) выявленной миопии за 2018 и 2021 годы. Данные представлены в таблице 2.

При сравнении данных по распространению близорукости в 2018 и 2021 годах обращает на себя внимание, что в 2021 году общее количество детей с миопией по сравнению с 2018 годом увеличилось в 1,9 раза. В частности, в 1-м классе число детей с миопией увеличилось в 3,95 раза, в 5-м классе — в 1,65 раза, в 11-м классе — в 1,84 раза. Наибольшая прогрессия миопии замечена у детей 1-го класса, что свидетельствует о том, что дети в возрасте 6–8 лет сильнее реагируют на увеличение зрительной нагрузки и снижение времени, проведенного

Таблица 1. Распространенность близорукости среди учащихся разных классов в 2021 году**Table 1.** Prevalence of myopia among students of different grades in 2021

Класс / Class	Всего учащихся / All schoolchildren	Миопия свыше –0,5 дптр в условиях циклоплегии (%) / Myopia above –0.5 D in conditions of cycloplegia (%)
1-й класс / 1 st class	157	13 (8,3 %)
5-й класс / 5 th class	238	38 (16 %)
11-й класс / 11 th class	128	54 (42,1 %)
Всего / All	523	105 (20,1 %)

Таблица 2. Распространенность близорукости среди учащихся разных классов в 2018 и 2021 годах**Table 2.** Prevalence of myopia among students of different grades in 2018 and 2021

Класс / Class	Миопия свыше –0,5 дптр в условиях циклоплегии (%) за 2018 год / Myopia above –0.5 D in conditions of cycloplegia (%) in 2018	Миопия свыше –0,5 дптр в условиях циклоплегии (%) за 2021 год / Myopia above –0.5 D in conditions of cycloplegia (%) in 2021
1-й класс / 1 st class	2,1	8,3
5-й класс / 5 th class	9,7	16
11-й класс / 11 th class	22,9	42,1
Всего / All	10,6	20,1

на свежем воздухе, из-за ограничений в связи с новой коронавирусной инфекцией.

ВЫВОДЫ

По результатам исследования доля пациентов с миопией в 1-м классе составляет всего 8,3 %, в 5-м классе — 16 %, а в 11-м классе — 42,12 %, то есть имеет место увеличение более чем в 5 раз. Общее число детей с миопией среди всех участников исследования во всех возрастных группах составило 20,1 % (105 учеников). Тенденция с увеличением процента детей с миопией в процессе обучения объясняется увеличенной зрительной нагрузкой школьной программы старших классов. Наибольшая прогрессия миопии после карантина замечена у детей в возрасте 6–8 лет в ответ на увеличение зрительной нагрузки и снижение времени, проведенного на открытом воздухе. Необходимы дальнейшие исследования для оценки этих выводов и долгосрочного наблюдения за детьми.

ОБСУЖДЕНИЕ

Раннее обнаружение факторов риска и влияние на них позволяет своевременно предпринять меры для их коррекции с целью предотвращения быстрой прогрессии миопии, сокращения числа осложнений и их тяжести. Получение эффективного результата профилактики при прогрессирующей миопии будет зависеть от комплексного подхода, включающего все вышеописанные методы контроля, в том числе улучшение экологической обстановки, медикаментозную терапию, оптическую коррекцию и хирургические методы лечения.

Первичная профилактика при миопии включает в себя деятельность, направленную на укрепление здоровья, в частности изменение образа жизни, правильное питание, ежедневные физические нагрузки, увеличение времени, проводимого на открытом воздухе в светлое

время суток, уменьшение экранного времени цифровых устройств и так далее.

Вторичная профилактика включает в себя анализ распространенности миопии в динамике у детей, формирование диспансерных групп на основе проведенных обследований. Лечебно-оздоровительная работа со школьниками, состоящими на диспансерном наблюдении, должна осуществляться по индивидуальным планам медико-социальной реабилитации. Для лечения аккомодационных нарушений и профилактики прогрессирования миопии наряду с аппаратными методиками у детей широко применяют медикаментозное лечение.

Актуально применение симпатомиметиков, которые оказывают прямое стимулирующее воздействие на радиальные волокна цилиарной мышцы, приводя к усилению мышцы Иванова и за счет этого по законам обратной связи — к ослаблению мышц Мюллера и Брюкке [9].

Из симпатомиметиков наиболее популярен препарат 2,5 % фенилэфрина гидрохлорида. В настоящее время 2,5 % фенилэфрина гидрохлорид выпускается отечественным производителем «Северная звезда» (Фенилэфрин-СЗ). Многочисленные исследования доказали его высокую клиническую эффективность в лечении ПИНА (привычно-избыточное напряжение аккомодации) и профилактики миопии у детей и лиц молодого возраста. Если же симптомы ПИНА развились на фоне уже имеющейся миопии, то пациенты получают фенилэфрина гидрохлорид 2,5 % в течение 1 месяца ежедневно. Длительное применение препарата не вызывало каких-либо системных или аллергических реакций у пациентов [10, 11].

Было изучено влияние фенилэфрина гидрохлорида 2,5 % на показатели аккомодации и динамику рефракции у пациентов с прогрессирующей миопией [12]. Авторы пришли к выводу, что, во-первых, включение инстилляции 2,5 % раствора фенилэфрина в комплекс лечения

миопии снижает темп ее прогрессирования и повышает запасы относительной аккомодации, во-вторых, его инстилляцией при проведении инфразвукового пневмомассажа повышают эффективность лечения и в-третьих, препарат изменяет вегетативный тонус цилиарной мышцы в сторону симпатикотонии, что проявляется в тенденции к снижению динамической рефракции и темного фокуса аккомодации.

Вопрос применения склеропластики при миопии различной степени дискутируется. Склеропластика включена в федеральные клинические рекомендации «Миопия» от 2019 года как хирургический способ замедления прогрессирования близорукости. Проведенный в 2019 году метаанализ [13] выявил эффективность данной методики для замедления прогрессирования миопии. При оценке замедления скорости прогрессирования миопии после склеропластики различия между опытной и контрольной группой составили в среднем

0,41 дптр и 0,17 мм в год. Анализ подгрупп в исследованиях показал высокую эффективность склеропластики при использовании, в том числе и одного транспланта. Имеются данные исследования 2019 года, в котором при использовании модифицированного широкого мнотранспланта скорость прогрессирования миопии составила 0,26 мм в год при 5-летнем наблюдении за пациентами [14].

При прогрессирующей миопии снижение прочностных свойств склеры связывают прежде всего с недостатком стабилизирующих перекрестных интра- и интермолекулярных связей в склеральной ткани (их количество снижено примерно на 15 % в области экватора и на 12 % — в заднем полюсе) [15].

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Маркова Е.Ю. — научное редактирование;
Исабеков Р.С. — сбор материала, статистическая обработка;
Венедиктова Л.В. — сбор материала, статистическая обработка.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Morgan I.G., Ohno-Matsui K., Saw S.M. Myopia. *Lancet*. 2012;379(9827):1739–1748. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60272-4
- Holden B., Mariotti S., Kocur I. The impact of myopia and high myopia: report of the Joint WHO–Brien Holden Vision Institute, Global Scientific Meeting on Myopia. 2015. ISBN 978-92-4-151119-3
- He M., Xiang F., Zeng Y. Effect of time spent outdoors at school on the development of myopia among children in China: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(11):1142–1148. DOI: 10.1001/jama.2015.10803
- Lingham G., Mackey D.A., Lucas R., Yazar S. How does spending time outdoors protect against myopia? a review. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(5):593–599. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314675
- Wen L., Cao Y., Cheng Q. Objectively measured near work, outdoor exposure and myopia in children. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(11):1542–1547. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-315258
- Pellegrini M., Bernabei F., Sciorcia V., Giannaccare G. May home confinement during the COVID-19 outbreak worsen the global burden of myopia? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(9):2069–2070. DOI: 10.1007/s00417-020-04728-2
- Navel V., Beze S., Duthel F. COVID-19, sweat, tears... and myopia? *Clin Exp Optom*. 2020;103(4):555. DOI: 10.1111/cxo.13086
- Маркова Е.Ю., Пронько Н.А., Аминулла Л.В., Венедиктова Л.В., Безмельницкая Л.Ю. К вопросу о школьной близорукости. [Markova E.Yu., Pronko N.A., Aminulla L.V., Venediktova L.V., Bezmelnitsyna L.Yu. On the question of school myopia. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2018;15(1):87–91 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-1-87-91
- Воронцова Т.Н. Результаты медикаментозной терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей и студентов. *Российский офтальмологический журнал*. 2016;9(2):18–21. [Vorontsova T.N. The results of drug therapy of habitually excessive stress of accommodation in children and students. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2016;9(2):18–21 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-18-21
- Маркова Е.Ю., Матвеев А.В., Ульшина Л.В., Венедиктова Л.В. Комплексный подход к терапии аккомодационных нарушений у детей. *Обзор. Офтальмология*. 2012;9(4):27–30. [Markova E.Yu., Matveev A.V., Ulshina L.V., Venediktova L.V. An integrated approach to the treatment of accommodative disorders in children. Overview. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2012;9(4):27–30 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2012-4-27-30
- Антипова Ю.Н., Каленич Л.А. Результаты использования 2,5 % раствора ирифрина при лечении близорукости у школьников. *Восток-Запад. Точка зрения*. 2014;1:206. [Antipova Yu.N., Kalenich L.A. The results of using a 2.5 % solution of irifrin in the treatment of myopia in schoolchildren. Point of view. *East-West = Tochka zreniya. Vostok — Zapad*. 2014;1:206 (In Russ.)].
- Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Филиппова О.В. Влияние 2,5 % ирифрина на показатели аккомодации и динамику рефракции у пациентов с прогрессирующей миопией. *Российский офтальмологический журнал*. 2010;3(2):30–33. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A., Filinova O.V. An impact of 2.5 % irifrin on the parameters of accommodation and dynamics of refraction in patients with progressive myopia. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2010;3(2):30–33 (In Russ.)].
- Chen C.-A., Lin P.-Y., Wu P.-C. Treatment effect of posterior scleral reinforcement on controlling myopia progression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020;15(5):e0233564. DOI: 10.1371/journal.pone.0233564
- Miao Z. Modified Posterior Scleral Reinforcement as a Treatment for High Myopia in Children and Its Therapeutic Effect. *BioMed Research International*, 2019. Volume 2019 Article ID 5185780 DOI: 10.1155/2019/5185780
- Iomdina E.N., Daragan V.A., Ilyina E.E. Certain biomechanical properties and crosslinking of the sclera shell of the eye in progressive myopia. *Proceedings of XIVth congress on biomechanics*. Paris: International Society of Biomechanics. 1993. P. 616–617.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Исабеков Руслан Сражудинович
врач-ординатор
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

Детская городская поликлиника № 12, филиал № 1
Венедиктова Любовь Владимировна
врач
ул. Елецкая, 35, корп. 1, Москва, 115583, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Markova Elena Yu.
MD, head of the microsurgery department and eye functional rehabilitation in children
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow 127486, Russian Federation

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Isabekov Ruslan S.
resident
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow 127486, Russian Federation

Children's Polyclinic № 12, Branch № 1
Venediktova Lyubov' V.
ophthalmologist
Eletskaia str., 35, bld. 1, Moscow, 115583, Russian Federation

Методологические принципы разработки опросника «качества жизни» у пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома

И.Г. Овечкин¹В.Е. Юдин²Е.И. Ковригина¹А.А. Будко²В.В. Матвиенко²

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 Медицинский институт непрерывного образования
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»
Волоколамское шоссе, 11, Москва, 125080, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):926–931

Цель. Научное обоснование и разработка методологических принципов опросника оценки «качества жизни» (КЖ) у пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома (КЗС). **Материалы и методы.** В рамках первого этапа исследования выполнено (по стандартной разработанной методике) индивидуальное собеседование со 100 пациентами зрительно-напряженного труда, по результатам которого был определен весь спектр жалоб, возникающих в процессе длительной работы с компьютером (всего 44 жалобы). В рамках второго этапа была разработана специальная анкета, в которой выявленные жалобы трансформировались в вопросы. В исследовании приняли участие 96 офтальмологов в возрасте от 32 до 62 лет, имеющих стаж профессиональной деятельности в среднем $17,3 \pm 1,4$ года. Задачей эксперта-офтальмолога было оценить актуальность каждого из вопросов с позиции степени влияния на КЖ пациента, а также «тяжести» жалобы с позиции частоты возникновения. **Результаты.** Разработка опросника основывалась на последовательном выполнении пяти этапов (разработка концептуальной основы, предварительной версии и подтверждение содержательной валидности; дополнительная модификация; разработка процедуры шкалирования; определение психометрических свойств). Полученные результаты позволили сформировать окончательную версию опросника (22 вопроса), которая (согласно анализу) соответствует требованиям содержательной и конструктивной валидности (специфичность, отражение вопросов и шкал значимости для пациента, результаты экспертной оценки врачами-офтальмологами психометрической шкалы ответов с разработкой весовых коэффициентов, требуемыми величинами коэффициентов корреляции (по Пирсону) между оценкой актуальности вопроса, касающегося баллов, и соответствия их выраженности симптомов, а также высоким уровнем согласованности по показателю Кронбаха- α). **Заключение.** Основным направлением совершенствования оценки КЖ пациента с КЗС является активное участие в разработке опросника врача-офтальмолога. Полученные нами результаты указывают на то, что проведение экспертной оценки обеспечивает математически подтвержденный выбор наиболее значимых (с позиции влияния на КЖ) субъективных проявлений, что (в совокупности с разработкой экспертных оценок каждого из возможных ответов пациента в баллах) обеспечивает требуемый уровень содержательной и конструктивной валидности опросника. Разработанный опросник может быть рекомендован для дальнейшей клинической апробации.

Ключевые слова: компьютерный зрительный синдром, «качество жизни», зрительно-напряженный труд, астенопия, опросники

Для цитирования: Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Ковригина Е.И., Будко А.А., Матвиенко В.В. Методологические принципы разработки опросника «качества жизни» у пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома. *Офтальмология*. 2021;18(4):926–931. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-926-931>

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

Конфликт интересов отсутствует



Methodological Principles for the Development of a Questionnaire “Quality of Life” in Patients with Computer Visual Syndrome

I.G. Ovechkin¹, V.E. Yudin², E.I. Kovrigina¹, A.A. Budko², V.V. Matvienko²

¹ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia

Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

² Medical Institute of Continuing Education of Moscow State University of Food Production
Volokolamskoe highway, 11, Moscow, 125080, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):926-931

Purpose: scientific substantiation and development of methodological principles of the “quality of life” (QOL) assessment questionnaire in patients with symptoms of computer visual syndrome (CVS). **Material and methods.** As part of the first stage of the study, an individual interview was carried out (according to the standard developed methodology) with 100 patients with visually strenuous labor, according to the results of which the entire spectrum of complaints arising during prolonged work with a computer was determined (44 complaints in total). As part of the second stage, a special questionnaire was developed, in which the identified complaints were transformed into questions. The study involved 96 ophthalmologists aged 32 to 62 years with an average of 17.3 ± 1.4 years. The task of an expert ophthalmologist was to assess the relevance each of the questions in terms of the influence degree on the patient's QOL, as well as the “severity” of the complaint in terms of occurrence frequency. **Results.** The development of the questionnaire was based on the sequential implementation of five stages (development of a conceptual framework; development of a preliminary version and confirmation of validity content; additional modification; scaling procedure development; psychometric properties determination). The results obtained made it possible to form the questionnaire (22 questions) the final version, which (according to the analysis) meets the requirements of meaningful and constructive validity (specificity, reflection of questions and scales of significance for the patient, the results of an expert assessment by ophthalmologists of the psychometric response scale) with the weight coefficients development, the required values correlation coefficients (according to Pearson) between the relevance assessment of the question from the points according to the symptom severity, as well as the high level of consistency according to the “Cronbach- α ” indicator. **Conclusion.** The main direction of the assessment QOL improving of a patient with GLC is active participation in the ophthalmologist's questionnaire development. Our results determine that the expert assessment provides a mathematically confirmed choice of the most significant (in terms on QoL impact) subjective manifestations, which (in conjunction with the development of each patient's possible responses expert assessments, in points) provides the required level of the questionnaire meaningful and constructive validity. The developed questionnaire can be recommended for further clinical testing.

Keywords: computer visual syndrome, “quality of life”, visually strenuous work, asthenopia, questionnaires

For citation: Ovechkin I.G., Yudin V.E., Kovrigina E.I., Budko A.A., Matvienko V.V. Methodological Principles for the Development of a Questionnaire “Quality of Life” in Patients with Computer Visual Syndrome. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):926-931. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-926-931>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Компьютерный зрительный синдром (КЗС) является одним из наиболее распространенных функциональных нарушений зрительной системы, возникающих в процессе длительной работы с электронными системами отображения информации. Диагностика данного состояния включает оценку клинических, функциональных (в первую очередь, аккомодационных) и субъективных показателей зрительной системы [1–5].

Современный этап развития офтальмологии характеризуется существенным повышением уровня практической значимости оценки «качества жизни» (КЖ) пациента, что связано с надежностью и достоверностью получаемых данных, а также наличием значимых корреляционных связей между КЖ и объективными клиническими показателями зрительной системы. К настоящему моменту опросники КЖ (общие или специальные) нашли достаточно широкое применение практически для всех актуальных видов глазной патологии [6–12].

Исходя из изложенного целью настоящей работы явилось научное обоснование и разработка методологических принципов опросника оценки КЖ у пациентов с явлениями КЗС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках первого этапа исследования было выполнено (по стандартной разработанной методике) индивидуальное собеседование со 100 пациентами зрительно-напряженного труда в возрасте 24–36 лет, профессиональная повседневная деятельность которых (не менее 2 лет) характеризовалась как зрительно-напряженный труд, связанный с использованием электронных систем отображения информации (не менее 4 часов в день). По результатам собеседования был определен весь спектр жалоб, возникающих в процессе длительной работы с компьютером (всего 44 жалобы), которые были классифицированы как «глазные», «зрительные», «соматические», «профессиональные» и «медико-психологические».

I.G. Ovechkin, V.E. Yudin, E.I. Kovrigina, A.A. Budko, V.V. Matvienko

Contact information: Ovechkin Igor G. doctoro@mail.ru

Methodological Principles for the Development of a Questionnaire “Quality of Life” in Patients...

В рамках второго этапа была разработана специальная анкета, в которой выявленные жалобы трансформировались в вопросы. В исследовании приняли участие 96 офтальмологов в возрасте от 32 до 62 лет (средний возраст $41,3 \pm 1,6$ года), имеющих стаж профессиональной деятельности в среднем $17,3 \pm 1,4$ года (в диапазоне от 6 до 37 лет). Задачей эксперта-офтальмолога было оценить актуальность каждого из вопросов с позиции степени влияния на КЖ пациента. При этом оценку выполняли по 10-балльной шкале, в соответствии с которой 0 баллов — вопрос не актуален; 10 баллов — вопрос очень актуален. Наряду с этим эксперт оценивал тяжесть жалобы с позиции частоты возникновения (постоянно; один-два раза в день; один-два раза в неделю; один-два раза в месяц; никогда) по 10-балльной шкале (в диапазоне от 10 баллов — возникновение симптома не определяет тяжесть заболевания, до 0 баллов — возникновение симптома определяет самую высокую тяжесть заболевания).

Методологические принципы разработки опросника КЖ у пациентов с явлениями КЗС основывались на базовых положениях, разработанных специалистами ведущего в Российской Федерации учреждения, занимающегося исследованием КЖ в медицинской практике («Международный центр исследования качества жизни», г. Санкт-Петербург) [13], а также с учетом изложенных далее оригинальных разработок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с базовыми положениями разработка опросника включала в себя следующие этапы:

1. Разработка концептуальной основы опросника.
2. Разработка предварительной версии опросника и подтверждение содержательной валидности.
3. Дополнительная модификация опросника.
4. Разработка процедуры шкалирования.
5. Определение психометрических свойств опросника.

В рамках *первого этапа* были определены целевая популяция и основные характеристики опросника (принцип оценки, метод сбора информации). В рамках *второго этапа* на основании интервьюирования пациентов с явлениями КЗС был определен полный список вопросов. Дальнейшие действия по традиционному алгоритму предусматривают коррекцию (сокращение, изменение, добавление) вопросов на основании оценки самим пациентом. С нашей точки зрения, такой подход применительно к целевым установкам настоящей работы требует совершенствования. По-видимому, только офтальмолог может с высокой достоверностью оценить жалобы пациента с позиции влияния на КЖ. В связи с этим нами был разработан оригинальный подход, связанный с проведением оценки полученных жалоб с позиции эксперта-офтальмолога. Полученные данные оценивались на основании следующего последовательного статистического анализа:

– оценка и ранжирование вопросов на основе результатов анкетирования экспертов-офтальмологов. При этом рассчитывались основные параметры

описательной статистики для всех 44 вопросов — арифметическая средняя (АС как «весовой» коэффициент вопроса) и стандартное отклонение (СО как показатель согласованности позиции анкетированных);

– первичная коррекция «весовых» коэффициентов (значимости вопроса) путем деления АС на СО;

– «выброс» незначимых вопросов. Для этих целей применялся метод Парето, достаточно широко апробированный для решения оптимизации медицинской задачи в мультикритериальном пространстве и направленный на выбор критериев (в нашем случае — вопросов) с наибольшим вкладом в общий вес [14, 15]. При этом использовался «классический» принцип Парето — 80% вопросов с максимальным вкладом в актуальность (по показателю АС/СО). В результате анализа было получено 29 (из 44) наиболее значимых вопросов.

В рамках *третьего этапа* (дополнительная модификация инструмента) была определена финальная версия вопросов с позиции клинического объединения схожих вопросов и оценки статистической валидности (допустимости) такого объединения. В основе математического анализа лежало вычисление (по показателю АС/СО) между сходными вопросами коэффициента корреляции Пирсона с последующей качественной оценкой полученных коэффициентов на основе шкалы Чеддока (показателя тесноты связи) [16]. Полученные данные показали, что в одном из 8 случаев объединение вопросов не представлялось возможным, в остальных случаях объединение позволило сформировать финальную версию оценки КЖ пациента при КЗС, включающую 22 вопроса.

Разработка процедуры шкалирования (*четвертый этап*) представляется чрезвычайно важной с позиции валидности получаемых данных. В этом направлении при разработке опросника мы основывались на следующих двух положениях. Первое связано с выбором психометрической шкалы оценки. Применяемые шкалы — Лайкерта с обычным использованием 5 градаций (например, «полностью не согласен», «не согласен», «затрудняюсь ответить», «согласен» и «полностью согласен») [17], или простое ранжирование ответов (по типу «да», «нет», «не знаю»), или стандартная визуально-аналоговая шкала с традиционной оценкой выраженности субъективных проявлений (от 1 до 10, или от 1 до 100 баллов, или в процентах) [18] не представляются, с нашей точки зрения, наиболее оптимальными применительно к разрабатываемому опроснику. Это связано с наличием «крайних» и цифровых (не описательных) ответов, а отсутствие интервальности между позициями шкалы существенно сужает выбор ответов пациентом. Анализируя применяемые шкалы с описательными ответами (например, «постоянно», «большую часть времени», «некоторое время», «незначительное время», «никогда» или «ощущаю постоянно», «возникает достаточно часто», «периодически возникает», «отсутствует»), необходимо отметить, что, по-нашему мнению, необходимо выполнять временное шкалирование в течение

месячного периода. Исходя из изложенного, ответы пациента в разрабатываемом опроснике представляются в виде: «постоянно»; «один-два раза в день»; «один-два раза в неделю»; «один-два раза в месяц»; «никогда».

Второе положение связано с количественной оценкой ответов. Проведенный анализ указывает на практически однонаправленный подход в этом направлении,

реализуемый в виде стандартной балльной шкалы (например, «никогда» — 1 балл, «редко» — 2 балла, «иногда» — 3 балла, «часто» — 4 балла, «всегда» — 5 баллов [19]). В то же время представляется достаточно очевидным, что одинаковый по временным параметрам (например, «один-два раза в день») ответ пациента на вопросы «Ощущаете ли Вы чувство дискомфорта в глазах?»

Таблица 1. Опросник для оценки качества жизни у пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома «НСЗ-22»

Table 1. Questionnaire for assessing the quality of life in patients with computer visual syndrome “CVS-22”

№ п/п	Вопрос анкеты / Question	Частота возникновения / Frequency of occurrence				
		Постоянно / Constantly	1-2 раза в день / 1-2 a day	1-2 раза в неделю / 1-2 a week	1-2 раза в месяц / 1-2 a month	Никогда / Never
1.	Возникает ли у Вас чувство «пелены», «затуманивания» зрения? / Do you have a feeling of «shroud», «blurring» of vision?					
2.	Отмечаете ли Вы трудности при перефокусировке с ближних предметов на дальние и (или) желание придвинуться или отодвинуться от экрана монитора? / Do you notice difficulties in refocusing from near objects to distant ones and (or) the desire to move closer or move away from the monitor screen?					
3.	Возникает ли у Вас чувство дискомфорта в глазах? (боль, жжение, чувство песка, инородного тела, рези)? / Do you feel discomfort in your eyes? (pain, burning, feeling of sand, foreign body, cramps)					
4.	Возникает ли у Вас «пелена» перед глазами? / Do you have a mist before your eyes?					
5.	Возникает ли у Вас чувство «усталости» зрения? / Do you have “tired” of sight?					
6.	Возникает ли у Вас покраснение глазных яблок? / Do you have eyeballs redness?					
7.	Испытываете ли Вы двоение изображения? / Are you experiencing ghosting?					
8.	Возникает ли у Вас чувство «тяжести» в глазах, на веках? / Do you have “heaviness” in the eyes, on the eyelids?					
9.	Возникают ли у Вас болевые ощущения в глазах, висках, в области глазниц? / Do you experience pain in the eyes, temples, orbital area?					
10.	Возникают ли у Вас болевые ощущения при движении глаз? / Do you have pain when your eyes move?					
11.	Отмечаете ли Вы желание моргать чаще и (или) с усилием? / Do you feel the urge to blink more often and / or with effort?					
12.	Ощущаете ли Вы напряжение мышц глаза? / Do you feel the tension in the eye muscles?					
13.	Отмечаете ли Вы изменение остроты зрения и (или) потерю четкости изображения на экране в течение рабочего дня? / Do you notice changes in visual acuity and / or loss of clarity on the screen during the working day?					
14.	Отмечаете ли Вы повышенную чувствительность к яркости на экране компьютера? / Do you notice an increased sensitivity to brightness on your computer screen?					
15.	Отмечаете ли Вы повышенное слезотечение? / Do you have increased lacrimation?					
16.	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?					
17.	Испытываете ли Вы желание остановить нагрузку, сделать перерыв в связи с потерей зрительной концентрации во время работы? / Do you feel like stopping the load, taking a break due to loss of visual concentration during work?					
18.	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?					
19.	Возникают ли у Вас опасения, что Ваше зрение может ухудшиться? / Do you have concerns that your vision may deteriorate?					
20.	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?					
21.	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”?					
22.	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?					

и «Возникают ли у Вас болевые ощущения в глазах, висках, в области глазниц?» существенно различается с позиции влияния данного симптома на КЖ пациента. В связи с этим каждый из возможных ответов был оценен экспертом-офтальмологом как «весовой» коэффициент (в баллах).

В рамках *пятого этапа* выполнялось определение психометрических свойств опросника, включающее завершение отработки содержания, формата, шкалирования, а также оценку валидности, то есть способности опросника достоверно измерять основную заложенную в нем характеристику. Проведенный анализ показал, что разработанный опросник в полном объеме соответствует следующим требованиям содержательной и конструктивной валидности [13]:

- специфичностью, определяемой особенностями выбранной популяции (пациенты с явлениями КЗС), для которой инструмент разрабатывается;

- вопросы, шкалы и общее содержание отражают значимость для пациента и важные с клинической точки зрения параметры;

- основными участниками процесса разработки опросника явились как пациенты, так и эксперты-офтальмологи;

- наличием основных, подтверждающих валидность, документов (индивидуальное собеседование с пациентом, анкеты экспертов-офтальмологов, с помощью которых было получено мнение об опроснике);

- результатами экспертной оценки врачами-офтальмологами психометрической шкалы ответов с разработкой «весовых» коэффициентов;

- требуемыми величинами коэффициентов корреляции (по Пирсону) между оценкой актуальности вопроса, касающейся баллов, и соответствия их выраженности симптомам;

- высоким уровнем согласованности по показателю «Кронбаха- α ». Данный показатель является одним из базовых при разработке опросника оценки КЖ [20] и представляет собой сравнение разброса каждого элемента с общим разбросом всей шкалы. Если есть разброс, следовательно, каждый отдельный вопрос направлен на исследование одного и того же общего основания. Проведенный анализ показал, что для финальной версии опросника показатель «Кронбаха- α » составил 0,85, что соответствует тому, что согласованность финального опросника можно оценить как «хорошую» ($>0,7$ — достаточная; $>0,8$ — хорошая; $>0,9$ — очень хорошая).

Разработанная анкета оценки КЖ у пациентов с явлениями КЗС, обозначенная нами как «КЗС-22», представлена в таблице 1 (весовые коэффициенты каждого

из возможных ответов не представлены в связи с патентованием методики).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ литературных данных указывает на наличие апробированных опросников оценки КЖ у пациентов с явлениями КЗС, предлагаемых как отечественными («Оценка выраженности астигматизма по «ЭСАР» [21], опросник «КЗС» [22]), так и зарубежными авторами (опросники «CVS-F3» [3], «OSDI» [19], «CVSS17» [20], «CVS-Q» [23]). Разработанные опросники основаны на жалобах пациента, в целом соответствуют общепринятым требованиям по валидности (в частности, по параметру «Кронбаха- α ») и отличаются по психометрическим шкалам и бальной оценке. В то же время, несмотря на достаточно широкий диапазон методов, полученные результаты не всегда удовлетворяют практикующего офтальмолога с позиции оценки степени тяжести нарушения зрения пациента (при однократном обследовании). Более высокая эффективность отмечается при оценке проведения лечебно-восстановительных мероприятий, в рамках которой выполняется несколько тестирований (например, до и после лечения). С нашей точки зрения, основным направлением совершенствования оценки КЖ является активное участие в разработке опросника врача-офтальмолога. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что проведение экспертной оценки обеспечивает математически подтвержденный выбор наиболее значимых (с позиции влияния на КЖ) субъективных проявлений. Это (в совокупности с разработкой экспертных оценок каждого из возможных ответов пациента в баллах) обеспечивает требуемый уровень содержательной и конструктивной валидности опросника. В заключение следует отметить, что окончательная оценка эффективности разработанного опросника будет основана на сравнительном анализе КЖ и результатов комплексного клинико-функционального обследования пациентов с явлениями КЗС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный опросник оценки КЖ пациента с явлениями КЗС обеспечивает требуемый уровень содержательной и конструктивной валидности, а также отличается от существующих аналогов применением экспертной оценки врачами-офтальмологами, обеспечивающей выбор наиболее значимых (с позиции влияния на КЖ) субъективных проявлений и выбор «весовых» коэффициентов каждого из возможных ответов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Овечкин И.Г. — научное редактирование;

Юдин В.Е. — научное редактирование;

Ковригина Е.И. — набор и анализ клинического материала;

Будко А.А. — научное редактирование;

Матвиенко В.В. — набор и анализ клинического материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кузьменко М.А. Компьютерный зрительный синдром и развитие профессиональной офтальмопатии операторов ПЭВМ. Медицина труда и промышленная экология. 2010;1:31–35. [Kuzmenko M.A. Computer visual syndrome and the development of professional ophthalmopathy of PC operators. Occupational

Medicine and Industrial Ecology = Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2010;1:31–35 (In Russ.).]

2. 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
3. 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
 4. 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 mediciny*. 2013;4:52–56 (In Russ.)].
 5. Porcar E., Pons A.M., Lorente A. Visual and Ocular Effects From the Use of Flat-Panel Displays. *Int J Ophthalmol*. 2016 Jun 18;9(6):881–885. DOI: 10.18240/ijo.2016.06.16
 6. Mirafabi A., Coleman A.L., Nilforushan N., Parsamanesh M., Nguyen A.H., Karimi N. Vision-related quality of life in patients with a history of congenital glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2020 Dec 21. DOI: 10.1177/1120672120977354
 7. Al-Dairi W., Al Saeed A., Sowaygh O. Impact of Quarantine During COVID-19 Pandemic on the Quality of Life of Patients with Allergic Conjunctivitis. *Cureus*. 2020 Dec 23;12(12):e12240. DOI: 10.7759/cureus.12240
 8. Azoulay-Sebban L., Zhao Z., Zenouda A., Lombardi M. Correlations Between Subjective Evaluation of Quality of Life, Visual Field Loss, and Performance in Simulated Activities of Daily Living in Glaucoma Patients. *J Glaucoma*. 2020 Oct;29(10):970–974. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001597
 9. Marino P.F., Rossi M., Campagna G., Capobianco D., Costagliola C. Effects of Citicoline, Homotaurine, and Vitamin E on Contrast Sensitivity and Visual-Related Quality of Life in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma: A Preliminary Study. *Molecules*. 2020 Nov 29;25(23):5614. DOI: 10.3390/molecules25235614
 10. Исакова И.А., Джаши Б.Г., Аксенов В.П. Гендерный признак в удовлетворенности пациентов результатами хирургического лечения катаракты с имплантацией мультифокальной ИОЛ. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011;14(133):156–157. [Isakova I.A., Dzhasbi B.G., Aksenov V.P. Gender sign in patient satisfaction with the results of surgical treatment of cataracts with multifocal IOL implantation. *Annals of Orenburg State University = Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011;14(133):156–157 (In Russ.)].
 11. Kandel H., Watson S.L. Quality-of-life researchers in ocular allergy may benefit from the newer methods. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):595–596. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.067
 12. Artesani M.C., Esposito M., Sacchetti M., Sansone A., Romano A. Health-related quality of life in children at the diagnosis of Vernal Keratoconjunctivitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021 Aug;32(6):1271–1277pr 20. DOI: 10.1111/pai.13520
 13. 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. Ionova 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 mezhnatsional'nogo centra issledovaniya kachestva zhizni*. 2010;15–16:6–11 (In Russ.)].
 14. Пшеничная Н.Ю. Клинико-экономический скрининг терапии рожи с применением модели Маркова и метода выбора оптимальной стратегии Парето. *Известия Вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Приложение*. 2005;6:81–84. [Pshenichnaya N.Yu. Clinical and economic screening of erysipelas therapy using the Markov model and the method for choosing the optimal Pareto strategy. *Science journal bulletin of higher education institutes north caucasus region Natural sciences. North Caucasian region. Natural Sciences. Application = Izvestiya Vuzov. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki. Prilozhenie*. 2005;6:81–84 (In Russ.)].
 15. Kamal-Sayed H., Ma J., Tseung H., Abdel-Rehim A., Herman M.G., Beltran C.J. Adaptive method for multicriteria optimization of intensity-modulated proton therapy. *Med Phys*. 2018 Dec;45(12):5643–5652. DOI: 10.1002/mp.13239
 16. Krivoshapkin A.L., Sergeev G.S., Gaytan A.S., Kalneus L.E. Automated volumetric analysis of postoperative magnetic resonance imaging predicts survival in patients with glioblastoma. *World Neurosurg*. 2019 Jun;126:e1510–e1517. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.03.142
 17. Jebb A.T., Ng V., Tay L. A review of key likert scale development advances: 1995–2019. *Front Psychol*. 2021 May 4;12:637547. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.637547
 18. Lee J.H., Han K., Kim T.H., Kim A.R., Kwon O. Acupuncture for dry eye syndrome after refractive surgery: A randomized controlled pilot trial. *Integr Med Res*. 2021 Mar;10(1):100456. DOI: 10.1016/j.imr.2020.100456
 19. Schiffman R.M., Christianson M.D., Jacobsen D., Hirsch J.D., Reis B.L. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000 May;118(5):615–621. DOI: 10.1001/archophth.118.5.615
 20. 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
 21. 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 oftalmologicheskii zhurnal*. 2016;4:69–73 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-69-73
 22. 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.)].
 23. Segui M., Cabrero-García J., Crespo A., Verdú J., Ronda E. A reliable and valid questionnaire was developed to measure computer vision syndrome at the workplace. *J Clin Epidemiol*. 2015 Jun;68(6):662–673. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2015.01.015

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
<https://orcid.org/0000-0003-3996-1012>

Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»
Юдин Владимир Егорович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицинской помощи
Волоколамское шоссе, 11, Москва, 125080, Российская Федерация
SPIN-код: 8598-470311

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Ковригина Екатерина Игоревна
соискатель кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»
Будко Андрей Андреевич
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицинской помощи
Волоколамское шоссе, 11, Москва, 125080, Российская Федерация
SPIN-код: 1794-5567

Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»
Матвиенко Виктор Викторович
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицинской помощи
Волоколамское шоссе, 11, Москва, 125080, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2288-1358>

ABOUT THE AUTHORS

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Ovechkin Igor G.
MD, Professor of the ophthalmology department
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3996-1012>

Medical Institute of Continuing Education of Moscow State University of Food Production
Yudin Vladimir E.
MD, Professor, head of the medical rehabilitation and physical methods of treatment department with courses of osteopathy and palliative care
Volokolamskoe highway, 11, Moscow, 125080, Russian Federation

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Kovrigina Ekaterina I.
applicant
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

Medical Institute of Continuing Education of Moscow State University of Food Production
Budko Andrey A.
MD, Associate Professor, Professor of the medical rehabilitation and physical methods of treatment department with courses of osteopathy and palliative care
Volokolamskoe highway, 11, Moscow, 125080, Russian Federation

Medical Institute of Continuing Education of Moscow State University of Food Production
Matvienko Viktor V.
MD, Associate Professor, Professor of the medical rehabilitation and physical methods of treatment department with courses of osteopathy and palliative care
Volokolamskoe highway, 11, Moscow, 125080, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2288-1358>

Новые возможности антибактериальной терапии блефароконъюнктивита у детей



Е.Л. Ефимова



В.В. Бржеский

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):932–937

Проблема медикаментозной терапии бактериальной инфекции глаз у детей остается актуальной на протяжении уже многих лет. Наибольший интерес офтальмологов в последние годы связан с использованием в терапии воспалительных заболеваний глаз бактериальной этиологии фторхинолонов. При этом появившиеся в последние годы новые глазные лекарственные формы фторхинолонов закономерно требуют дополнительных исследований их эффективности. **Цель исследования:** изучение клинической эффективности антибактериального препарата Офтоципро (0,3 %-ципрофлоксацин в глазной мази) в лечении хронического блефароконъюнктивита у детей. **Пациенты и методы.** Обследованы 38 детей в возрасте от 3 до 18 лет (средний возраст $10,3 \pm 2,7$ года) с клиническими проявлениями блефароконъюнктивита. Все пациенты были разделены на 2 равные по численности группы: 18 детей (36 глаз) с бактериальным блефароконъюнктивитом и 20 (40 глаз) — с блефароконъюнктивитом хламидийного генеза. Диагноз верифицирован на основании клинической картины блефароконъюнктивита и данных лабораторных исследований: обнаружения патогенной микрофлоры в конъюнктивальной полости пациентов первой группы и антигена хламидий в эпителиальных клетках сосочка с конъюнктивы методом иммуногистохимического анализа. **Результаты.** При анализе данных, полученных в I группе наблюдения, установлена достоверная динамика контролируемых клинических и лабораторных показателей. На фоне применения препарата Офтоципро — мазь глазная 0,3 % отмечена достоверная положительная динамика всех контролируемых параметров клинического течения хронического блефароконъюнктивита бактериальной этиологии. У всех детей с хроническим блефароконъюнктивитом хламидийной этиологии на фоне лечения препаратом Офтоципро — мазь глазная 0,3 % отмечена устойчивая тенденция к купированию оцениваемых клинических признаков заболевания. По результатам лабораторных исследований установлено, что на 28-й день лечения препаратом Офтоципро — мазь глазная 0,3 % хламидии в клетках эпителия конъюнктивы повторно были обнаружены у 4 из 20 пациентов (20 %). **Заключение.** Высокая эффективность препарата Офтоципро — мазь глазная 0,3 % в сочетании с отсутствием выраженных побочных эффектов позволяют рекомендовать этот препарат для более широкого практического применения.

Ключевые слова: фторхинолоны, ципрофлоксацин, блефарит, блефароконъюнктивит, офтоципро, дети

Для цитирования: Ефимова Е.Л., Бржеский В.В. Новые возможности антибактериальной терапии блефароконъюнктивита у детей. *Офтальмология.* 2021;18(4):932–937. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-932-937>

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

Конфликт интересов отсутствует

New Possibilities of Antibiotic Therapy for Blepharconjunctivitis in Children

E.L. Efimova, V.V. Brzheskiy

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
Litovskaya str., 2, Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation



ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):932-937**

The problem of drug therapy for bacterial eye infections in children has remained relevant for many years. The greatest interest of ophthalmologists in recent years is associated with the use of fluoroquinolones in the treatment of inflammatory eye diseases of the bacterial etiology. At the same time, new ophthalmic dosage forms of fluoroquinolones that have appeared in recent years naturally require additional research on their effectiveness. **Objective:** to study the clinical efficacy of the antibacterial drug Oftocypro (0.3 % ciprofloxacin in ophthalmic ointment) in the treatment of chronic blepharoconjunctivitis in children. **Materials.** The study involved 38 children aged 3 to 18 years (mean age 10.3 ± 2.7 years) with clinical manifestations of blepharoconjunctivitis. All patients were divided into 2 groups of equal size: 18 children (36 eyes) — with bacterial blepharoconjunctivitis and 20 (40) — with chlamydial blepharoconjunctivitis. The diagnosis was verified based on the clinical picture of blepharoconjunctivitis and laboratory data: detection of pathogenic microflora in the conjunctival cavity of patients of the first group and chlamydia antigen — in epithelial cells in scraping material from the conjunctiva by immunohistochemical analysis. **Results.** The analysis of the data obtained during the examination and treatment of children with blepharoconjunctivitis of bacterial etiology (group I), a reliable dynamics of controlled clinical and laboratory parameters was established. There was a significant positive dynamics of all controlled parameters of the clinical course of chronic bacterial blepharoconjunctivitis against the background of the drug Oftocypro ophthalmic ointment 0.3 % use. All children with chronic chlamydial blepharoconjunctivitis with the background of treatment with Oftocypro, ophthalmic ointment 0.3 %, showed a steady tendency towards relief of the estimated clinical signs of the disease. According to the results of laboratory studies, it was found that on the 28th day of treatment with Oftocypro chlamydia in the cells of the epithelium of the conjunctiva was re-detected in 4 out of 20 patients (20 %). **Conclusion.** The high efficacy of the drug Oftocypro ophthalmic ointment 0.3 %, in combination with the absence of pronounced side effects, makes it possible to recommend this drug for wider practical use.

Keywords: fluoroquinolone, ciprofloxacin, blepharitis, blepharoconjunctivitis, children, oftocypro

For citation: Efimova E.L., Brzheshkiy V.V. New Possibilities of Antibiotic Therapy for Blepharoconjunctivitis in Children. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):932-937. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-932-937>

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема лекарственной терапии воспалительных заболеваний глаз бактериальной природы у детей остается актуальной на протяжении уже многих лет [1–3]. При этом заболевания глаз указанной этиологии закономерно развиваются практически в любом возрасте и являются достаточно значимыми, практически уже с момента рождения ребенка [4–7].

С бактериальной этиологией связаны такие распространенные у детей заболевания, как кератит, конъюнктивит, блефарит, дакриоцистит и др. Не меньшую актуальность представляют и инфекционные осложнения внутриглазных оперативных вмешательств, обусловленные наличием микрофлоры в конъюнктивальной полости даже у здоровых детей [1, 3, 5, 8, 9].

Основным средством лечения пациентов с рассматриваемой патологией служит назначение антибактериальных препаратов в различных лекарственных формах и с различными способами «доставки» к очагу поражения: инстилляций глазных капель, закладывание мазей, периокулярные инъекции и др. [1–3, 10, 11].

При этом наибольший интерес офтальмологов в последние годы связан с использованием в указанных целях фторхинолонов. Как известно, фторхинолоны обладают многими качествами идеального антимикробного препарата: активность против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, быстрое начало и эффективность действия, а также хорошая переносимость [1, 12, 13].

Среди рассматриваемых препаратов одним из первых клиническое применение получил ципрофлоксацин, обладающий широким спектром активности против большинства грамположительных и грамотрицательных

возбудителей глазных инфекций, в том числе против хламидий. Известно, что ципрофлоксацин нарушает транскрипцию и репликацию микробной ДНК, оказывая бактерицидное действие. При этом ципрофлоксацин действует как на размножающиеся микроорганизмы, так и на находящиеся в стадии покоя [12, 13].

Закономерно, что появившиеся в последние годы новые глазные лекарственные формы фторхинолонов требуют исследований их эффективности при лечении воспалительных заболеваний глаз бактериальной этиологии, в том числе и у детей [1, 3, 4, 6]. Одну из таких форм представил разработанный АО «Татхимфармпрепараты» препарат Офтоципро — мазь глазная 0,3 %, разрешенный к применению у детей с двухлетнего возраста. Уже получены убедительные данные об эффективности этого препарата в лечении воспалительных заболеваний роговицы и вспомогательных органов глаза у детей [14–16]. Эти обстоятельства позволяют расширить диапазон проводимых исследований, продолжив их в других географических регионах страны.

Комплексному изучению эффективности глазной мази с ципрофлоксацином Офтоципро — мазь глазная 0,3 % («Татхимфармпрепараты») в лечении пациентов детского возраста с инфекционным блефароконъюнктивитом и посвящено данное исследование.

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности антибактериального препарата Офтоципро (0,3 %-ципрофлоксацин в глазной мази) в лечении хронического блефароконъюнктивита у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 38 детей в возрасте от 3 до 18 лет (средний возраст $10,3 \pm 2,7$ года) с клиническими проявлениями блефароконъюнктивита.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных детей**Table 1.** General characteristics of the examined children

Этиология блефароконъюнктивита / Etiology of blepharconjunctivitis	Обозначение группы / Group	Число / Number	
		больных / patients	глаз / eyes
Бактериальная / Bacterial	I	18	36
Хламидийная / Chlamydial	II	20	40

В зависимости от этиологии блефароконъюнктивита все пациенты были разделены на две равные по численности группы: 18 детей (36 глаз) — с бактериальным блефароконъюнктивитом и еще 20 (40 глаз) — с блефароконъюнктивитом хламидийного генеза. Диагноз верифицирован на основании клинической картины блефароконъюнктивита и данных лабораторных исследований [17]: обнаружения патогенной микрофлоры методом иммуногистохимического анализа (ИГХ) в конъюнктивальной полости пациентов первой группы и антигена хламидий в эпителиальных клетках соскоба с конъюнктивы, независимо от наличия сопутствующей микрофлоры, у детей из второй группы исследования. Дети с отсутствием антигена хламидий в эпителии конъюнктивы и стерильным посевом содержимого конъюнктивальной полости в исследование включены не были.

Все дети получали местную антибактериальную терапию 0,3 % ципрофлоксацином в виде глазной мази (Офтоципро — мазь глазная 0,3 %, «Татхимфарм-препараты», Россия). Исследуемый препарат закладывали за веки, нанося полоску мази (длиной около 1–1,5 см) в конъюнктивальную полость 4 раза в день в течение 7 дней.

Второй группе пациентов с блефароконъюнктивитом хламидийной этиологии закладывали Офтоципро — мазь глазная 0,3 % 4 раза в день в течение 7 дней, с 8-го

по 14-й день — 3 раза в день, с 15-го по 21-й день — 2 раза в день (табл. 1).

Оценка клинической эффективности проводимого лечения (в объеме биомикроскопии) была осуществлена на 3, 7 и 10-е сутки исследования у пациентов I группы и на 7, 14, 21 и 28-е сутки у пациентов II группы.

Лабораторное исследование (оценка чувствительности штаммов выявленной микрофлоры из конъюнктивальной полости к антибиотикам методом диффузии в агар, а также исследование антигена хламидий в эпителиальных клетках конъюнктивы в материале их соскоба методом иммуногистохимического анализа) [17] было выполнено у каждого ребенка дважды: до начала исследования и после завершения терапевтических мероприятий.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе данных, полученных при обследовании и лечении детей с блефароконъюнктивитом бактериальной этиологии (I группа), установлена достоверная позитивная динамика контролируемых нами клинических и лабораторных показателей.

В частности, по результатам первичного обследования 30 таких больных (18 из которых и составили первую группу обследованных), в содержимом конъюнктивальной полости обнаружен достаточно обширный спектр потенциальных возбудителей инфекционных заболеваний век и конъюнктивы (рис. 1).

Как следует из рисунка, у большинства таких детей были обнаружены *Staphylococcus epidermidis* (14 детей, 46,7 %), *Staphylococcus aureus* (4, 13,3 %), *Staphylococcus hominis* (3, 10,0 %) и *Streptococcus pneumoniae* (3, 10,0 %). Одновременное присутствие сразу двух и/или более микроорганизмов отмечено у 11 (36,7 %) детей с бактериальным блефароконъюнктивитом. Прочие (и довольно многочисленные) микроорганизмы найдены в конъюнктивальной полости обследованных первой группы лишь в единичных наблюдениях.

При исследовании чувствительности выявленной микрофлоры к ципрофлоксацину установлено отсутствие резистентности к этому фторхинолону большинства выделенных микроорганизмов (табл. 2).

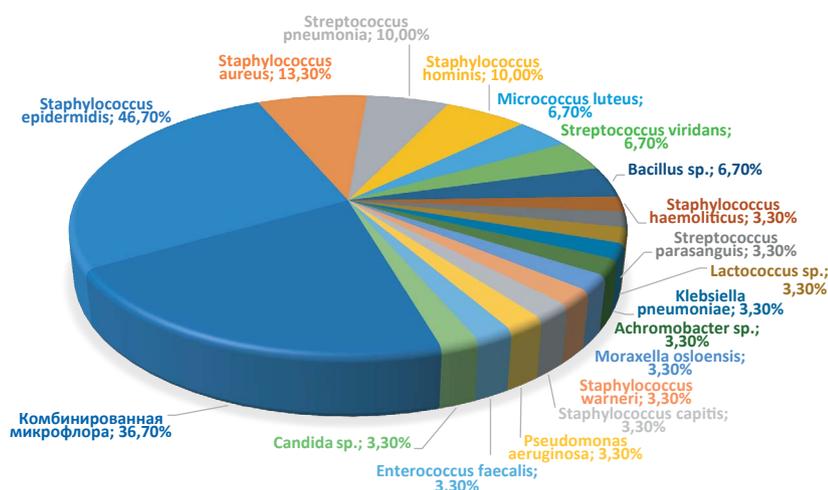


Рис. 1. Структура микробиоты, обнаруженной в конъюнктивальной полости у детей с бактериальным блефароконъюнктивитом

Fig. 1. The structure of the microbiota found in the conjunctival cavity in children with bacterial blepharconjunctivitis

При этом лишь *Candida sp.* и *Bacillus sp.* (последняя — в одном из двух случаев) оказались не чувствительными к исследуемому антибактериальному препарату.

На фоне проводимой антибактериальной терапии отмечена устойчивая тенденция к купированию клинических признаков блефароконъюнктивита бактериальной этиологии уже с первых дней лечения (табл. 3).

Как видно из приведенных в таблице данных, на фоне применения препарата Офтоципро — мазь глазная 0,3 % отмечена достоверная положительная динамика всех контролируемых параметров клинического течения хронического блефароконъюнктивита бактериальной этиологии. При этом в отношении отека и гиперемии свободного края века, а также выраженности дисфункции мейбомиевых желез статистически значимые отличия от исходных значений отмечены к 7-му дню лечения, а в отношении остальных показателей — к 10-му.

В таблице 4 представлены сведения о динамике эрадикации микроорганизмов из конъюнктивальной полости тех же детей I группы на фоне проводимой терапии.

Результаты лабораторных исследований свидетельствуют об эффективности местной антибактериальной терапии препаратом Офтоципро — мазь глазная 0,3 %: лишь единичные микроорганизмы были обнаружены на 10-й день лечения.

В целом динамика исчезновения микрофлоры из конъюнктивальной полости детей с хроническим блефароконъюнктивитом соответствует аналогичной тенденции, отмеченной в отношении клинических симптомов заболевания (табл. 3).

Результаты лечения детей с хроническим блефароконъюнктивитом хламидийной этиологии представлены в таблице 5.

Как видно из данных, представленных в таблице, у всех детей с хроническим блефароконъюнктивитом хламидийной этиологии на фоне лечения препаратом Офтоципро — мазь глазная 0,3 % отмечена устойчивая тенденция к купированию оцениваемых клинических признаков заболевания. При этом выраженность большинства таких признаков (за исключением появления

Таблица 2. Чувствительность микрофлоры, обнаруженной у детей с бактериальным блефароконъюнктивитом, к ципрофлоксацину (*in vitro*)

Table 2. Sensitivity of microflora found in children with bacterial blepharokeratitis to ciprofloxacin (*in vitro*)

Возбудитель / Causative agent	Чувствительность / Sensitivity	
	n	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	85,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	75,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	100,0
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	66,7
<i>Micrococcus luteus</i>	2	100,0
<i>Streptococcus viridans</i>	2	100,0
<i>Bacillus sp.</i>	1	50,0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	100,0
<i>Streptococcus parasanguis</i>	1	100,0
<i>Lactococcus sp.</i>	1	100,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	100,0
<i>Achromobacter sp.</i>	1	100,0
<i>Moraxella osloensis</i>	1	100,0
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	100,0
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	100,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	100,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	100,0

на ресницах корочек) к 10-му дню терапии статистически достоверно отличалась от исходных значений и продолжала снижаться, достигая минимальных значений к 28-му дню лечения.

По результатам лабораторных исследований установлено, что на 28-й день лечения препаратом Офтоципро — мазь глазная 0,3 % хламидии в клетках эпителия конъюнктивы повторно были обнаружены у 4 из 20 пациентов (20 %).

При этом динамика такой эрадикации протекала пропорционально уменьшению выраженности клинических симптомов блефароконъюнктивита у тех же детей.

Таблица 3. Динамика клинических симптомов у детей с блефароконъюнктивитом бактериальной этиологии на фоне местного лечения ципрофлоксацином ($M \pm m$)

Table 3. Dynamics of clinical symptoms in children with bacterial blepharokeratitis during local treatment with ciprofloxacin ($M \pm m$)

Оцениваемый симптом* / Symptom evaluate *	Число глаз / Number of eyes	Этапы наблюдения / Observation stages			
		исх. данные / initial data	3 сут. / 3 rd day	7 сут. / 7 th day	10 сут. / 10 th day
Отек свободного края века / Swelling of the free edge of the eyelid	36	2,4 ± 0,3	1,5 ± 0,2	1,2 ± 0,2**	1,2 ± 0,1**
Гиперемия свободного края века / Hyperemia of the free edge of the eyelid	30	1,6 ± 0,2	1,1 ± 0,1	0,7 ± 0,1**	0,4 ± 0,1**
Наличие корочек и чешуек на ресницах / The presence of crusts and flakes on the eyelashes	36	2,2 ± 0,3	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2	1,8 ± 0,2**
Гиперемия конъюнктивы / Conjunctival hyperemia	36	2,6 ± 0,3	2,3 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,2 ± 0,2**
Дисфункция мейбомиевых желез / Dysfunction of the meibomian glands	25	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,9 ± 0,1**	0,3 ± 0,1**

Примечание: * — определяли по пятибалльной шкале (0 — нет симптомов, 4 — максимально выраженные симптомы, с индивидуальным ранжированием каждой категории в соответствии с оцениваемым симптомом). ** — различия по сравнению с исходными величинами статистически значимы ($p < 0,05–0,001$).

Note: * — determined on a five-point scale (0 — no symptoms, 4 — most severe symptoms, with individual ranking of each category in accordance with the evaluated symptom).

** — differences from baseline are significant ($p < 0.05–0.001$).

Таблица 4. Динамика эрадикации микрофлоры конъюнктивальной полости у детей с хроническим блефароконъюнктивитом на фоне местного лечения ципрофлоксацином ($M \pm m$)

Table 4. Dynamics of eradication of the microflora of the conjunctival cavity in children with chronic blepharoconjunctivitis during local treatment with ciprofloxacin ($M \pm m$)

Возбудитель / Causative agent	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	1 (12,5 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0
<i>Streptococcus pneumonia</i>	2	0
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	0
<i>Micrococcus luteus</i>	2	1 (50 %)
<i>Streptococcus viridans</i>	1	0
<i>Streptococcus parasanguis</i>	1	0
<i>Lactococcus sp.</i>	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0
<i>Moraxella osloensis</i>	1	0
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	1 (100 %)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0
<i>Candida sp.</i>	1	0
Комбинированная микрофлора / Combined (mixt) microflora	5	0

ОБСУЖДЕНИЕ

Результативность терапии детей с воспалительными заболеваниями век и конъюнктивы бактериальной и хламидийной этиологии с применением глазной мази с ципрофлоксацином соответствует аналогичным данным, полученным при лечении взрослых пациентов с помощью различных глазных лекарственных форм ципрофлоксацина [6, 12–14]. Аналогичные сведения также получены и при оценке переносимости препарата.

Таблица 5. Динамика клинических симптомов у детей с блефароконъюнктивитом хламидийной этиологии на фоне местного лечения ципрофлоксацином ($M \pm m$)

Table 5. Dynamics of clinical symptoms in children with chlamydial blepharoconjunctivitis during local treatment with ciprofloxacin ($M \pm m$)

Оцениваемый симптом* / Symptom evaluate *	Число глаз / Number of eyes	Этапы наблюдения / Observation stages				
		исх. данные / initial data	7 сут. / 7 th day	14 сут. / 14 th day	исх. данные / initial data	28 сут. / 28 th day
Отек свободного края века / Swelling of the free edge of the eyelid	19	1,9 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,2 ± 0,2**	1,2 ± 0,1**	1,1 ± 0,1**
Гиперемия свободного края века / Hyperemia of the free edge of the eyelid	14	1,4 ± 0,2	1,1 ± 0,1	0,7 ± 0,1**	0,4 ± 0,1**	0,4 ± 0,1**
Наличие корочек и чешуек на ресницах / The presence of crusts and flakes on the eyelashes	19	2,3 ± 0,3	2,1 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,3 ± 0,2**	1,1 ± 0,1**
Гиперемия конъюнктивы / Conjunctival hyperemia	40	1,4 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,9 ± 0,1**	0,3 ± 0,1**	0,3 ± 0,1**
Дисфункция мейбомиевых желез / Dysfunction of the meibomian glands	36	1,6 ± 0,2	1,4 ± 0,1	0,8 ± 0,1**	0,4 ± 0,1**	0,4 ± 0,1**

Примечание: * — определяли по пятибалльной шкале (0 — нет симптомов, 4 — максимально выраженные симптомы, с индивидуальным ранжированием каждой категории в соответствии с оцениваемым симптомом). ** — различия по сравнению с исходными величинами статистически значимы ($p < 0,05-0,001$).

Note: * — determined on a five-point scale (0 — no symptoms, 4 — most severe symptoms, with individual ranking of each category in accordance with the evaluated symptom).

** — differences from baseline are significant ($p < 0,05-0,001$).



Рис. 2. Сравнительный анализ клинической эффективности препарата Офтоципро — мазь глазная 0,3 % у детей с блефароконъюнктивитом различной этиологии

Fig. 2. Comparative analysis of the clinical efficacy of the drug Ophthocypro eye ointment 0.3 % in children with blepharoconjunctivitis of various etiologies

Суммировав полученные данные, мы оценили сравнительную эффективность лечения блефароконъюнктивита у детей в зависимости от этиологии воспалительного процесса.

На рисунке 2 графически представлена динамика купирования всей совокупности клинических проявлений блефароконъюнктивита различной этиологии в обеих группах обследованных детей.

Анализ графиков свидетельствует, что эффективность препарата Офтоципро — мазь глазная 0,3 % оказалась практически одинаковой у детей как с бактериальным, так и с хламидийным блефароконъюнктивитом.

В ходе исследований на фоне систематического применения мази с 0,3 % ципрофлоксацином нами не обнаружено выраженного раздражающего действия препарата.

Вместе с тем следует отметить слабовыраженные явления точечной кератопатии, которые определены лишь на 11 из 76 глаз (14,5 %) детей с блефароконъюнктивитом, получавших длительную терапию исследуемым препаратом. В дальнейшем эти явления самостоятельно купировались после завершения лечения исследуемым препаратом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат 0,3 % ципрофлоксацин — Офтоципро — мазь глазная 0,3 % оказался эффективным в лечении детей с блефароконъюнктивитом бактериальной и хламидийной этиологии.

Изученный препарат продемонстрировал одинаково высокую эффективность в отношении блефароконъюнктивита как бактериального, так и хламидийного генеза.

Высокая эффективность препарата Офтоципро — мазь глазная 0,3 % в сочетании с отсутствием выраженных побочных эффектов позволяет рекомендовать этот препарат для более широкого практического применения в детской офтальмологической практике.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Бржеский В.В. — концепция и дизайн исследования; написание текста; Ефимова Е.Л. — сбор и обработка материала; статистическая обработка, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зайцева М.В., Бржеский В.В., Малышева М.О. Возможности инстилляций раствора моксифлоксацина 0,5 % в периоперационной подготовке у детей. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2018;13(1):14–20. [Zaitseva M.V., Brzhesky V.V., Malysheva M.O. The possibility of instillation of a solution of moxifloxacin 0.5 % in the perioperative preparation in children. *Russian Pediatric Ophthalmology = Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2018;13(1):14–20 (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1993-1859-2018-13-1-14-20
2. Andersson J., Hofsl M., Gade U.L. Use of topical ocular antibiotics in young children: a Scandinavian drug utilization study. *Acta Ophthalmologica*. 2018;96(8):789–794. DOI: 10.1111/aos.13813
3. Воронцова Т.Н., Михайлова М.В., Бржеский В.В. Чувствительность и резистентность к антибактериальным препаратам микрофлоры конъюнктивальной полости у детей. *Офтальмология*. 2012;9(1):83–91. [Vorontsova T.N., Mikhaylova M.V., Brzhesky V.V. The sensitivity and resistance of microflora to antibacterial drugs of the conjunctival cavity in children. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2012;9(1):83–91 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2012-1-83-91
4. Неонатальный конъюнктивит (офтальмия новорожденных, конъюнктивит новорожденных). Неонатальная офтальмология: Рук-во для врачей. Под ред. В.В. Бржеского, Д.О. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. С. 115–127. [Neonatal conjunctivitis (neonatal ophthalmia, neonatal conjunctivitis). Neonatal Ophthalmology: A Manual for Physicians. Ed. V.V. Brzheskiy, D.O. Ivanov. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. P. 115–127 (In Russ.)].
5. Hua N., Ma W.J., Wang J.T. Normal conjunctival flora in healthy infants aged from 1 to 4 months. *Chin. J. Ophthalmol.* 2010;46:537–541.
6. McCulley J.P. Blepharconjunctivitis. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1984;24(2):65–77. DOI: 10.1097/00004397-198424020-00009
7. Sankaridurg P.R., Markaulli M., De la Jara P.L. Lid and conjunctival microbiota during contact lens wear in children. *Optom. Vis. Sci.* 2009;86(4):312–317. DOI: 10.1097/oxp.0b013e318199d20c
8. Околов И.Н., Гурченко П.А., Вохмяков А.В. Нормальная микрофлора конъюнктивы у офтальмохирургических пациентов. *Офтальмологические ведомости*. 2008;1(3):18–21. [Okolov I.N., Gurchenok P.A., Vokhmyakov A.V. Normal conjunctival microflora in ophthalmic surgical patients. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie ведомosti* 2008;1(3):18–21 (In Russ.)].
9. Suto C., Marinaga M., Yagi T. Conjunctival sac bacterial flora isolated prior cataract surgery. *Infect. Drug. Resist.* 2012;5:37–41. DOI: 10.2147/IDR.S27937
10. Куроедов А.В., Бржеский В.В., Криницына Е.А. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 1). *Российский офтальмологический журнал*. 2019;12(2):83–95. [Kuroyevov A.V., Brzhesky V.V., Krinitsyna E.A. Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (part 1). *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2019;12(2):83–95 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95
11. Куроедов А.В., Бржеский В.В., Нагорнова З.М. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 2). *Российский офтальмологический журнал*. 2019;12(4):83–91. [Kuroyevov A.V., Brzhesky V.V., Nagornova Z.M. Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (Part 2). *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2019;12(4):83–91. (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-83-91
12. Пирогов Ю.И., Ткаченко Н.В., Марусов И.В. Антибактериальные препараты. Офтальмология. Фармакология без ошибок. 2-е изд., перераб. и доп. Рук-во для врачей. Под ред. Ю.С. Астахова и В.П. Николаенко. М.: Е-нот, 2021. С. 31–72. [Pirogov Yu.I., Tkachenko N.V., Marusov I.V. Antibacterial drugs. *Ophthalmology. Pharmacology without errors*. Second edition, revised and enlarged. A guide for doctors. Ed. Yu.S. Astakhov, V.P. Nikolaenko. Moscow: E-noto, 2021. P. 31–72 (In Russ.)].
13. Поляк М.С., Околов И.Н., Пирогов Ю.И. Антибиотики в офтальмологии. СПб.: Нестор-История, 2015. 352 с. [Polyak M.S., Okolov I.N., Pirogov Yu.I. Antibiotics in ophthalmology. Saint-Petersburg: Nestor-history, 2015. 352 p. (In Russ.)].
14. Абдулаева А.Э., Амиров А.Н., Сайфуллина Ф.Р. Применение препарата Офтоципро в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза. *Российский Офтальмологический Журнал*. 2013;6(2):101–103. [Abdulaeva A.E., Amirov A.N., Sajfullina F.R. Using OFTOCIPRO in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the anterior segment of the eye. *Russian Ophthalmological Journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2013;6(2):101–103 (In Russ.)].
15. Галева Г.З., Расческов А.Ю. Терапия воспалительных заболеваний передней поверхности и придаточного аппарата глаза у детей в свете современных представлений о множественной лекарственной устойчивости возбудителей. *Российский Офтальмологический Журнал*. 2017;10(2):87–90. [Galeeva G.Z., Raschekov A.Yu. The therapy of inflammatory diseases of the anterior segment and the adnexa of children in the light of modern ideas on multiple drug resistance of pathogens. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2017;10(2):87–90 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-87-90
16. Галева Г.З., Расческов А.Ю. Глазная мазь Офтоципро в комплексном лечении кератитов у детей. *Российский Офтальмологический Журнал*. 2015;8(4):1–4. [Galeeva G.Z., Raschekov A.Yu. Ofotocipro Eye Ointment in the Combined Treatment of Keratitis in Children. *Russian Ophthalmological Journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2015;8(4):1–4 (In Russ.)].
17. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 800 с. [Kishkun A.A. Laboratory Diagnostic Techniques Guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 800 p. (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ефимова Елена Леонидовна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2381-8385>

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бржеский Владимир Всеволодович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии
ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация
<http://orcid.org/0000-0001-7361-0270>

ABOUT THE AUTHORS

St. Petersburg State Pediatric Medical University
Efimova Elena L.
PhD, Associate Professor of the ophthalmology department
Litovskaya str., 2, Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2381-8385>

St. Petersburg State Pediatric Medical University.
Brzheskiy Vladimir V.
MD, Professor, head of the ophthalmology department
Litovskaya str., 2, Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation
<http://orcid.org/0000-0001-7361-0270>

Оценка эффективности применения антиоксиданта в комплексной терапии для снижения степени выраженности синдрома сухого глаза у пациентов с сопутствующим токсико-аллергическим компонентом и тяжелой формой роговично-конъюнктивального ксероза



Д.Ю. Майчук



А.О. Лошкарева



А.А. Тарханова

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(4):938–945

В настоящее время в повседневной практике врач-офтальмолог все чаще сталкивается с сочетанными формами роговично-конъюнктивального ксероза. Проблема поиска нового альтернативного способа лечения сочетанного синдрома сухого глаза различной степени выраженности стала целью настоящего исследования. В работе продемонстрированы результаты применения БАД Дельфранто® при сочетанных формах синдрома сухого глаза. Совокупность полученных данных динамического обследования групп пациентов показала эффективность комплексной терапии с использованием БАД Дельфранто®. Так, в настоящем исследовании были продемонстрированы улучшение исходных данных по результатам биомикроскопии, опросника OSDI, проводимых тестов на время разрыва слезной пленки и Ширмера-1. Полученные статистически достоверные результаты показали эффективность использования БАД Дельфранто® с существенным улучшением качества жизни пациентов, что может быть использовано в широкой офтальмологической практике для лечения роговично-конъюнктивального ксероза различной степени выраженности.

Ключевые слова: синдром сухого глаза, кератит, конъюнктивит, «нитчатый» кератит, искусственная слеза, роговично-конъюнктивальный ксероз

Для цитирования: Майчук Д.Ю., Лошкарева А.О., Тарханова А.А. Оценка эффективности применения антиоксиданта в комплексной терапии для снижения степени выраженности синдрома сухого глаза у пациентов с сопутствующим токсико-аллергическим компонентом и тяжелой формой роговично-конъюнктивального ксероза. *Офтальмология*. 2021;18(4):938–945. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-938-945>

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

Конфликт интересов отсутствует

Evaluation of the Antioxidant Effectiveness in Reduction of the Dry Eye Syndrome among Patients with Relevant Toxicallergic Component and a Severe Case of Corneal-Conjunctival Xerosis

D.Yu. Maychuk, A.O. Loshkareva, A.A. Tarkhanova
S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation



Д.Ю. Майчук, А.О. Лошкарева, А.А. Тарханова

Контактная информация: Майчук Дмитрий Юрьевич maychuk@mail.ru

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):938-945**

Currently the ophthalmologists meet with corneal-conjunctival xerosis more often in their daily practice. The objective of this research is identifying a new alternative method of treatment of the dry eye syndrome of different severity. In this work there will be a demonstration and the results of usage of BAA Delphanto® in treatment of different cases of the dry eye syndrome. The data collected from a dynamic research of groups of patients reveals the effectiveness of the comprehensive therapy with the use of BAA Delphanto®. Consequently, the research results demonstrate an improvement of the initial data from the biomicroscopy, OSDI index, Schirmer-1 test and the tear break up time. The statistically significant results were received reveal the effectiveness of the use of BAA Delphanto® with a significant improvement of the quality of life. It can be used widely by ophthalmologists for the treatment of corneal-conjunctival xerosis of different severity.

Keywords: dry eye syndrome, keratitis, conjunctivitis, "filamentary" keratitis, artificial tears, corneal-conjunctival xerosis

For citation: Maychuk D.Yu., Loshkareva A.O., Tarkhanova A.A. Evaluation of the Antioxidant Effectiveness in Reduction of the Dry Eye Syndrome among Patients with Relevant Toxicallergic Component and a Severe Case of Corneal-Conjunctival Xerosis. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):938-945. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-938-945>

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

There is no conflict of interests

Синдром сухого глаза (ССГ) представляет собой сочетание признаков ксероза глазной поверхности, обусловленное продолжительным нарушением стабильности прероговичной слезной пленки [1, 2].

С патогенетической точки зрения к нарушению стабильности слезной пленки ведет снижение секреции ее компонентов, иначе возникает неполноценность, а также чрезмерная испаряемость. Причиной неполноценности является хроническое воспаление, возникающее в результате увеличения количества активных форм кислорода в эпителиальных клетках роговицы, и любые патологические состояния, сопровождающиеся изменением эпителия роговицы. К увеличенной испаряемости из-за недостаточной выработки ее липидного компонента ведет дисфункция мейбомиевых желез, возникающая вследствие длительно текущего хронического блефарита [3–8].

Одним из факторов, провоцирующих нарушение стабильности слезной пленки, является офисный зрительный синдром со снижением частоты морганий на фоне длительной напряженной работы. Кондиционированный воздух, электромагнитное излучение офисной аппаратуры приводят к нарушению секреции слизи бокаловидными клетками конъюнктивы. Использование мягких контактных линз, хирургические вмешательства в анамнезе, перенесенные воспалительные заболевания глазной поверхности, наличие сезонной или хронической бытовой аллергии также являются основой неполноценности слезной пленки [9, 10].

Важно не забывать о роли системной патологии в развитии роговично-конъюнктивального ксероза. Так, ревматоидный артрит, заболевания щитовидной железы сопровождаются развитием синдрома сухого глаза различной степени тяжести, в том числе «нитчатым» кератитом [11–13].

В качестве лечебных мероприятий, направленных на купирование синдрома сухого глаза, в настоящее время используются местная и системная антибактериальная, противовоспалительная, противоаллергическая, слезозаместительная терапия. Хорошо зарекомендовали

себя препараты для гигиены век и проведение курсов с применением омега-3-полиненасыщенных жирных кислот [14–20].

Учитывая роль оксидативного стресса в развитии хронического воспаления, сопутствующего синдрому сухого глаза, оправдано применение антиоксидантов в комплексной терапии [21]. Перспективным направлением в этой области в настоящее время является применение экстракта MaquiBright® (Дельфранто®), оказывающего положительное влияние на снижение степени выраженности симптомов синдрома сухого глаза за счет антиоксидантного эффекта, который достигается посредством активации экспрессии ингибирующих окисления ферментов [22].

Результат проведенного в 2018 г. рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования среди 74 жителей Японии (возрастной диапазон 30–60 лет), получавших MaquiBright® в количестве 60 мг в день в течении месяца, продемонстрировал статистически значимое более высокое значение показателя слезопродукции по результатам теста Ширмера в сравнении с контрольной группой. Наблюдались также снижение субъективных симптомов зрительного утомления и улучшение качества жизни по шкале DEQS в группе, получавшей MaquiBright® [23].

MaquiBright® — активное вещество БАД Дельфранто® — представляет собой стандартизированный сухой экстракт ягод Аристотели чилийской, или Maqui (*Aristotelia chilensis*), содержащий высокий процент полифенольных антоцианов (35 % сухого вещества), среди которых не менее 80 % составляют дельфинидины — мощные антиоксиданты. Ягоды Maqui, эндемичного растения, ранее использовались индейцами в лечебной практике, однако в качестве стандартизированного, очищенного экстракта данный продукт стал доступен только недавно [24, 25]. Еще на этапе доклинических исследований было показано, что употребление MaquiBright® ингибирует снижение выработки слезной жидкости и предотвращает повреждение тканей роговицы у лабораторных животных с искусственным синдромом сухого

глаза. Кроме того, было продемонстрировано, что применение MaquiBright® увеличивает слезопродукцию, тем самым сглаживая симптомы ССГ и улучшая качество жизни [26].

В настоящее время в повседневной практике врача-офтальмолога все чаще встречается сочетанный синдром сухого глаза. Так, приходится часто сталкиваться с ним на фоне хронического токсико-аллергического конъюнктивита, «нитчатого» кератита. Сочетанное поражение в ряде случаев усложняет подбор терапии для пациента из-за непереносимости базовых препаратов, предназначенных для купирования хронических нарушений эпителизации роговицы при тяжелых формах роговично-конъюнктивального ксероза, «нитчатого» кератита, эпителиопатии роговицы токсико-аллергического генеза. Следовательно, остается актуальным вопрос поиска альтернативных методов лечения у данных пациентов, а также возможности минимизации количества получаемых препаратов, улучшения качества жизни, отсутствия необходимости частых инстилляций препаратов искусственной слезы.

Таким образом, была определена **цель настоящего исследования**: оценка эффективности применения БАД Дельфанто® среди пациентов с синдромом сухого глаза различной степени выраженности, в том числе сочетанного с токсико-аллергическим компонентом и «нитчатым» кератитом, ранее получавших стандартную терапию, при отсутствии положительной динамики.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 пациентов (120 глаз), 32 женщины и 28 мужчин в возрасте от 21 до 80 лет (средний возраст $51,8 \pm 11,3$ года) с синдромом сухого глаза.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: диагноз синдрома сухого глаза, наличие жалоб на ощущение сухости, инородного тела, дискомфорта, слезотечение, светобоязнь, необходимость многократных инстилляций препаратов искусственной слезы, а также снижение показателей тестов Норна и Ширмера-1, проводимых при скрининговом визите.

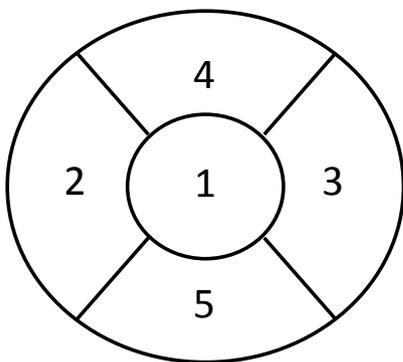


Рис. 1. Секторальная схема оценки состояния роговицы

Fig. 1. The sectoral scheme for a corneal status assessment

Пациентами, включенными в исследование, были подписаны формы информированного согласия после объяснения им используемой методики лечения.

Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа включала 30 пациентов (60 глаз), из которых 21 пациент (42 глаза) имел диагноз «синдром сухого глаза» тяжелой степени, 9 пациентов (18 глаз) — диагноз «синдром сухого глаза», «нитчатый» кератит. 2-я группа исследования включала 30 пациентов (60 глаз), имевших синдром сухого глаза легкой и средней степени тяжести и сопутствующий токсико-аллергический компонент. Группы исследования были сопоставимы по полу и возрасту.

До начала исследования обе группы пациентов получили полноценный курс терапии, используемой для лечения синдрома сухого глаза. На момент начала исследования пациенты 1-й группы применяли: гиалуронат натрия 1,6 %, D-пантенол, хондроитина сульфат натрия (Стиллавит) 4 раза в день, декспантенол 5 % 4 раза в день.

2-я группа исследуемых получала: олопатадин 0,2 % 1 раз в день, индивидуально подобранную искусственную слезу 4 раза в день. Следует отметить, что пациенты 2-й группы исследования имели в анамнезе жалобы на зуд, усиление дискомфорта при использовании любых видов кератопротективной терапии.

Пациентам обеих групп исследования был назначен БАД Дельфанто® в количестве 60 мг в день для применения в течение 1 месяца.

Эффективность предложенного метода лечения оценивали по результатам биомикроскопии в динамике, выраженности и частоте субъективных признаков роговично-конъюнктивального ксероза (опросник OSDI), по определению индекса слезного мениска с использованием щелевой лампы. Оценивали также слезопродукцию при помощи теста Ширмера-1 (полоски TearStrips, BIO GLO, Индия), динамическую оценку времени разрыва слезной пленки по Норну (полоски FluoStrips, BIO GLO, Индия). Оценку состояния эпителия конъюнктивы и роговицы проводили при помощи окрашивания их лиссаминовым зеленым и флюоресцеином (полоски Lissamine green Contacare, Индия; FluoStrips, BIO GLO, Индия).

При окрашивании флюоресцеином определяли индекс поражения роговицы по интегральной 5-секторной схеме с 4-балльной системой и оценкой индекса поражения отдельно в каждом секторе. Сектору 1 соответствовал центр роговицы, имеющий круглую форму, остальные четыре равно размерных сектора располагались вокруг центральной зоны — сектора 2–5: темпоральный — 2-й, назальный — 3-й, верхний — 4-й и нижний — 5-й (рис. 1).

Использовалась система оценки количественных (один, несколько, множественные очаги) и качественных (по площади и глубине) характеристик окрашивающихся очагов деэпителизации в баллах в каждом секторе: 0 — окрашивания нет, 1 — следы окрашивания, 2 — слабое окрашивание, 3 — окрашивание средней выраженности,

Таблица 1. Балльная система оценки поражения роговицы**Table 1.** Scoring system for assessing corneal lesions

Количество баллов / Number of points	Качественная и количественная характеристика окрашивания / Qualitative and quantitative characteristics of staining
0	Окрашивания нет/ Not staining
1	Не более 5 микроочагов окрашивания в секторе / Not more than 5 micro stainings in a sector
2	От 5 до 15 микроочагов окрашивания в секторе / From 5 to 15 micro stainings in the sector
3	Более 15 микроочагов, или 2 сливных очага, или стромальная диффузия красителя в секторе / More than 15 micro stainings or 2 noticeable stainings, or stromal diffusion of the dye in the sector
4	Более 15 микроочагов и 2 сливных очага с явным видимым эпителиальным дефектом и диффузией в строму в секторе / More than 15 micro stainings or 2 noticeable stainings with a clear visible epithelial defect, and diffusion into the stroma in the sector

4 — выраженное окрашивание (табл. 1). Итоговым показателем считали сумму баллов в диапазоне от 0 до 20 в каждом из секторов.

Определение индекса поражения бокаловидных клеток конъюнктивы при окрашивании лиссаминовым зеленым проводили по 6-секторной системе, в которой отдельный сектор составляли конъюнктив верхнего и нижнего века, а бульбарная конъюнктив была разделена на 4 сектора: верхний, нижний, назальный и темпоральный (рис. 2).

Система оценки была основана на площади поражения отдельно в каждом из секторов, где 0 баллов — окрашивания нет, 1 балл — окрашивание 1/3 площади сектора, 3 балла — окрашивание более 2/3 площади сектора. Итоговым показателем считали сумму от 0 до 18 баллов.

Сравнение осуществляли с показателями пациентов до начала терапии. Оценку динамики результатов производили на 15-й и 30-й день с момента начала приема БАД Дельфанто®.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка результатов биомикроскопии

Группа 1

На момент первичного посещения у всех исследуемых данной группы при биомикроскопии визуализировались гиперемия и мелкофолликулярная реакция тарзальной конъюнктивы. У пациентов с «нитчатим» кератитом на роговице наблюдались дефекты по типу «нитей», одним концом фиксированных к эпителию. У 16 человек, имевших тяжелый роговично-конъюнктивальный ксероз, отмечено наличие точечной эпителиопатии. У всех пациентов группы отмечалось также снижение высоты слезного мениска, среднее значение показателя которого составило 0,5 мм.

На 15-й и 30-й день исследования при биомикроскопии наблюдалось снижение степени выраженности гиперемии и фолликулярной реакции конъюнктивы, а более значительные изменения произошли на 30-й день исследования. В указанные контрольные сроки отмечалось постепенное уменьшение выраженности эпителиопатии и количества «нитей». Так, к 30-му дню исследования у 4 исследуемых с «нитчатим» кератитом отмечена полная эпителизация. В группе с тяжелым роговично-конъюнктивальным ксерозом у 6 человек также

наблюдалась полная эпителизация (рис. 3, 4). Показатель высоты слезного мениска оставался прежним.

Группа 2

На момент скринингового визита у всех пациентов группы при биомикроскопии наблюдались гиперемия, мелкофолликулярная реакция тарзальной и бульбарной конъюнктивы, эпителиопатия аллергического генеза. Среднее значение высоты слезного мениска у всех исследуемых было снижено и составляло 0,6 мм.

На 15-й и 30-й день исследования имело место снижение выраженности гиперемии и фолликулярной реакции конъюнктивы. К 15-му дню токсико-аллергическая эпителиопатия сохранялась у 8 пациентов из 11. К 30-му дню исследования у 5 пациентов группы наступила полная эпителизация роговицы. Высота слезного мениска оставалась прежней.

Оценка состояния эпителия конъюнктивы и роговицы при окрашивании лиссаминовым зеленым и флюоресцеином

Группа 1

При проведении флюоресцеиновой пробы на момент первичного исследования у 9 человек отмечалось выраженное окрашивание эпителия роговицы с наличием множественных дефектов по типу «нитей».

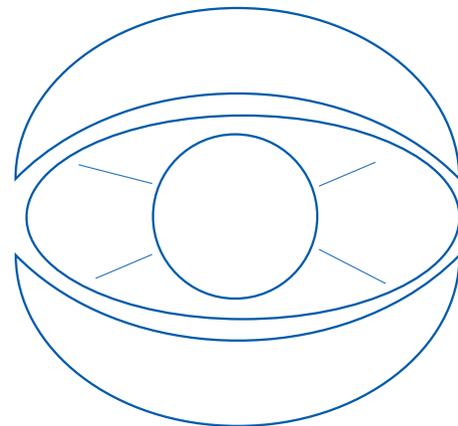


Рис. 2. Определение индекса поражения конъюнктивы при окрашивании лиссаминовым зеленым

Fig. 2. Determination of the conjunctival lesion index with lissamine green staining

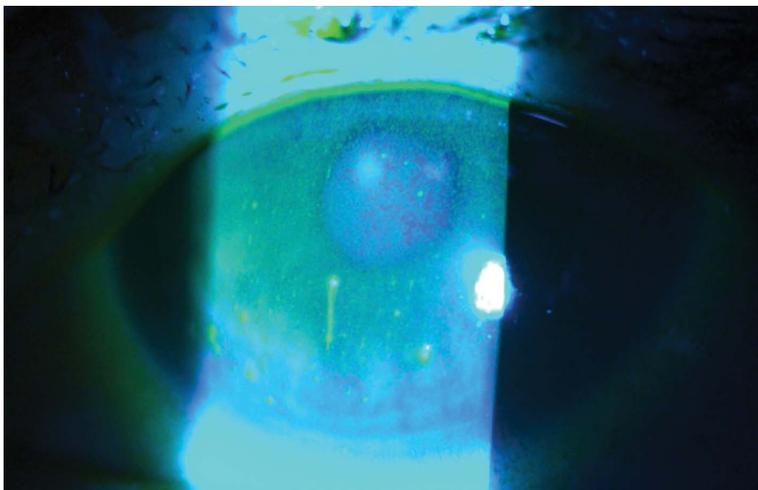


Рис. 3. Пациент М., биомикроскопия в синем кобальтовом фильтре, состояние на момент первичного визита. Эпителизация по типу «нитей» и точечная эпителиопатия роговицы

Fig. 3. Patient M, biomicroscopy in a blue cobalt filter, the clinical status on the 1-st day. Punctate corneal epitheliopathy and "filamentary" deepithelization

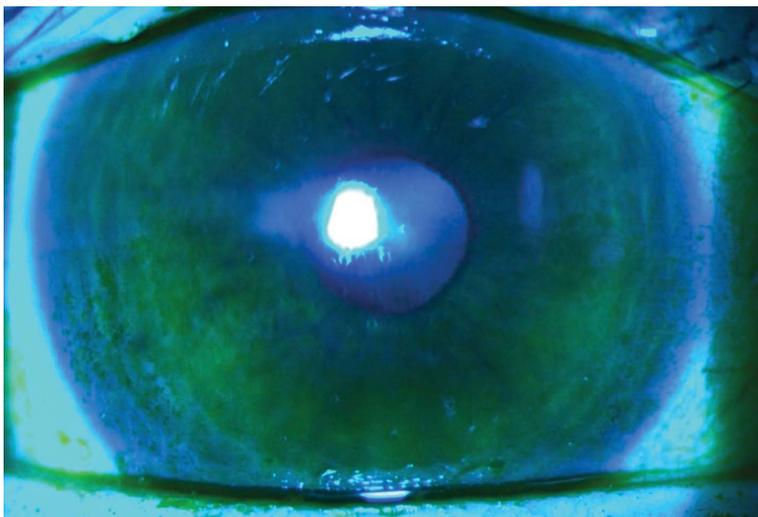


Рис. 4. Пациент М., биомикроскопия в синем кобальтовом фильтре, состояние через 30 дней терапии. Полная эпителизация роговицы

Fig. 4. Patient M, biomicroscopy in a blue cobalt filter, the clinical status after 30 days of therapy. Full corneal epithelization

У 16 исследуемых, имевших тяжелую степень синдрома сухого глаза, в синем кобальтовом фильтре визуализировалась точечная эпителиопатия. На момент начала терапии среднее значение индекса поражения роговицы составило $6,3 \pm 1,7$ балла.

При проведении флюоресцеиновой пробы отмечено снижение индекса поражения роговицы уже на 15-й день лечения, а к 30-му дню наблюдалось прогрессирующее снижение указанного показателя — индекс поражения роговицы составил $4,8 \pm 1,4$ балла.

Динамика индекса поражения роговицы при проведении флюоресцеиновой пробы в ходе лечения представлена в таблице 2.

При первичном обследовании пациентов группы имелось интенсивное окрашивание клеток конъюнктивы лиссаминовым зеленым, причем в одинаковой степени выраженности во всех секторах. Показатель индекса поражения бокаловидных клеток конъюнктивы на момент начала терапии составил $8,6 \pm 1,7$ балла.

Динамика окрашивания красителем выражалась в достоверном снижении средних значений на 15-й и 30-й день исследования. Индекс поражения конъюнктивы на 15-й день исследования составил $7,8 \pm 1,5$ балла, к 30-му дню — $6,9 \pm 1,6$ балла.

Динамика поражения конъюнктивы при окрашивании лиссаминовым зеленым представлена в табл. 3.

Группа 2

При проведении первичного исследования по результатам флюоресцеиновой пробы у 11 пациентов наблюдалась аллергическая точечная эпителиопатия разной степени выраженности. На момент начала терапии среднее значение индекса поражения роговицы составило $5,8 \pm 1,6$ балла.

Данные флюоресцеиновой пробы в динамике на 15-й день лечения отражали снижение индекса поражения роговицы. К 30-му дню наблюдалось прогрессирующее снижение указанного показателя до $4,4 \pm 1,3$ балла.

Динамика индекса поражения роговицы в ходе лечения представлена в таблице 2.

На момент первичного визита пациентов отмечалось интенсивное окрашивание клеток конъюнктивы лиссаминовым зеленым, чаще выявлялось интенсивное окрашивание в области бульбарной конъюнктивы (верхний, нижний, назальный и темпоральный сектор в 73,3 % случаев). Показатель индекса поражения бокаловидных клеток на момент начала терапии составил $9,2 \pm 1,6$ балла.

Динамика окрашивания лиссаминовым зеленым отражала достоверное снижение средних значений к 15-му и 30-му дню исследования. Индекс поражения конъюнктивы на 15 день составлял $8,6 \pm 1,5$ балла, на 30-й день — $7,4 \pm 1,3$ балла.

Оценка степени поражения конъюнктивы представлена также в таблице 3.

Оценка по данным опросника OSDI

Группа 1

Оценку частоты и выраженности субъективных признаков роговично-конъюнктивального ксероза (опросник OSDI) проводили в день первичного посещения, на 15-й и 30-й день исследования. Оценка динамики показала, что к 15-му и 30-му дню исследования показатели

Таблица 2: Динамика индекса поражения роговицы при проведении флюоресцеиновой пробы в ходе проведенного лечения в группах ($n = 60$, $M \pm \sigma$)**Table 2:** Dynamic of the corneal lesion index during fluorescein test during the treatment in groups ($n = 60$, $M \pm \sigma$)

Сроки исследования / Research period	Группа I / Group I ($n = 30$)	Группа II / Group II ($n = 30$)
Первичные данные / Primary data	6,3 ± 1,7	5,8 ± 1,6
15-й день / 15 th day	5,9 ± 1,6	5,4 ± 1,4
30-й день / 30 th day	4,8 ± 1,4*	4,4 ± 1,3*

Примечание: * — различие средних достоверно по сравнению с исходными данными в группе ($p < 0,05$).

Note: * — the difference is significant compared with the initial data in the group ($p < 0.05$).

Таблица 3. Динамика индекса поражения конъюнктивы при окрашивании лиссаминовым зеленым в ходе проведенного лечения в группах ($n = 60$, $M \pm \sigma$)**Table 3.** Dynamic of the conjunctival lesion index staining with lissamine green during the treatment in groups ($n = 60$, $M \pm \sigma$)

Сроки исследования / Research period	Группа I / Group I ($n = 30$)	Группа II / Group II ($n = 30$)
Первичные данные / Primary data	8,6 ± 1,7	9,2 ± 1,6
15-й день / 15 th day	7,8 ± 1,5*	8,6 ± 1,5*
30-й день / 30 th day	6,9 ± 1,6*	7,4 ± 1,3*

Примечание: * — различие средних достоверно по сравнению с исходными данными в группе ($p < 0,05$).

Note: * — the difference is significant compared with the initial data in the group ($p < 0.05$).

Таблица 4. Показатели теста Ширмера-1 и времени разрыва слезной пленки (тест Норна) в исследуемых группах ($n = 60$, $M \pm \sigma$)**Table 4.** Schirmer-1 test and the tear break-up time (Norn's test) in the studied groups ($n = 60$, $M \pm \sigma$)

Сроки / Data	Время разрыва слезной пленки (тест Норна) / Tear break-up time (Norn's test)		Тест Ширмера-1 / Schirmer-1 test	
	группа I / group I ($n = 30$)	группа II / group I ($n = 30$)	группа I / group I ($n = 30$)	группа II / group I ($n = 30$)
Первичные данные / Primary data	3,8 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,3 ± 1,4	7,9 ± 1,3
15-й день / 15 th day	4,1 ± 1,3	4,3 ± 1,3	5,5 ± 1,3	8,1 ± 1,3
30-й день / 30 th day	4,4 ± 1,2*	4,7 ± 1,2*	5,9 ± 1,2*	8,4 ± 1,4*

Примечание: * — различие средних достоверно по сравнению с исходными данными в группе ($p < 0,05$).

Note: * — the difference is significant compared with the initial data in the group ($p < 0.05$).

улучшились в сравнении с первоначальными данными на 21,3 и 31,2 %, соответственно.

Группа 2

Оценка частоты и выраженности субъективных признаков роговично-конъюнктивального ксероза (по опроснику OSDI) в динамике показала существенное улучшение показателя на 23,8 и 34,8 % соответственно к 15-му и 30-му дню наблюдения.

Следует отметить, что в обеих группах исследования до начала лечения пациенты отмечали необходимость многократного использования препаратов искусственной слезы и кератопротекторов. К 30-му дню в обеих группах пациенты отметили возможное снижение инстилляций указанных препаратов до 3–4 раз в день.

Оценка времени разрыва слезной пленки и теста Ширмера-1

Группа 1

До начала терапии показатель времени разрыва слезной пленки у пациентов данной группы исследования составлял ≤4 секунд. На фоне терапии к 15-му дню статистически значимого изменения показателя не наблюдалось. Однако к 30-му дню лечения отмечался статистически значимый прирост исследуемого

показателя, что сопровождалось возможностью снижения количества инстилляций слезозаместительных и кератопротективных препаратов. По окончании курса терапии имело место увеличение времени разрыва слезной пленки на 12,7 %.

Для оценки показателя слезопродукции использовали тест Ширмера-1 до начала лечения, затем на 15-й и 30-й день терапии. Среднее значение показателя теста Ширмера-1 изначально составило 5,3 ± 1,4 мм. Уже на 15-й день лечения наметился прирост среднего показателя, к 30-му дню отмечено статистически достоверное повышение показателя до 5,9 ± 1,2 мм.

Оценка показателей времени разрыва слезной пленки и теста Ширмера-1 представлена в таблице 4.

Группа 2

До начала лечения у пациентов данной группы показатель времени разрыва слезной пленки составлял ≤5 секунд, к 15-му дню терапии статистически значимого изменения показателя не наблюдалось, однако на 30-й день отмечалось статистически значимое увеличение времени разрыва слезной пленки на 14,3 %.

Среднее исходное значение теста Ширмера-1 составило 7,9 ± 1,3 мм. К 15-му дню произошло увеличение

среднего показателя, а к 30-му дню было отмечено статистически достоверное его увеличение до $8,4 \pm 1,4$ мм.

Оценка показателей времени разрыва слезной пленки и теста Ширмера-1 представлена также в таблице 4.

Оценка корригированной остроты зрения

Ввиду того что пациенты имели различную рефракцию, некорригированная острота зрения не имела должной информативности для оценки результатов лечения, по этой причине в исследовании были использованы значения максимальной корригируемой остроты зрения (КОЗ).

Группа 1

Среднее значение показателя максимальной КОЗ до лечения составило $0,4 \pm 0,2$, по окончании терапии к 30-му дню показатель достоверно увеличился до $0,5 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

Группа 2

Среднее значение показателя максимальной КОЗ до лечения составило $0,5 \pm 0,2$, к 30-му дню показатель достоверно увеличился до $0,6 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая роль оксидативного стресса, трудность подбора слезозаместительной и эффективной кератопротективной терапии у пациентов с синдромом сухого глаза на фоне сопутствующего токсико-аллергического компонента, БАД Дельфранто® может быть использован в комплексном лечении синдрома сухого глаза и его сочетанных форм. Ведущая роль в купировании клинических симптомов и жалоб пациентов при этом принадлежит противовоспалительному эффекту, что приводит к снижению степени выраженности роговично-конъюнктивального ксероза. Полифенольные антоцианы MaquiBright® оказывают комплексное воздействие на компоненты слезной пленки за счет снижения уровня оксидативного стресса. Антиоксидантный эффект достигается за счет активации экспрессии ферментов типа супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (CAT), глутатионпероксидазы (GPx) и глутатионредуктазы (GR). Противовоспалительный эффект обусловлен ингибированием транскрипционного фактора NF-κB, участвующего в воспалительных процессах и снижении уровня провоспалительных цитокинов. Важно отметить метаболический эффект данного БАД, обусловленный активацией выработки 5'АМФ-протеинкиназы,

контролирующей энергетические процессы метаболизма в клетке [27–29].

Отдельного внимания заслуживает важность использования методики оценки индекса поражения по результатам окрашивания конъюнктивы по секторальной схеме. Данный метод является важным диагностическим критерием в исследовании, так как позволяет обнаружить минимальные, зачастую точечные участки дезэпителизации роговицы, что является принципиальным аспектом в диагностике описанных нарушений и предоставляет возможность объективно количественно оценивать показатели в динамике.

ВЫВОДЫ

1. Применение БАД Дельфранто® показало положительный эффект в терапии синдрома сухого глаза.
2. На фоне предложенного варианта терапии отмечалось выраженное статистически достоверное уменьшение жалоб пациентов 1-й и 2-й групп исследования на 31,2 и 34,8 %.
3. На фоне предложенной терапии имело место увеличение показателей времени разрыва слезной пленки и слезопродукции. Средние значения показателей в исследуемых группах по результатам теста Ширмера-1 по окончании курса лечения составили $5,9 \pm 1,2$ и $8,4 \pm 1,4$ мм. Увеличение времени разрыва слезной пленки произошло на 12,7 и 14,3 % в 1-й и 2-й группах соответственно.
4. Предложенный способ терапии с использованием БАД Дельфранто® в дозировке 60 мг в день в течение 1 месяца может быть использован в качестве альтернативного метода терапии синдрома сухого глаза при сочетанных формах поражения глазной поверхности. Принимая во внимание тяжесть состояния исследуемых пациентов, следует учесть, что активное вещество препарата имеет статус GRAS и, соответственно, безопасно в применении, поэтому возможно продолжить исследование с увеличенной дозировкой до 120 мг в день и более длительным курсом в 2–3 месяца.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Майчук Д.Ю. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных; критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания; окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;

Лошкарева А.О. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных; подготовка статьи;

Тарханова А.А. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор, интерпретация данных; подготовка статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бржеский В.В. Синдром «Сухого глаза» — болезнь цивилизации: современные возможности диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2013;3:114–116. [Brzheskii V.V. Dry eye syndrome — a disease of civilization: modern diagnostic and treatment options. *Medical council = Medicinskiy sovet*. 2013;3:114–116 (In Russ.).]
2. Бржеский В.В., Попов В.Ю., Калинина Н.М., Бржеская И.В. Профилактика и лечение дегенеративных изменений эпителия глазной поверхности при синдроме «сухого глаза». *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5):126–134. [Brzheskii V.V., Popov V.Yu., Kalinina N.M., Brzheskaya I.V. Prophylaxis and treatment of the degenerative changes of the eye surface epithelium in dry eye syndrome. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2018;134(5):126–134 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2019-2-244-251
3. Murube J., Wilson St., Ramos-Esteban J. The important developments in dry eye. *Highlights of Ophthalmology*. 2001;29(5):54–66.
4. O'Neil E.C., Henderson M., Massaro-Giordano M., Bunya V.Y. Advances in dry eye disease treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(3):166–178. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000569
5. Майчук Д.Ю., Лошкарева А.О., Цветкова Т.В. Алгоритм комплексной терапии синдрома сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез интенсивным импульсным светом (IPL) в сочетании с гигиеной век и слезозамещением. *Офтальмология*. 2020;17(3s):640–647. [Maichuk D.Yu., Loshkareva A.O., Tsvetkova T.V. The Complex Treatment Algorithm for Dry Eye Syndrome with Meibomian Gland Dysfunction. Combination of Intense Pulsed Light (IPL) with Eyelid Hygiene and Artificial Tears. *Ophthalmology in Russia =*

- Oftalmologiya*. 2020;17(3s):640-647 (In Russ.]. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-3S-640-647
- Бржеский В.В., Попов В.Ю., Калинин Н.М., Бржеская И.В. Профилактика и лечение дегенеративных изменений эпителия глазной поверхности при синдроме «сухого глаза». *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5):126-134. [Brzheskii V.V., Popov V.Yu., Kalinina N.M., Brzheskaya I.V. Prophylaxis and treatment of the degenerative changes of the eye surface epithelium in dry eye syndrome. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2018;134(5):126-134 (In Russ.]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-2-244-251
 - Nakamura S., Shibuya M., Nakashima H., Imagawa T., Uehara M., Tsubota K. D- β -hydroxybutyrate protects against corneal epithelial disorders in a rat dry eye model with jogging board. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(7):2379-2387. DOI: 10.1167/iops.04-1344
 - Foulks G.N. The correlation between the tear film lipid layer and dry eye disease. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(4):369-374. DOI: 10.1016/j.survophthal.2007.04.009
 - Бржеский В.В., Попов В.Ю., Калинин Н.М., Бржеская И.В. Профилактика и лечение дегенеративных изменений эпителия глазной поверхности при синдроме «сухого глаза». *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5):126-134. [Brzheskii V.V., Popov V.Yu., Kalinina N.M., Brzheskaya I.V. Prophylaxis and treatment of the degenerative changes of the eye surface epithelium in dry eye syndrome. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2018;134(5):126-134 (In Russ.]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-2-244-251
 - Майчук Д.Ю., Лошкарева А.О. Особенности терапии пациентов с синдромом сухого глаза, в том числе с нарушением эпителизации роговицы. *Офтальмология*. 2019;16(4):529-536. [Maychuk D.Yu., Loshkareva A.O. Peculiarities of Treatment for Patients with Dry Eye Syndrome, Including Those with Epitheliopathy. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2019;16(4):529-536 (In Russ.]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-4-529-536
 - Майчук Д.Ю., Пронкин И.А., Колубелова Ю.В. Анализ этиологии нитчатого кератита, сочетание его с системной патологией и этиопатогенетические подходы к терапии. *Офтальмохирургия*. 2014;4:35-40. [Maychuk D.Yu., Pronkin I.A., Kolubelova Yu.V. Filamentary keratitis etiology analysis, its combination with systemic diseases and etiopathogenic treatment regimens. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmokhirurgiya*. 2014;4:35-40 (In Russ.].
 - Пронкин И.А., Майчук Д.Ю. Комбинированная схема лечения нитчатого кератита. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;3(11):25-29. [Pronkin I.A., Maychuk D.Yu. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2016;3(11):25-29 (In Russ.].
 - Пронкин И.А., Майчук Д.Ю. Рецидивирующая эрозия роговицы: этиология, патогенез, методы диагностики и лечения. *Офтальмохирургия*. 2015;1:62-67. [Pronkin I.A., Maychuk D.Yu. Corneal erosions: etiology, pathogenesis, methods of diagnostics and treatment. *Ophthalmosurgery = Oftalmokhirurgiya*. 2015;1:62-67 (In Russ.].
 - Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 464 с. [Brzheskii V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. "Dry eye" syndrome and ocular surface disease: clinic, diagnostics, treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 464 p. (In Russ.].
 - Полунин Г.С., Забегайло А.О., Макаров И.А., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г., Жемчугова А.В., Алиева А. Эффективность слезозаместительной терапии при нарушении базальной секреции слезы. *Офтальмология*. 2012;9(3):93-97. [Polunin G.S., Zabegaylo A.O., Makarov I.A., Safonova T.N., Polunina E.G., Zhemchugova A.V., Alieva A. The efficiency of tear substitute therapy at dysfunction tear basic secretion. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2012;9(3):93-97 (In Russ.]. DOI: 10.18008/1816-5095-2012-3-93-97
 - Barabino S., Rolando M., Camicione P. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea*. 2003;22(2):97-101. DOI: 10.1097/00003226-200303000-00002
 - Rashid S., Jin Y., Ecoiffier T., Barabino S., Schaumberg D.A., Dana M.R. Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(2):219-225. DOI: 10.1001/archophthalmol.2007.61
 - Прозорная Л.П., Бржеский В.В. Эффективность физиотерапевтических и гигиенических процедур в лечении детей и взрослых с хроническим блефаритом и синдромом «сухого глаза». *Вестник офтальмологии*. 2013;129(3):68-73. [Prozornaya L.P., Brzheskii V.V. Efficacy of physiotherapy and hygienic procedures in treatment of adults and children with chronic blepharitis and dry eye syndrome. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2013;129(3):68-73 (In Russ.].
 - Сафонова Т.Н., Забегайло А.О., Федоров А.А., Лукичева О.В. Новый способ лечения хронического блефарита, ассоциированного с синдромом сухого глаза. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(1):73-78. [Safonova T.N., Zabegaylo A.O., Fedorov A.A., Lukicheva O.V. New method of treatment for chronic blepharitis associated with dry eye syndrome. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2014;130(1):73-78 (In Russ.].
 - Полунин Г.С., Забегайло А.О., Макаров И.А., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г. Эффективность терапевтической гигиены век при лечении пациентов с блефароконъюнктивальной формой синдрома сухого глаза. *Вестник офтальмологии*. 2012;1:37-40. [Polunin G.S., Zabegaylo A.O., Makarov I.A., Safonova T.N., Polunina E.G. Effectiveness of therapeutic eyelid hygiene in the treatment of patients with blepharocconjunctival dry eye syndrome. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2012;1:37-40 (In Russ.].
 - Wakamatsu T.H., Dogru M., Tsubota K. Tearful relations: oxidative stress, inflammation and eye diseases. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(6):72-79. DOI: 10.1590/s0004-27492008000700015
 - Tanaka J, Kadekaru T, Ogawa K, Hito S, Shimoda H, Hara H. Maqui berry (*Aristotelia chilensis*) and the constituent delphinidin glycoside inhibit photoreceptor cell death induced by visible light. *Food Chem*. 2013 Aug 15;139(1-4):129-37. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.01.036.23.
 - Yamashita S.I., Suzuki N., Yamamoto K., Iio S.I., Yamada T. Effects of MaquiBright® on improving eye dryness and fatigue in humans: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2018;22(9(3):172-178. DOI: 10.1016/j.jtcm.2018.11.001
 - Misle E., Garrido E., Contardo H., González V. Maqui [*Aristotelia chilensis* (Mol.) Stuntz]-the amazing chilean tree: a review. *Journal of Agricultural Science and Technology*. 2011;(B1):473-482.
 - Muñoz O., Christen P., Cretton S. Chemical study and anti-inflammatory, analgesic and antioxidant activities of the leaves of *Aristotelia chilensis* (Mol.) Stuntz, Elaeocarpaceae. *J Pharm Pharmacol*. 2011;63(6):849-859.
 - Nakamura S., Tanaka J., Imada T., Shimoda H., Tsubota K. Delphinidin 3,5-O-diglycoside, a constituent of the maqui berry (*Aristotelia chilensis*) anthocyanin, restores tear secretion in a rat dry eye model. *J Funct Foods*. 2014;10:346-354.
 - Huang JY, Yeh PT, Hou YC. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral antioxidant supplement therapy in patients with dry eye syndrome. *Clin Ophthalmol*. 2016 May 9;10:813-20. doi: 10.2147/OPTH.S106455.1
 - Davinelli S., Bertoglio J.C., Zarrelli A., Pina R., Scapagnini G. A Randomized Clinical Trial Evaluating the Efficacy of an Anthocyanin-Maqui Berry Extract (Delphinol®) on Oxidative Stress Biomarkers. *J Am Coll Nutr*. 2015;34(1):28-33. DOI: 10.1080/07315724.2015.1080108
 - Hito S., Tanaka J., Shimoda H. MaquiBright™ standardized maqui berry extract significantly increases tear fluid production and ameliorates dry eye-related symptoms in a clinical pilot trial. *Panminerva Med*. 2014;56(3 Suppl 1):1-6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Майчук Дмитрий Юрьевич
доктор медицинских наук, заведующий отделом терапевтической офтальмологии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Лошкарева Анастасия Олеговна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела терапевтической офтальмологии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Тарханова Анастасия Андреевна
ординатор отдела терапевтической офтальмологии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Maychuk, Dmitry Yu.
MD, head of ophthalmology therapeutic department
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Loshkareva Anastasia O.
PhD, research assistant of ophthalmology therapeutic department
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Tarkhanova Anastasia A.
resident of ophthalmology therapeutic department
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

Оценка эффективности плазмафереза как способа профилактики болезни трансплантата у пациентов с кератопластикой

С.Н. Сахнов^{1,2}В.В. Мясникова^{1,2}К.И. Мелконян²С.В. Кравченко¹

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

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):946–954

Цель исследования: оценка эффективности применения плазмафереза для предотвращения и терапии реакции отторжения трансплантата при пересадке роговицы. **Пациенты и методы.** В исследовании принимали участие пациенты с хирургической патологией роговицы, которым был проведен профилактический курс процедур плазмафереза и выполнена сквозная кератопластика (основная группа); а также пациенты с хирургической патологией роговицы, которым была выполнена только сквозная кератопластика (группа сравнения), данные которой были проанализированы ретроспективно. Контрольная группа состояла из условно здоровых лиц обоего пола. В составе основной группы и группы сравнения были выделены подгруппы пациентов с кератопластикой высокого и низкого риска. **Результаты.** Пациенты с кератопластикой, получавшие курс терапевтического плазмафереза в периоперационном периоде, демонстрировали статистически значимое увеличение количества случаев снижения уровня С-реактивного белка и статистически значимое снижение медианных значений среднего стимулированного цитохимического индекса и коэффициента мобилизации. В зависимости от группы риска кератопластики пациенты демонстрировали различную динамику уровней изучаемых интерлейкинов после курса плазмафереза и кератопластики. У пациентов группы сравнения, не получавших курс плазмафереза в предоперационном периоде, за период 1,3 года в 22 случаях (24 %) развивалась болезнь трансплантата, в то время как пациенты обеих подгрупп основной группы, получавшие курс терапевтического плазмафереза в предоперационном периоде, не демонстрировали случаев болезни трансплантата. У пациентов группы сравнения (суммарно по двум подгруппам) максимальное количество случаев болезни трансплантата ($n = 24$) наблюдалось в первые 500 дней после операции. В то же время у пациентов основной группы, которым выполняли плазмаферез, были лучшие показатели выживаемости трансплантата: за период наблюдения не отмечалось случаев болезни трансплантата (в обеих подгруппах). **Заключение:** полученные данные свидетельствуют о способности плазмафереза, проводимого в периоперационном периоде, предотвращать развитие болезни трансплантата у пациентов с кератопластикой.

Ключевые слова: плазмаферез, иммунологический статус, сквозная кератопластика, отторжение трансплантата, трансплантация роговицы

Для цитирования: Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Мелконян К.И., Кравченко С.В. Оценка эффективности плазмафереза, как способа профилактики болезни трансплантата, у пациентов с кератопластикой. *Офтальмология*. 2021;18(4):946–954. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-946-954>

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

Конфликт интересов отсутствует



To Evaluate the Effectiveness of Plasmapheresis as a Method for the Graft Disease Prevention in Patients with Keratoplasty

S.N. Sakhnov^{1,2}, V.V. Myasnikova^{1,2}, K.I. Melkonyan², S.V. Kravchenko¹

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

² Kuban State Medical University
Mitrofan Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):946-954

Purpose: to evaluate the effectiveness of plasmapheresis as a method for preventing and treating the graft rejection reaction in corneal transplantation. **Patients and methods.** The study involved patients with surgical pathology of the cornea, who underwent a prophylactic course of plasmapheresis procedures and underwent penetrating keratoplasty (Main group); and patients with surgical pathology of the cornea who underwent penetrating keratoplasty, but did not undergo plasmapheresis (Comparison group), whose data were analyzed retrospectively. The control group consisted of conditionally healthy individuals of both genders. Subgroups of patients with high and low risk keratoplasty were also identified within the Main group and the Comparison group. **Results.** Patients with keratoplasty who received a course of therapeutic plasmapheresis in the perioperative period demonstrated a statistically significant increase in the number of cases of a decrease in the level of C-reactive protein and a statistically significant decrease in the median values of the mean stimulated cytochemical index and the mobilization coefficient. Depending on the risk group for keratoplasty, the patients showed different dynamics of the levels of the studied interleukins after the course of plasmapheresis and keratoplasty. In patients of the Comparison group who did not receive a course of plasmapheresis in the preoperative period, over a period of 1.3 years, 22 cases (24 %) developed graft disease, while patients of both subgroups of the Main group who received a course of therapeutic plasmapheresis in the preoperative period, didn't demonstrate any cases of graft disease. In patients of the Comparison group (in total for two subgroups), the maximum number of cases of graft disease ($n = 24$) was observed in the first 500 days after surgery. At the same time, the patients of the Main group who underwent plasmapheresis had the best graft survival rates: during the observation period, there were no cases of graft disease (in both subgroups). **Conclusion:** the obtained data indicate the ability of plasmapheresis, performed in the perioperative period, to prevent the development of graft disease in patients with keratoplasty.

Keywords: plasmapheresis, immunological status, penetrating keratoplasty, graft rejection, corneal transplantation

For citation: Sakhnov S.N., Myasnikova V.V., Melkonyan K.I., Kravchenko S.V. To Evaluate the Effectiveness of Plasmapheresis as a Method for the Graft Disease Prevention in Patients with Keratoplasty. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):946-954. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-946-954>

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Роговица играет одну из ключевых ролей в обеспечении нормального функционирования зрительного анализатора. Являясь прозрачной аваскулярной структурой [1], она реализует функцию защиты структур передней камеры и обеспечивает существенную долю преломляющей силы глаза, в связи с этим патология роговицы является значимой причиной нарушений зрения, вплоть до его утраты [2, 3]. Эффективным способом лечения хирургической патологии роговицы является ее трансплантация — кератопластика — одна из самых успешных и распространенных операций в мире по пересадке солидных тканей [2–4]. Широкой распространенности операций по трансплантации донорской роговицы способствовал ряд особенностей анатомии и физиологии глаза, обеспечивающих наличие иммунной привилегии роговицы и передней камеры, что позволяет обойтись без системной иммуносупрессии и тканевого типирования при подборе донорского материала. Тем не менее в отношении соблюдения иммунологической совместимости донора и реципиента при трансплантации роговицы имеется противоречивая информация, включая предположения некоторых исследователей,

подразумевающие существенную роль совместимости по системе АВ0 и HLA в успешном приживлении роговичного трансплантата, особенно при выполнении кератопластики высокого риска [3, 6–8]. При развитии болезни трансплантата (БТ) развивается помутнение роговицы, являющееся одной из наиболее распространенных причин потери зрения [5].

В трансплантологии для предотвращения и терапии реакции отторжения трансплантата одним из эффективных методов является плазмаферез, позволяющий выполнить удаление из плазмы крови нежелательных компонентов, ассоциированных с иммунологическими процессами при отторжении. Однако вопрос применения данного метода при трансплантации роговицы практически не изучен, и есть лишь теоретические представления о его потенциальной эффективности [3]. Из имеющихся данных об эффективности плазмафереза в трансплантации других органов и тканей, таких, как сердце, почки, печень и легкие [9–11], а также из примеров применения плазмафереза для терапии ряда глазных заболеваний [12–14] следует высокая актуальность работ в направлении разработки протоколов периоперационного ведения пациентов

S.N. Sakhnov, V.V. Myasnikova, K.I. Melkonyan, S.V. Kravchenko

Contact information: Myasnikova Viktoriya V. vivlad7@mail.ru

947

To Evaluate the Effectiveness of Plasmapheresis as a Method for the Graft Disease Prevention in Patients...

с хирургической патологией роговицы, включающих применение плазмафереза.

Цель данного исследования — проанализировать иммунологическую и клиническую эффективность плазмафереза в качестве способа предотвращения и терапии реакции отторжения трансплантата при сквозной кератопластике.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Общий дизайн исследования. В исследовании принимали участие следующие группы пациентов. Основная проспективная группа ($n = 42$) — пациенты с хирургической патологией роговицы, которым был проведен профилактический курс процедур плазмафереза и выполнена кератопластика; группа сравнения ($n = 93$) — пациенты с хирургической патологией роговицы и кератопластикой, но без курса плазмафереза. Данные проанализированы ретроспективно. Контрольную группу ($n = 11$) составили условно здоровые лица обоего пола. Кроме того, в составе основной группы были две равные подгруппы: основная 1 ($n = 21$) — пациенты с несложненным кератоконусом и, соответственно, с кератопластикой низкого риска (КНР); основная 2 ($n = 21$) — пациенты с диагнозом: эрозия, язва, фистула роговицы, и, соответственно, с кератопластикой высокого риска (КВР). В составе группы сравнения аналогично были выделены две подгруппы: сравнения 1 ($n = 42$) — пациенты с КНР и сравнения 2 ($n = 51$) — пациенты с КВР.

Критерии включения: для обеих подгрупп основной группы и группы сравнения — наличие хирургической патологии роговицы (кератоконус (КНР); дистрофия, эрозия, язва, фистула роговицы, буллезная кератопатия, болезнь трансплантата, бельмо роговицы (КВР)); возраст 18–60 лет. Для контрольной группы — условно здоровые лица обоего пола — возраст 18–60 лет, отсутствие иммуно- и офтальмопатологии. **Критерии исключения:** наличие декомпенсированной соматической патологии, травматическое повреждение роговицы.

Курс эфферентной терапии в периоперационном периоде. Курс терапевтического плазмафереза проводили всем пациентам обеих основных подгрупп, курс включал 3 процедуры с интервалом 1–2 дня в течение недели, предшествующей кератопластике. В случае технической невозможности выполнения перед операцией (соблюдение оптимальных сроков консервации донорской роговицы) курс начинался на следующий день после операции. Длительность процедуры — 2,5–3 часа. За сеанс удаляли 25 % объема циркулирующей плазмы. Для расчета использовали формулы, в которых учитывается масса тела пациента, уровень гемоглобина, гематокрит, количество вводимых антикоагулянтов. Одновременно с реинфузией эритроцитарной массы обратно пациенту проводили компенсацию удаленного объема плазмы путем внутривенного введения изотонического раствора хлорида натрия и раствора глюкозы в суммарном объеме, не менее чем на 20 % превышающем объем

удаленной плазмы. Выбранный диапазон относительных объемов удаляемой плазмы позволил отказаться от использования донорской плазмы или ее белковых компонентов, что предупреждает появление связанных с этим побочных эффектов и осложнений.

Иммунологические и клинические исследования. Иммунологические исследования проводились в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России. Иммунологические исследования на системном уровне в плазме крови включали показатели: IL1-β, IL6, IL4, IL17A, общий IgM, общий IgG. Контролем служили данные, полученные при обследовании 11 практически здоровых добровольцев (контрольная группа). Данные параметры оценивали иммуноферментным методом (ИФА) с использованием тест-систем Cloud-Clone Corp. (Китай) в соответствии с протоколом фирмы-производителя на микропланшетном ридере FilterMax F5 (США). У пациентов основной группы также была выполнена оценка характера изменений уровня С-реактивного белка (СРБ); при этом значение уровней СРБ у каждого пациента были бинаризованы таким образом, чтобы отображать два имеющих принципиальное значение в рамках данной работы варианта уровня этого показателя: <5 мг/л или ≥5 мг/л. У 14 пациентов основной группы дополнительно были выполнены иммунологические исследования таких параметров, как стимулированный цитохимический индекс (СЦИст) и коэффициент мобилизации (КМ), определявшихся при проведении NBT-теста с нейтрофильными гранулоцитами. Данные тесты показывают кислородзависимую микробицидную активность нейтрофильных гранулоцитов и являются интегральными показателями активности клеточного иммунитета [15].

Оцениваемые исходы. В ходе клинических наблюдений оценивался характер приживления трансплантата путем сравнения частоты нежелательных исходов и осложнений у пациентов различных групп, наиболее серьезным из которых является реакция иммунной несостоятельности трансплантата или БТ. У пациентов основной группы после проведения СКП на каждой консультации хирургом проводилась оценка состояния трансплантата, все признаки указывали в карте и при фоторегистрации. Трансплантат признавали несостоятельным в случае потери прозрачности, наличия дефектов эпителия, сохраняющихся более 2 месяцев, несмотря на проведение иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии. В группе сравнения оценку приживления трансплантата проводили по данным медицинской документации. Несостоятельность или БТ определялась в случае упоминания в базе данных или медицинской карте пациента о развитии БТ в качестве основного, сопутствующего диагноза или послеоперационного осложнения; при проведении рекератопластики или назначении курса консервативной терапии БТ. Помутнение роговицы, если оно регистрировалось

менее 2 месяцев и регрессировало в результате терапии, не расценивались в нашем исследовании как БТ. Случаи снижения остроты зрения по другой причине при наличии прозрачного трансплантата не расценивались в качестве неудачного исхода.

Статистическая обработка данных. Для статистической обработки полученных данных использовались программное обеспечение Statistica, версия 13.3 (StatSoft Inc., США), GraphPad Prism 6.01 (GraphPad Software Inc., США) и язык R (R Core Team). Для проверки на нормальность распределения использовался тест Шапиро — Уилка. Величины, характер распределения которых был отличен от нормального, сравнивались с использованием методов непараметрической статистики: тест Манна — Уитни для сравнения независимых переменных и тест Вилкоксона для сравнения зависимых переменных. Для сравнения данных с нормальным распределением использовался *t*-критерий Стьюдента. Для сравнения категориальных величин использовались критерии χ^2 МакНемара с поправкой Эдвардса для связанных переменных, и χ^2 Пирсона для независимых. С помощью метода времен жизни Каплана — Майера вычислялась выживаемость трансплантата [16]. Различия между сравниваемыми величинами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе проведенного исследования были проанализированы уровни общего IgG и IgM в плазме крови, в первую очередь в целях анализа эффективности проводимой эфферентной терапии. Из таблицы 1 видно, что уровни

IgM не превышали референтные значения для данного показателя, что исключает наличие у пациентов острого воспалительного процесса или обострения хронических системных и инфекционных заболеваний, однако содержание IgG было в группе КНР на 51 %, а в группе КВР — на 62 % выше, чем в контрольной группе ($p = 0,033$ и $p = 0,041$ соответственно).

После проведения курса плазмафереза было отмечено снижение уровней IgG (на 33 %, $p < 0,05$) до значений контрольной группы (табл. 1). При анализе динамики изменения концентрации провоспалительных цитокинов IL1- β и IL6 было показано их значительное увеличение для всех исследуемых групп пациентов. При этом проведение плазмафереза оказывало нивелирующий эффект на содержание IL1- β (снизилось на 32 %, $p < 0,05$) в группе КВР, что может служить подтверждением противовоспалительного эффекта плазмафереза, а также демонстрирует разный характер реакции на кератопластику и плазмаферез у пациентов в зависимости от степени риска кератопластики.

Оценка иммунокорректирующего эффекта лечебного плазмафереза

Увеличение количества пациентов с уровнем СРБ ниже 5 мг/л после проведения плазмафереза носило статистически значимый характер (χ^2 МакНемара с поправкой Эдвардса = 11,529, $p = 0,0007$) — у 38,10 % пациентов в основной группе (суммарно по обеим подгруппам) наблюдалось снижение уровня СРБ (см. рис. 1).

Значения СЦИст, Ме (Q1; Q3): до плазмафереза — 0,985 (0,780; 1,410); после — 0,740 (0,580; 1,050), W-test,

Таблица 1. Показатели системного иммунитета до курса плазмафереза (ПА) и после проведения плазмафереза и кератопластики, Ме (Q1; Q3).

Группа	Показатель системного иммунитета					
	IgM, r/n	IgG, r/n	IL1- β , нг/мл	IL4, нг/мл	IL6, нг/мл	IL17A, нг/мл
Контроль	1,69 (1,25; 1,78)	11,6 (9,7; 12,8)	9,78 (6,87; 11,16)	7,42 (4,33; 12,71)	3,14 (2,16; 3,62)	3,65 (2,78; 4,15)
Основная 1 до ПА	1,47 (1,20; 1,77)	17,6* (12,8; 21,3)	37,12* (19,74; 47,29)	6,81 (6,57; 8,65)	6,14* (3,97; 6,74)	4,36 (3,71; 5,43)
Основная 1 после ПА и операции	1,23* (1,04; 1,25)	13,1 (12,2; 17,0)	47,43* (34,21; 53,50)	7,43 (6,39; 8,31)	6,94* (6,21; 9,29)	6,00* (5,10; 6,48)
Основная 2 до ПА	1,26 (1,04; 1,47)	18,8* (17,9; 26,7)	36,56* (28,09; 53,40)	4,22 (3,30; 9,62)	7,06* (3,65; 9,03)	2,56 (1,88; 3,68)
Основная 2 после ПА и операции	1,18* (0,69; 1,40)	12,6# (11,0; 13,9)	24,96*# (21,52; 28,90)	2,87* (1,81; 3,73)	4,11 (3,13; 4,78)	2,80 (2,20; 3,88)

Примечание: * — значимые различия относительно значений контрольной группы ($p < 0,05$; MU-test). # — значимые различия относительно значений данной группы до плазмафереза и кератопластики ($p < 0,05$; W-test).

Table 1. Systemic immunity indexes before plasmapheresis and after course of plasmapheresis and keratoplasty, Me (Q1; Q3).

Group	Systemic immunity index					
	IgM, r/n	IgG, r/n	IL1- β , нг/мл	IL4, нг/мл	IL6, нг/мл	IL17A, нг/мл
Control	1.69 (1.25; 1.78)	11.6 (9.7; 12.8)	9.78 (6.87; 11.16)	7.42 (4.33; 12.71)	3.14 (2.16; 3.62)	3.65 (2.78; 4.15)
Main 1 before PA	1.47 (1.20; 1.77)	17.6* (12.8; 21.3)	37.12* (19.74; 47.29)	6.81 (6.57; 8.65)	6.14* (3.97; 6.74)	4.36 (3.71; 5.43)
Main 1 after PA and operation	1.23* (1.04; 1.25)	13.1 (12.2; 17.0)	47.43* (34.21; 53.50)	7.43 (6.39; 8.31)	6.94* (6.21; 9.29)	6.00* (5.10; 6.48)
Main 2 before PA	1.26 (1.04; 1.47)	18.8* (17.9; 26.7)	36.56* (28.09; 53.40)	4.22 (3.30; 9.62)	7.06* (3.65; 9.03)	2.56 (1.88; 3.68)
Main 2 after PA and operation	1.18* (0.69; 1.40)	12.6# (11.0; 13.9)	24.96*# (21.52; 28.90)	2.87* (1.81; 3.73)	4.11 (3.13; 4.78)	2.80 (2.20; 3.88)

Note: * — significant differences relative to the values of the control group ($p < 0,05$; MU-test). # — significant differences relative to the values of this group before plasmapheresis and keratoplasty ($p < 0,05$; W-test).

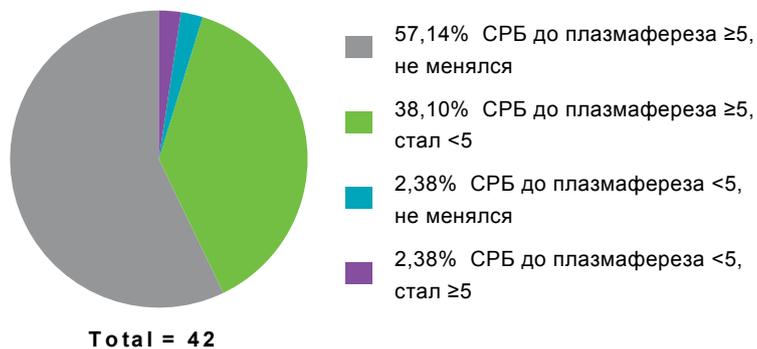


Рис. 1. Соотношение пациентов по характеру изменений уровня С-реактивного белка после проведенной эфферентной терапии, %

Fig. 1. The ratio of patients by C-reactive protein level changes character after efferent therapy, %

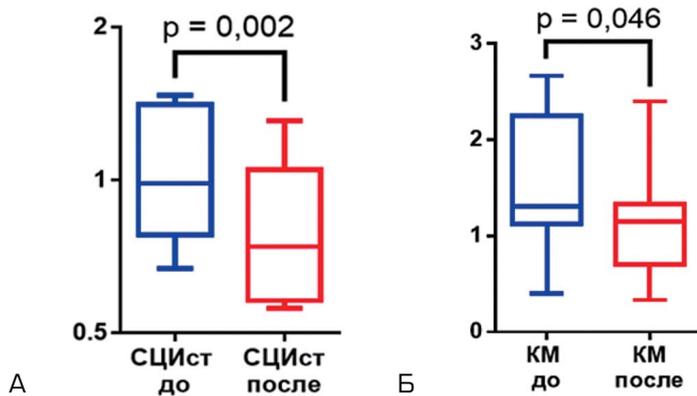


Рис. 2. Сравнение значений среднего стимулированного цитохимического индекса (А) и коэффициента мобилизации (Б) до и после эфферентной терапии суммарно у пациентов обеих подгрупп основной группы после проведения плазмафереза

Fig. 2. Comparison of average stimulated cytochemical index (A) and mobilization coefficient (B) before and after efferent therapy in total in patients of both subgroups of the main group after plasmapheresis

$p = 0,002$. Наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателя СЦИст на 24,9 %. Значения КМ до эфферентной терапии у пациентов с кератопластикой составляли 1,31 (1,13; 2,25); после курса — 1,15 (0,70; 1,33), W -test, $p < 0,05$. Наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателя КМ на 12,2 %. Таким образом, оценка клеточного иммунитета показывает его снижение после проведения курса плазмафереза.

Для клинической оценки эффективности применения плазмафереза у пациентов с кератопластикой было проведено сравнение частоты нежелательных исходов. Наиболее серьезным осложнением кератопластики является реакция иммунной несостоятельности трансплантата или БТ. Сравнение частоты этого осложнения в основной группе и группе сравнения представлено в таблице 2.

В обеих подгруппах группы сравнения суммарно у 24 % пациентов развивалась БТ. При этом между подгруппами имеются статистически значимые (χ^2 Пирсона 6,18, $p = 0,01$) различия — в группе сравнения 2 у пациентов с КВР встречаемость БТ была в 2,64 раза выше (37 %) по сравнению с величиной данного показателя у пациентов с КНР из группы сравнения 1 (14 %). В основной группе не было случаев болезни трансплантата, но были эпизоды помутнения роговицы у 3 пациентов подгруппы КВР, закончившиеся излечением в течение 2 месяцев и прозрачным приживлением трансплантата.

Результатом анализа Каплана — Мейера, рассчитывающего количество дней выживания

Таблица 2. Частота развития БТ в основной группе и группе сравнения и их подгруппах, шт., % (период наблюдения 500 дней)

Период наблюдения 500 дней (1,3 года)	Подгруппа (степень риска кератопластики)	Прозрачное приживление		Болезнь трансплантата	
		по подгруппам	всего в группе	по подгруппам	всего в группе
Группы сравнения	1 (КНР) (n = 42)	37 (86 %)	71 (76 %)	5 (14 %)	22 (24 %)
	2 (КВР) (n = 51)	34 (63 %)		17 (37 %)*	
Основные группы	1 (КНР) (n = 21)	21 (100 %)	42 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	2 (КВР) (n = 21)	21 (100 %)		0 (0 %)	

Примечание: * — наличие статистически значимых различий между подгруппами пациентов с КНР и КВР группы сравнения: χ^2 Пирсона 6,18, $p = 0,01$.

Table 2. Frequency of transplant rejections in the Main group and Comparison group and theirs subgroups, cases, % (follow up period — 500 days)

Follow up period 500 days (1,3 y.)	Subgroup (keratoplasty risk degree)	Transparent engraftment		Graft disease	
		by subgroups	total in the group	by subgroups	total in the group
Comparison groups	1 (LRK) (n = 42)	37 (86 %)	71 (76 %)	5 (14 %)	22 (24 %)
	2 (HRK) (n = 51)	34 (63 %)		17 (37 %)*	
Main groups	1 (LRK) (n = 21)	21 (100 %)	42 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	2 (HRK) (n = 21)	21 (100 %)		0 (0 %)	

Note: * — the presence of statistically significant differences between the subgroups of patients with LRK and HRK of the Comparison group: Pearson χ^2 6.18, $p = 0.01$.

трансплантата у пациентов группы сравнения и основной группы, стал график, представленный на рисунке 3. Для обеспечения равнозначности сравнения случаев мы оценивали данные первых 1,3 года (500 дней) наблюдения и в ретроспективной, и в проспективной группе, учитывая, что профилактический эффект курса плазмафереза в максимальной степени влияет на риск развития именно ранней реакции иммунологического отторжения трансплантата.

На графике функции выживаемости трансплантата (рис. 3) в группах сравнения (8 лет наблюдения): максимальное количество случаев БТ имело место в первые 1,3 года (=500 дней) после операции (24 %); затем, к концу 3-го года после кератопластики, число случаев прозрачного приживления снизилось с 76 до 60 %. При этом в основной группе пациентов (с плазмаферезом) график кумулятивной доли выживших трансплантатов показывает достаточно обнадеживающий тренд выживания трансплантата роговицы: за 1,3-летний период наблюдения пока не отмечаются случаи БТ. Однако статистический критерий Гехана — Вилкоксона для двух групп не продемонстрировал достоверности различий (стат. крит. = 0,90; $p = 0,36$), что, возможно, объясняется еще относительно небольшим временем наблюдения.

Наряду с успешностью приживления трансплантата одним из объективных критериев эффективности применяемой технологии является функциональный результат в виде повышения остроты зрения

(ОЗ), полученный после проведения кератопластики (см. табл. 3).

В *основных группах* получен хороший функциональный результат по остроте зрения: ОЗ повысилась через 1 мес. после операции в 2,5 раза, к концу года — в 3,25 раза; ОЗК повысилась через 1 мес. после

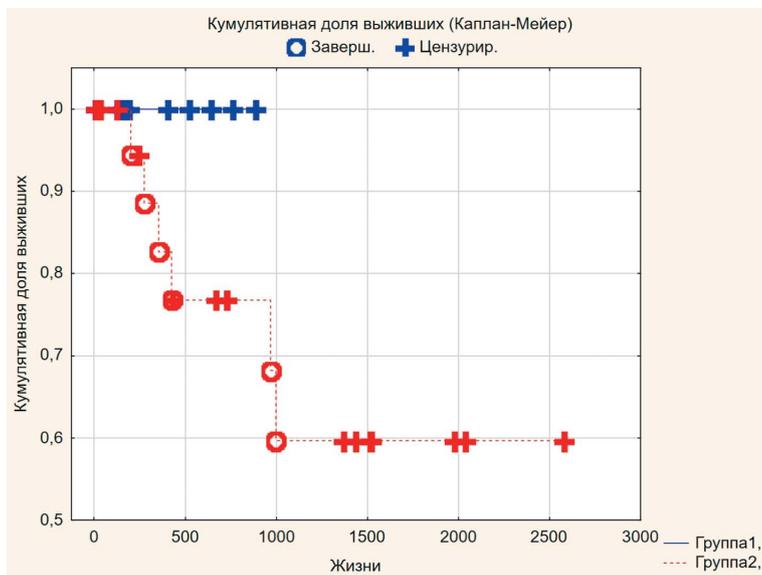


Рис. 3. Анализ выживаемости трансплантата (тест Каплана — Мейера) в обеих подгруппах основной группы («Группа 1» на графике) за 1 год наблюдения и обеих подгруппах группы сравнения («Группа 2» на графике) за 8-летний период наблюдения. По оси X — дни «жизни» трансплантата

Fig. 3. Graft survival analysis (Kaplan—Meier estimator) over a 1.3-year follow-up period in the Main group (“Group 1” on the graph) and in the Comparison group (“Group 2” on the graph) over an 8-year follow-up period. On the X-axis — the days of the graft “life”

Таблица 3. Острота зрения (ОЗ) и острота зрения с коррекцией (ОЗК) в основных группах (1) и группах сравнения (2)

Показатель, этап исследования (месяцы)	t-критерий для зависимых выборок, 1 — основная группа, 2 — группа сравнения					
	M (1)	M (2)	t-знач.	p	σ (1)	σ (2)
ОЗ до операции	0,04	0,03	1,41	0,162	0,07	0,05
ОЗ после операции	0,10	0,06	1,96	0,053	0,10	0,06
ОЗ 9–12 мес.	0,13	0,06	1,72	0,094	0,16	0,09
ОЗК до операции	0,15	0,13	0,49	0,626	0,12	0,13
ОЗК после операции	0,28	0,20	1,20	0,239	0,20	0,09
ОЗК 9–12 мес.	0,36	0,33	0,26	0,793	0,22	0,30

Table 3. Visual acuity (VA) and best corrected visual acuity (BCVA) in the Main Groups (1) and in the Comparison Groups (2)

Indicator, research stage (months)	t-test for dependent samples, 1 — Main Group, 2 — Comparison Group					
	M (1)	M (2)	t-test	p	σ (1)	σ (2)
VA preoperatively	0.04	0.03	1.41	0.162	0.07	0.05
VA postoperatively	0.10	0.06	1.96	0.053	0.10	0.06
VA 9–12 months	0.13	0.06	1.72	0.094	0.16	0.09
BCVA preoperatively	0.15	0.13	0.49	0.626	0.12	0.13
BCVA postoperatively	0.28	0.20	1.20	0.239	0.20	0.09
BCVA 9–12 months	0.36	0.33	0.26	0.793	0.22	0.30

кератопластики в 1,8 раза, к концу года наблюдения — в 2,4 раза. При этом в подгруппах через один год: в основной группе КНР ОЗК составила 0,46, а в группе КВР ОЗК повысилась до 0,3.

В *группах сравнения*: через 1 мес. после операции ОЗ повысилась в 2 раза, результат сохранился на том же уровне к концу года; ОЗК через 1 мес. после операции повысилась в 1,5 раза, к концу года — в 2,5 раза, при этом в подгруппах через один год: в группе сравнения КНР ОЗК составила 0,36; в группе КВР ОЗК практически не изменилась по сравнению с дооперационными показателями и составила 0,2.

Таким образом, в обеих подгруппах — КНР и КВР — в основной проспективной группе прибавка ОЗК была на 0,1 больше, чем в группах сравнения.

ОБСУЖДЕНИЕ

СРБ является ключевым медиатором острой фазы и маркером воспаления. В настоящее время активно изучается его роль не только в патогенезе осложнений инфекционных заболеваний, но и при других патологиях. Поскольку в связи с вышесказанным СРБ может являться потенциальной терапевтической мишенью, изучаются и способы снижения его уровня в крови, в том числе с помощью терапевтического афереза [17]. В нашей работе было выявлено, что у пациентов, которым проводилась кератопластика и курс терапевтического плазмафереза, происходило статистически значимое снижение уровня СРБ после курса данной процедуры (рис. 1). Учитывая способность СРБ принимать участие в индукции аутоиммунных реакций, можно предположить, что его снижение может способствовать уменьшению риска развития осложнений, связанных с иммунной реакцией отторжения трансплантата. Кроме того, поскольку СРБ является интегративным маркером воспаления [18], его снижение говорит об уменьшении выраженности воспалительных процессов у обследованных пациентов. В связи с вышеизложенным наблюдаемый характер реагирования показателей СРБ у пациентов с кератопластикой на проведение плазмафереза в периоперационном периоде может говорить об уменьшении воспаления, а это надо рассматривать как один из эффектов данной процедуры, способный снижать вероятность развития осложнений в послеоперационном периоде.

Стимулированный цитохимический индекс (СЦИст) и коэффициент мобилизации (КМ) определяются при проведении NBT-теста с нейтрофильными гранулоцитами и отражают кислородзависимую микробцидную активность НГ, являясь интегральными показателями активности клеточного иммунитета. Кроме того, согласно мнению ряда авторов, данные параметры чувствительно реагируют на малейшие сдвиги гомеостаза, отражая, в широком смысле, состояние реактивности макроорганизма [15]. Наблюдаемое у пациентов основной группы снижение уровней данных показателей

(рис. 2) может указывать на снижение интенсивности реагирования иммунной системы на антигенную нагрузку вследствие иммунокорригирующего действия плазмафереза.

После проведения курса плазмафереза было отмечено снижение уровней IgG у пациентов основной группы до значений, близких к таковым в контрольной группе (табл. 1). При анализе динамики изменения концентрации провоспалительных цитокинов IL1-β и IL6 в основной группе исходно наблюдался их значительно повышенный уровень. После проведения плазмафереза происходило снижение содержания IL1-β у пациентов с КВР основной группы (в подгруппе 2), однако при этом не было выявлено снижения IL1-β и IL6 у пациентов с КНР основной группы (в подгруппе 1), что демонстрирует разный характер реакции на процедуру у пациентов в зависимости от степени риска кератопластики.

Наблюдаемые иммунологические изменения находят свое подтверждение в клинических проявлениях. Так, у пациентов группы сравнения, не получавших курс плазмафереза в предоперационном периоде, в сроке наблюдения 1,3 года в 24 % случаев развивалась БТ, в то время как у пациентов обеих подгрупп основной группы, получавших курс терапевтического плазмафереза в периоперационном периоде, не регистрировались случаи БТ, а имевшиеся 3 эпизода транзитного помутнения роговицы во второй подгруппе (пациенты с КВР) закончились излечением с последующим прозрачным приживлением. Данные результаты свидетельствуют о различном характере клинических исходов, что связано со способностью плазмафереза, проводимого с профилактической целью, предотвращать развитие БТ у пациентов с кератопластикой, причем в случае как КНР, так и КВР.

ВЫВОДЫ

1. Статистически значимое увеличение количества случаев снижения уровня С-реактивного белка и статистически значимое снижение медианных значений СЦИст и КМ после прохождения пациентами курса терапевтического плазмафереза говорят о выраженном противовоспалительном эффекте данной процедуры, а также о снижении интенсивности реагирования иммунной системы на антигенную нагрузку вследствие иммунокорректирующего действия плазмафереза.

2. Проведение эфферентной иммунокорректирующей терапии потенциально может предотвратить каскадные разрушающие биологические эффекты цитокинов, о чем свидетельствует отсутствие повышения уровней провоспалительных и регуляторных цитокинов относительно исходного уровня у пациентов с КВР после проведения кератопластики.

3. Пациенты с кератопластикой различной степени риска по-разному реагируют на антигенную нагрузку, связанную с трансплантацией, что проявляется

снижением содержания IL-1 β в подгруппе 2-й основной группы (у пациентов с КВР), при отсутствии снижения IL-1 β и IL6 в подгруппе 1-й основной группы (у пациентов с КНР).

4. Пациенты основной группы демонстрировали лучший тренд выживаемости трансплантата: за период наблюдения у них не отмечалось случаев отторжения в то время, как в группе сравнения (суммарно по двум подгруппам) максимальное количество случаев БТ наблюдалось в первые 500 дней после операции (стат. крит. Гехана — Вилкоксона = 0,90; $p = 0,36$). Это говорит о способности плазмафереза, проводимого в предоперационном периоде, предотвращать развитие БТ у пациентов с кератопластикой. Однако для более значимого подтверждения этой зависимости необходимо продолжать наблюдения.

5. В подгруппах КНР основной группы и группы сравнения был получен хороший функциональный результат в виде повышения ОЗК до 0,46 и 0,36 соответственно. Однако в подгруппах КВР результат в группе сравнения был ниже, чем в основной группе, что, возможно, объясняется значительным числом послеоперационных осложнений в виде БТ. Таким образом, в обеих подгруппах — КНР и КВР — в основной проспективной группе прибавка ОЗК была на 0,1 больше, чем в группе сравнения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Сахнов С.Н. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
Мясникова В.В. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных;
Мелконян К.И. — сбор данных, анализ и интерпретация данных;
Кравченко С.В. — подготовка статьи, анализ и интерпретация данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bai J, Fu H, Bazinet L, Birsner A.E., D'amato R.J. A method for developing novel 3D cornea-on-a-chip using primary murine corneal epithelial and endothelial cells. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:453. DOI: 10.3389/fphar.2020.00453
- Zhang B, Xue Q, Li J, Ma L, Yao Y, Ye H, Cui Z, Yang H. 3D bioprinting for artificial cornea: Challenges and perspectives. *Medical engineering & physics*. 2019;71:68–78. DOI: 10.1016/j.medengphy.2019.05.002
- Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Романов А.В., Кравченко С.В. Перспективы применения плазмафереза для профилактики реакции отторжения трансплантата роговицы. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;3: [Sakhnov S.N., Myasnikova V.V., Romanov A.V., Kravchenko S.V. Prospects of using plasmapheresis for preventing the transplant rejection. *Modern Problems of Science and Education = Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;3: (In Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.30806
- Hori J, Yamaguchi T, Keino H, Hamrah P, Maruyama K. Immune privilege in corneal transplantation. *Progress in retinal and eye research*. 2019;72:100758. DOI: 10.1016/j.preteyres.2019.04.002
- Батурина Г.С., Каткова Л.Е., Соленов Е.И., Исаков И.А. Восстановление функции эндотелия роговицы глаза (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(3):28–34. [Baturina G.S., Katkova L.E., Solenov E.I., Iskakov I.A. restoration of cornea endothelium function (review). *Siberian Scientific Medical Journal = Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2019;39(3):28–34 (In Russ.)]. DOI: 10.15372/SSMJ20190304
- Inoue K, Tsuru T. ABO antigen blood-group compatibility and allograft rejection in corneal transplantation. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1999;77(5):495–499. DOI: 10.1034/j.1600-0420.1999.770501.x
- Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., Саловарова Е.П., Крахмалева Д.А. Факторы риска, клинические проявления, методы профилактики и лечения реакции отторжения трансплантата роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(6):108–116. [Trufanov S.V., Subbot A.M., Malozhen S.A., Salovarova E.P., Krakhmaleva D.A. Risk factors, clinical presentations, prevention, and treatment of corneal graft rejection. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftalmologii*. 2016;132(6):108–116 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma20161326108-116
- Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Марцинкевич А.О., Мелконян К.И., Русинова Т.В., Юцкевич Я.А. Прогностическая и профилактическая роль различных факторов в отторжении роговицы после кератопластики. *Офтальмохирургия*. 2021;1:82–87. [Sakhnov S.N., Myasnikova V.V., Martsinkevich A.O., Melkonyan K.I., Rusinova T.V., Yutskevich Ya.A. Prognostic and preventive role of various factors in corneal rejection after keratoplasty. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftal'mokhirurgiya*. 2021;1:82–87 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2021-1-82-87
- Xie P, Tao M, Peng K, Zhao H, Zhang K, Sheng Y, Ankawi G, Ronco C. Plasmapheresis therapy in kidney transplant rejection. *Blood purification*. 2019;47(1–3):73–84. DOI: 10.1159/000493521
- Lee H.J., Shin K.H., Jo S.Y., Kim H.H. Transfusion and Plasmapheresis in Heart and Lung Transplantation in Korea. *The Korean Journal of Blood Transfusion*. 2021;32(2):129–131. DOI: 10.17945/kjbt.2021.32.2.129
- Brar H.S., Dadlani A., Ng A.M. Successful High-Volume Plasmapheresis in Acute Liver Failure. *Cureus*. 2021;13(7):e16143. DOI: 10.7759/cureus.16143
- Pranathi B, Nooreen N, Gadde M, Videkar A. Role of plasmapheresis in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J. Med. Sci. Res*. 2019;7(4):115–119. DOI: 10.17727/jmsr.2019/7-20
- Гулиева М.Г. Эфферентная терапия — плазмаферез (Обзор литературы). *Azerbaijan Journal of Ophthalmology*. 2020;34(3):89–104. [Gulieva M.G. Efferent therapy — plasmapheresis (literature review). *Azerbaijan Journal of Ophthalmology* 2020;34(3):89–104 (In Russ.)].
- Merz T, Marchesoni I, Caminiti G, Romanelli F. Efficacy of plasmapheresis as treatment for bilateral hyperviscosity syndrome related retinopathy in multiple myeloma. *European Journal of Ophthalmology*. 2021;1120672121997069. DOI: 10.1177/1120672121997069
- Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Тараканов В.А., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Русинова Т.В., Евлевский А.А., Малиновская В.В. Нейтрофильные гранулоциты: отражение в зеркале современных представлений. UK, USA, Moscow: Capricorn Publishing; 2018. 338 с. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V., Tarakanov V.A., Lomtadidze L.V., Kolesnikova N.V., Rusinova T.V., Evlevsky A.A., Malinovskaya V.V. Neutrophilic granulocytes: a reflection in the mirror of modern ideas. UK, USA, Moscow: Capricorn Publishing; 2018. 338 p. (In Russ.)].
- Barraquer R.I., Pareja-Aricò L, Gómez-Benloch A, Michael R. Risk factors for graft failure after penetrating keratoplasty. *Medicine*. 2019;98(17):e15274. DOI: 10.1097/MD.00000000000015274
- Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Покровский С.Н. C-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. *Российский кардиологический журнал*. 2021;(6):4138. [Utkina E.A., Afanasyeva O.I., Pokrovsky S.N. C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target. *Russian Journal of Cardiology = Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2021;26(6):4138 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4138
- Полевщиков А.В., Назаров П.Г. Иммунология белков острой фазы воспаления и работы ПВ Петрова. *Иммунология*. 2020;41(2):167–173. [Polevshchikov A.V., Nazarov P.G. Immunology of acute phase proteins of inflammation and work of R.V. Petrov. *Immunology = Immunologiya*. 2020;41(2):167–173 (In Russ.)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-167-173

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сахнов Сергей Николаевич
кандидат медицинских наук, кандидат экономических наук, доцент, директор, заведующий кафедрой глазных болезней, заслуженный врач РФ, председатель межрегионального Совета ООР по ЮФО, академик РАЕН
ул. Красных Партизан, 6, Краснодар, 350012, Российская Федерация
ул. им. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2100-2972>

Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мясникова Виктория Владимировна
доктор медицинских наук, доцент, зам. директора по научной работе, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии
ул. Красных Партизан, 6, Краснодар, 350012, Российская Федерация
ул. им. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1748-7962>

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мелконян Карина Игоревна
кандидат медицинских наук, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией
ул. им. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кравченко Сергей Владимирович
кандидат медицинских наук, научный сотрудник
ул. Красных Партизан, 6, Краснодар, 350012, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2733-1072>

ABOUT THE AUTHORS

Krasnodar Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Kuban State Medical University
Sakhnov Sergey N.
PhD, PhD (Biology), docent, director, Honored Doctor of the Russian Federation, RAEN academician
Krasnih partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation
Mitrofan Sedin str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2100-2972>

Krasnodar Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Kuban State Medical University
Myasnikova Viktoriya V.
MD, associate professor, deputy director for research, Associate Professor of the department of anesthesiology, reanimatology and transfusiology
Krasnih partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation
Mitrofan Sedin str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1748-7962>

Kuban State Medical University
Melkonyan Karina I.
PhD, head of the central research laboratory
Mitrofan Sedin str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Krasnodar Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Kravchenko Sergei V.
PhD, research officer
Krasnih partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2733-1072>

Особенности первичной глазной инвалидности в Краснодарском крае в 2016–2018 годах

А.С. Апостолова¹А.В. Малышев²А.А. Башко³, А.А. Сергиенко⁴, Е.В. Кудрявцева¹¹ ООО «Три-З»

ул. Красных Партизан, 18, Краснодар, 350047, Российская Федерация

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»
Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. 1 Мая, 167, Краснодар, 350086, Российская Федерация³ ФНУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Краснодарскому краю»
ул. Чапаева, 58, Краснодар, 350000, Российская Федерация⁴ ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края
пл. Победы, 1, Краснодар, 350007, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):955–961

Целью работы явилось изучение состояния и динамики изменений первичной глазной инвалидности в период 2016–2018 гг. по нозологическим формам. Произведено сплошное ретроспективное исследование по данным отчетных документов бюро МСЭ. В 2016–2017–2018 гг. регистрировались следующие показатели первичной инвалидности (на 10 тыс. населения): среди взрослого населения (18 лет и старше) 69,0–70,7–68,6 соответственно; среди трудоспособного населения 42,8–44,1–41,1 соответственно; среди населения пенсионного возраста 125,1–126,4–124,6 соответственно. В структуре первичной инвалидности взрослого населения по тяжести за период 2016–2018 гг. в динамике зарегистрирован рост удельного веса 1-й и 3-й групп при снижении доли инвалидности 2-й группы. В нозологической структуре первичной инвалидности взрослого населения за 2016–2017–2018 гг. болезни глаза составили 3, 3 и 3,2 % соответственно от всех впервые признанных инвалидами. Отмечен рост впервые обратившихся в бюро МСЭ. В нозологической структуре первичной инвалидности процентное соотношение больных глаукомой за истекший период составило 47–33–32,5 % от общего числа первичной инвалидности по болезням глаз, что определило 1-е ранговое место. Отмечен поступательный прирост числа инвалидов вследствие глаукомы 1-й и 2-й групп на протяжении всего исследуемого периода. В нозологической структуре первичной инвалидности за 2016–2017–2018 гг. процентное соотношение больных заболеваниями сетчатки составило 25–23–23,8 % от общего числа первичной инвалидности по болезням глаз, что соответствует 2-му ранговому месту. Отмечен поступательный прирост числа инвалидов 2-й группы и невысокий удельный вес лиц трудоспособного возраста в структуре первичной глазной инвалидности. Стабильно высокая доля первичного выхода на инвалидность и поступательный прирост тяжелых форм инвалидности в совокупности с увеличением лиц пенсионного возраста в Краснодарском крае формируют неблагоприятный прогноз по увеличению количества слепых и слабовидящих жителей края.

Ключевые слова: медико-социальная экспертиза, первичная инвалидность, инвалидность по глаукоме, инвалидность по заболеваниям сетчатки, детская инвалидность, инвалидность трудоспособного возраста

Для цитирования: Апостолова А.С., Малышев А.В., Башко А.А., Сергиенко А.А., Кудрявцева Е.В. Особенности первичной глазной инвалидности в Краснодарском крае в 2016–2018 годах. *Офтальмология*. 2021;18(4):955–961. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-955-961>

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

Конфликт интересов отсутствует



Features of Primary Ocular Disability in the Krasnodar Region in 2016–2018

A.S. Apostolova¹, A.V. Malyshev², A.A. Bashko³, A.A. Sergienko⁴, E.V. Kudryavceva¹

¹Tri-Z LLC

Krasnykh Partizan str., 18, Krasnodar, 350047, Russian Federation

²Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 named prof. S.V. Ochapovsky
1 May str., 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation

³Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Krasnodar territory
Chapaev str., 58, Krasnodar, 350000, Russian Federation

⁴Children's Regional Clinical Hospital
Victory sq., 1, Krasnodar, 350007, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):955–961

Purpose: to study the state and dynamics of changes in primary ocular disability in the period 2016–2018 by nosological forms. A complete retrospective study was made based on the data of the MSE (medical and social expertise) Bureau's reporting documents. The following indicators of primary disability (per 10 thousand population) were registered from 2016 till 2018: among the adult population (18 years and older) 69,0–70,7–68,6 respectively; among the able-bodied population 42,8–44,1–41,1 respectively; among the population of retirement age — 125,1–126,4–124,6 accordingly. In the structure of primary disability of the adult population by severity for the period 2016–2018, the dynamics recorded an increase in the proportion of 1 group and 3 group with a decrease in the share of disability of 2 group. In the nosological structure of primary disability of the adult population in 2016–2017–2018, eye diseases account for 3 %, 3 % and 3.2 %, respectively, of all first recognized as disabled. There has been an increase in first-time applicants to the MSE Bureau. In the nosological structure of primary disability, the percentage of glaucoma patients over the past period is 47–33–32.5 % of the total number of primary disability for eye diseases, which determines the 1st rank. There is a progressive increase in the number of people with disabilities due to glaucoma of group 1 and group 2 throughout the study period. In the nosological structure of primary disability for 2016–2018 the percentage of patients with retinal diseases is 25–23–23.8 % of the total number of primary disability for eye diseases, which corresponds to the 2nd rank. There is a progressive increase in the number of disabled people in group 2. A low proportion of persons of working age in the structure of primary ocular disability was noted. A consistently high share of primary disability and a progressive increase in severe disability combined with an increase in persons of retirement age in the Krasnodar region forms an unfavorable forecast for an increase in the number of blind and visually impaired residents of the region.

Keywords: primary disability, disability in glaucoma, medical and social expertise, disabled by diseases of the retina, children's disability, disability of working age

For citation: Apostolova A.S., Malyshev A.V., Bashko A.A., Sergienko A.A., Kudryavceva E.V. Features of Primary Ocular Disability in the Krasnodar Region in 2016–2018. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):955–961. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-955-961>

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

There is no conflict of interests

Инвалидность по зрению в структуре общей инвалидности Российской Федерации составляет лишь 3,9–3,6 %, однако следует отметить наиболее тяжелую социальную реабилитацию данной группы. Зачастую инвалидами по зрению становятся люди старшей возрастной группы по основным инвалидизирующим заболеваниям (глаукома, возрастная макулярная дегенерация). Однако инвалидами становятся также лица молодого трудоспособного возраста вследствие таких заболеваний, как миопия, травма, атрофия зрительного нерва. Реабилитация таких пациентов крайне сложна, и потому многие авторы отмечают важность такого критерия, как возраст первичного выхода на инвалидность, что определяет приоритет профилактики [1].

В Европе также основными причинами слепоты называют возрастную макулярную дегенерацию, диабетическую ретинопатию и глаукому.

Учитывая социальную значимость проблемы распространения заболеваний глаз, ВОЗ в рамках реализации

глобальной инициативы «Зрение-2020: право на зрение» разработала долгосрочный план действий по профилактике глазной патологии, который включает целенаправленные воздействия на основные причины предупреждаемой слепоты и нарушений зрения и предусматривает реализацию пяти стратегических целей [2].

Количественная и качественная характеристика глазной инвалидности демонстрируют удельный вес нозологических форм, формирующих инвалидность, их динамику за различные периоды времени, в различных возрастных группах, характеристику в каждой из групп. Эти данные необходимо предоставлять клиницистам для более осмысленного планирования и реализации лечебных и профилактических мероприятий, направленных на оптимизацию диагностики и лечения наиболее тяжелых и частых состояний, приводящих к инвалидности [3].

По данным ВОЗ, во всем мире наблюдается тенденция к постоянному росту количества слепых. Вместе

А.С. Апостолова, А.В. Малышев, А.А. Башко, А.А. Сергиенко, Е.В. Кудрявцева

с тем в России ранее, по данным некоторых авторов, контингент впервые признанных инвалидами сократился с 44,8 до 28,1 тысячи, общее число инвалидов по зрению уменьшилось с 142 до 110 тысяч [4].

Глаукома является одной из лидирующих причин слепоты в мире и занимает одно из ведущих ранговых мест среди причин утраты зрительных функций и в России. Резко возросла за последние 5 лет роль глаукомы среди причин первичной инвалидности (с 20 до 28 %) [4]. За период 2007–2016 гг. в России наблюдалось ухудшение эпидемиологической ситуации по глаукоме. Так, доля общей и первичной заболеваемости глаукомой среди всех видов патологии органа зрения в России за представленный период поступательно росла, а именно, общая заболеваемость взрослого населения увеличилась на 24,3 %, первичная — на 11 %, среди населения старшей возрастной группы эти показатели стабильны, колебания находятся в пределах 2,2–4,9 %.

Цель работы: изучить состояние и динамику изменений первичной глазной инвалидности в период 2016–2018 гг. по нозологическим формам, количественно и качественно охарактеризовать заболевания, являющиеся основной причиной слепоты и слабовидения в Краснодарском крае.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Произведено сплошное ретроспективное исследование по данным отчетных документов бюро МЭС. Изучено состояние и динамика первичной инвалидности вследствие болезней глаза в Краснодарском крае за период 2016–2018 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Численность населения Краснодарского края имеет тенденцию к неуклонному росту и составила в 2016 году 5 513 804 человека, в 2017 г. — 5 570 945 человек, в 2018 г. — 5 603 420 человек. Однако доля взрослого населения (18 лет и старше) имеет поступательную динамику снижения за 2016–2017–2018 годы, соответственно 80,1–79,7–79,4 %. При этом удельный вес населения в возрасте до 18 лет в представленные годы имеет тенденцию к увеличению: 19,9–20,3–20,6 % соответственно. Ежегодно в 2016–2018 гг. увеличивалась доля пожилых жителей края, соответственно на 25,5, 25,8 и 26,1 %, и одновременно снизился удельный вес населения трудоспособного возраста на 54,6–53,9–53,2 % соответственно. В структуре населения края удельный вес городского населения был стабильно выше сельского: 54,9 и 45,1 % соответственно. Гендерная структура была стабильна в течение 3 лет: 46,4 % мужчин, 53,6 % женщин.

За 2016–2018 годы объем освидетельствований с целью признания инвалидности составил 99 305 в 2016 году, 102 632 в 2017 году, 98 070 в 2018 году. В 2016–2018 гг. регистрировались следующие показатели первичной инвалидности: среди взрослого населения

(18 лет и старше) 30 482 человека в 2016 году, 31 399 человек в 2017 году, 30 503 человека в 2018 году, что составило на 10 тысяч населения соответствующего возраста 69,0–70,7–68,6; среди трудоспособного населения 42,8–44,1–41,1; среди населения пенсионного возраста 125,1–126,4–124,6 соответственно. В уровне первичной инвалидности 2016–2018 гг. (на 10 тысяч взрослого населения) преобладают инвалиды 2-й группы: 30,7–30,9–28,6, далее следуют инвалиды 3-й группы: 25,6–26,7–26,4, менее всего было инвалидов 1-й группы: 12,5–13,2–13,6 соответственно. Однако в структуре первичной инвалидности взрослого населения по тяжести за 2016–2018 гг. в динамике был зарегистрирован рост удельного веса 1-й группы, с 18,2 до 19,8 %, и 3-й группы, с 37,4 до 38,5 %, при снижении доли инвалидности 2-й группы с 44,4 до 41,7 %. В гендерной структуре впервые признанных инвалидами жителей из числа взрослого населения удельный вес мужчин и женщин был практически равным, немногим большая часть (57,6 %) впервые признанных инвалидами — жители города и 42,4 % — сельские жители.

В нозологической структуре первичной инвалидности взрослого населения за 2016–2018 гг. болезни глаза занимали 5–6–4-е ранговые места с количеством впервые признанных инвалидами 916–933–974 человека соответственно, что составило 3, 3 и 3,2 % от всех впервые признанных инвалидами. В структуре и уровне первичной инвалидности взрослого населения Краснодарского края (на 10 тысяч населения соответствующего возраста) отмечалась стабильность с незначительным увеличением количества инвалидов в 2018 году до 3,2 %, или 2,2 человека на 10 тысяч населения, из них трудоспособного возраста 2,4 %, или 1 человек на 10 тысяч населения, пенсионного возраста: 3,8 %, или 4,7 человека на 10 тысяч населения. Среди детского населения уровень первичной инвалидности составил 2,7 %, или 0,82 человека на 10 тысяч детского населения.

Среди лиц в возрасте 18 лет и старше в 2018 году из всех признанных инвалидами 1-й группы (6046 человек) инвалидность по болезням глаз и придаточного аппарата получили 207 человек, что составило 3,4 %; инвалидами 2-й группы признаны всего 12 721, из них по болезням глаз и придаточного аппарата 352 человека, что составило 2,8 %; инвалидами 3-й группы признаны 11 736 человек, из них по болезням глаз и придаточного аппарата 415 человек, что составило 3,5 %. Аналогичные данные получены в смежные годы.

По тяжести инвалидности среди лиц в возрасте старше 18 лет за 2018 год инвалидами 1-й группы признаны 21,3 %, инвалидами 2-й группы — 36,1 %, инвалидами 3-й группы — 42,6 % среди всех лиц, получивших инвалидность по болезням глаз и придаточного аппарата. Эти показатели имеют стабильное соотношение и мало отличаются в смежные годы. Отметим, что данные показатели можно считать неблагоприятными из-за высокого количества инвалидов тяжелой степени.

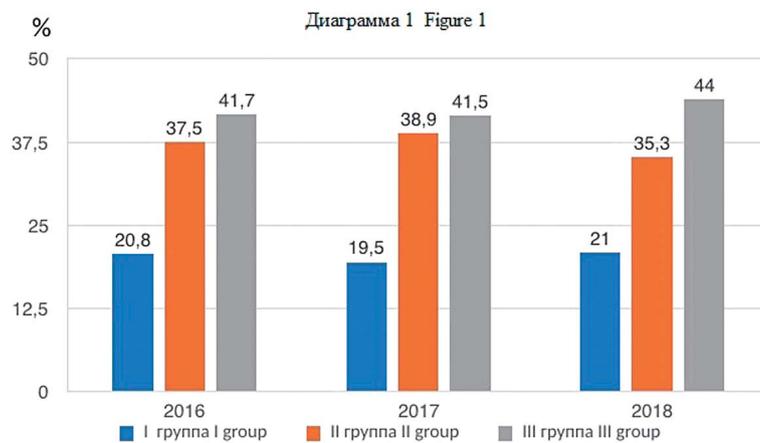


Рис. 1. Структура первичной инвалидности взрослого населения по группам инвалидности за 2016–2018 гг.

Fig. 1. Structure of primary disability of the adult population by disability groups for 2016–2018

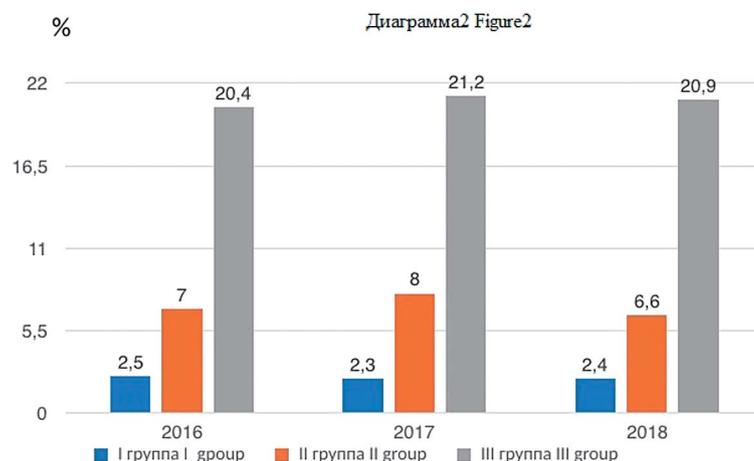


Рис. 2. Структура первичной инвалидности взрослого трудоспособного населения по группам инвалидности за 2016–2018 гг.

Fig. 2. Structure of primary disability of the adult able-bodied population by disability groups for 2016–2018

По данным отечественных авторов, особую значимость имеет усугубление тяжести инвалидности. Так, при переосвидетельствовании 1-ю группу инвалидности устанавливают в 40 %, 2-ю — в 38 %, а 3-ю группу — лишь в 22 % случаев. В итоге показатель увеличения тяжести достигает 28 %, что свидетельствует о крайне малой эффективности реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление здоровья и социального статуса инвалидов с патологией органа зрения [5].

Изучение нозологической структуры первичной инвалидности болезней глаза с учетом возраста в 2016–2018 гг. показало, что среди признанных инвалидами значительно преобладали лица пенсионного возраста (женщины старше 55 лет, мужчины старше 60 лет), что составило 70,3 %, а лица молодого трудоспособного возраста — 29,7 %.

Инвалидами по причине болезней глаз в возрасте до 18 лет за в 2016–2017–2018 гг. признаны 63–91–95 человек соответственно, удельный вес данного класса болезней невелик и составляет от первичной инвалидности по болезням глаз 2,1–2,7–2,7 % соответственно.

По данным, полученным ранее (в 2007–2009 годах), в Краснодарском крае ежегодно количество впервые признанных инвалидами вследствие заболеваний органа зрения составило в среднем 1,2 тысячи человек (взрослых и детей). В общем количестве инвалидов лица трудоспособного возраста составляют более половины среди всех признанных инвалидами. Наблюдался рост удельного веса инвалидов 1-й группы (11,5–15,7–17,2), инвалидов 2-й группы (36,5–39,4–37,4)¹.

В проведенном нами анализе за 2016–2018 гг. в Краснодарском крае по болезням глаз всего освидетельствование прошел 13 531 человек, в 2016 году — 4448 человек, в 2017 году — 4416 человек, в 2018 году — 4667 человек. В том числе впервые всего 3655 человек, в 2016 году — 1163 человека, в 2017 году — 1204 человека, в 2018 году — 1288 человек, что составило 26,1, 27,3 и 27,6 % соответственно от всех обратившихся в бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ). Таким образом, отмечен рост впервые обратившихся в бюро МСЭ.

Из освидетельствованных впервые за 2016–2018 гг. в Краснодарском крае по болезням глаз признаны инвалидами 2882 человека, в 2016 году — 939 человек, в 2017 году — 942 человека, в 2018 году — 1001 человек, что составило 21,1, 21,3 и 21,4 % соответственно от всех обратившихся в бюро МСЭ. Таким образом, мы отметили стабильное соотношение впервые признанных инвалидами от общего числа обратившихся в глазное бюро МСЭ за 2016–

2018 годы.

Распределение по группам инвалидности представлено на рисунке 1.

Из числа впервые признанных инвалидами лица трудоспособного возраста составили 879 человек, что соответствует 30,5 % от впервые признанных инвалидами.

Распределение по группам инвалидности трудоспособного населения от впервые признанных инвалидами по болезням глаз представлено на рисунке 2.

В период 2016–2018 гг. признаны инвалидами вследствие глаукомы 1082 человека. В нозологической структуре первичной инвалидности процентное соотношение больных глаукомой составило в 2016 году 47 %, в 2017

¹ Островская Н.Б., Мелешина Т.И. Потребность инвалидов по зрению в обеспечении техническими средствами реабилитации в Краснодарском крае в 2007–2009 гг. *Актуальные проблемы медико-социальной экспертизы и реабилитации на современном этапе. Сборник тезисов* 2018:34–37.

Таблица 1. Динамика среди впервые признанных инвалидами вследствие глаукомы (по группам инвалидности) за период 2016–2018 гг.**Table 1.** Dynamics among the first time recognized as disabled due to glaucoma (by disability groups) for the period from 2016–2018.

	2016		2017		2018	
	абс. число / abs. number	%	абс. число / abs. number	%	абс. число / abs. number	%
1 гр. / 1 gr.	102	23	98	31,5	108	33
2 гр. / 2 gr.	112	25	112	36	96	29,5
3 гр. / 3 gr.	216	48,5	100	32	122	37,5
Ребенок-инвалид / Disabled child	14	3	2	0,5	-	
Всего / Total	444		312		326	

году — 33 %, в 2014 году — 32,5 % от общего числа первичной инвалидности по болезням глаз, что составляет 1-е ранговое место среди всех причин первичной инвалидности по болезням глаз. Данный показатель соответствует данным, представленным ранее, за 2006–2011 гг. (от 33,3 до 37,2 %) [6].

Детальное описание первичной инвалидности по глаукоме представлено в таблице 1.

Исходя из данных таблицы, в 2016–2018 гг. отмечался поступательный прирост числа инвалидов 1-й группы на протяжении всего исследуемого периода. Число инвалидов 2-й группы также увеличилось с наибольшим приростом в 2018 году. Количество инвалидов 3-й группы поступательно уменьшилось в 2016–2018 гг. Количественное соотношение детей-инвалидов в нозологической структуре инвалидности невелико и имело тенденцию к снижению. По представленным выше данным можно отметить рост лиц с более тяжелым повреждением органа зрения при первичном обращении в бюро МСЭ, что может косвенно свидетельствовать о несвоевременном выявлении глаукомного поражения и некачественном мониторинге. Полученные данные согласуются с показателями 2006–2011 гг., когда отмечался рост числа инвалидов 1-й группы до 28 %, инвалидов 2-й группы до 42 %, снижение числа инвалидов 3-й группы до 32 % [6].

В соседнем регионе — Ставропольском крае глаукома также занимает лидирующие позиции в нозологической структуре инвалидности взрослого населения вследствие болезней глаз: в 2013–2014 гг. данный регион находился на втором месте по высокой осложненной близорукости, в 2015 г. вышел на первое место, в 2016 г. вновь занимал второе место с 21,5 % [7].

Интересные данные, характеризующие мониторинг пациентов с глаукомой, представлены коллегами из Республики Северная Осетия — Алания: при первичном освидетельствовании за период 2004–2008 гг. среди лиц, страдающих глаукомой, отмечалась компенсация ВГД у 41,5 % больных, умеренные нарушения ВГД (степень В) наблюдали у 35,1 % больных, значительные (степень С) нарушения — у 23,4 % среди лиц, впервые признанных инвалидами. Следовательно, чаще инвалидами вследствие глаукомы признавались лица с В и С степенью нарушения компенсации ВГД — 58,5 % случаев. У большей части больных, впервые признанных инвалидами

вследствие глаукомы, по Республике Северная Осетия — Алания за исследуемый период глаукомный процесс на лучше видящем глазу достиг далекозашедшей стадии, что составило 54,6 %, терминальная стадия глаукомы отмечалась в 22,7 % случаев, развитая стадия — в 20,1 %. Начальная стадия на момент первичного освидетельствования зафиксирована всего в 2,5 % случаев².

В период 2016–2018 гг. признаны инвалидами вследствие заболеваний сетчатки (основную массу которых составляет ВМД) 696 человек. В нозологической структуре первичной инвалидности процентное соотношение больных заболеваниями сетчатки составило в 2016 году 25 %, в 2017 году — 23 %, в 2014 году — 23,8 % от общего числа первичной инвалидности по болезням глаз, что явилось 2-м ранговым местом среди всех причин первичной инвалидности по болезням глаз. Данный показатель значительно превышал представленные ранее данные за 2006–2011 гг., когда отмечался рост первичной инвалидности по заболеваниям сетчатки до 3-го рангового места с показателем 8,9 % в 2011 году и с наибольшим темпом прироста в последние три года [6].

Детальное описание первичной инвалидности по глаукоме представлено в таблице 2.

Исходя из данных таблицы, в 2016–2018 гг. отмечалось снижение впервые признанных инвалидами 1-й группы в 2018 году. Число инвалидов 2-й группы поступательно прирастало за представленные годы. Количество инвалидов 3-й группы было относительно стабильным со снижением их числа в 2017 году. Количественное соотношение детей-инвалидов в нозологической структуре инвалидности невелико, и их удельный вес стабилен. По представленным выше данным можно отметить высокий удельный вес лиц с заболеваниями сетчатки, обратившихся в бюро МСЭ. Обращает на себя внимание увеличение количества лиц, которым установлена 2-я группа инвалидности при первичном обращении. Эти данные могут косвенно свидетельствовать, что диагностика и лечение ВМД осуществлялись несвоеременно и не в полном объеме.

² Мрикаева А.М., Бериева Л.М. Структура клинко-функциональных характеристик глаукомы с учетом компенсации внутриглазного давления и стадии глаукомного процесса у лиц впервые признанных инвалидами по Республике Северная Осетия — Алания за период 2004–2008 гг. *Актуальные проблемы медико-социальной экспертизы и реабилитации на современном этапе. Сборник тезисов.* 2018:52–55.

Таблица 2. Динамика среди впервые признанных инвалидами вследствие заболеваний сетчатки (по группам инвалидности) за период 2016–2018 гг.

Table 2. Dynamics among the first recognized persons with disabilities due to retinal diseases (by disability groups) for the period from 2016–2018

	2016		2017		2018	
	абс. число / abs. number	%	абс. число / abs. number	%	абс. число / abs. number	%
1 гр./ 1 gr.	36	15	40	18	28	12
2 гр./ 2 gr.	108	45	102	46	118	49,5
3 гр./ 3 gr.	90	39	72	33	88	37
Ребенок-инвалид / Disabled child	6	2,5	8	3,5	6	2,5
Всего / Total	238		220		238	

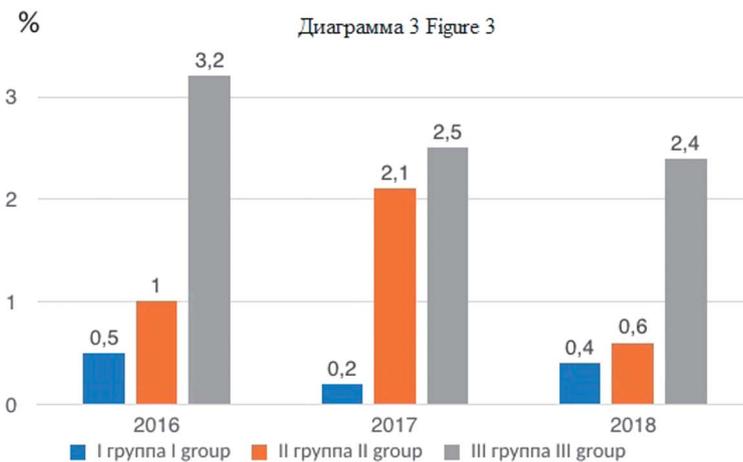


Рис. 3. Структура первичной инвалидности взрослого трудоспособного населения по группам инвалидности по заболеваниям сетчатки за 2016–2018 гг.

Fig. 3. Structure of primary disability of the adult able-bodied population by disability groups by retinal diseases for 2016–2018

Число лиц трудоспособного возраста, впервые признанных инвалидами по заболеваниям сетчатки в 2016 году, составило 44 человека, в 2017 году — 46, в 2018 году — 34, что соответствует 4,7, 4,9 и 3,4 % от всей первичной глазной инвалидности. Распределение по группам инвалидности взрослого трудоспособного населения от впервые признанных инвалидами по заболеваниям сетчатки представлено в диаграмме на рисунке 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что за период наблюдения 2016–2018 гг. имело место увеличение численности населения Краснодарского края, при этом увеличилась доля пожилых жителей края и одновременно снизился удельный вес населения трудоспособного возраста.

В структуре первичной инвалидности взрослого населения по тяжести за указанный период в динамике зарегистрирован рост удельного веса 1-й и 3-й групп при снижении доли инвалидности 2-й группы.

В нозологической структуре первичной инвалидности взрослого населения за 2016–2018 гг. болезни глаза составили 3, 3 и 3,2 % соответственно от всех впервые

признанных инвалидами. Однако отмечался рост впервые обратившихся в бюро МСЭ.

В нозологической структуре первичной инвалидности процентное соотношение больных глаукомой за истекший период составило 47–33–32,5 % от общего числа первичной инвалидности по болезням глаз, что определяет 1-е ранговое место. Отмечался поступательный прирост числа инвалидов вследствие глаукомы 1-й и 2-й группы на протяжении всего исследуемого периода.

В нозологической структуре первичной инвалидности за истекший период соотношение больных заболеваниями сетчатки составило 25–23–23,8 % от общего числа первичной инвалидности по болезням глаз, что соответствует 2-му ранговому месту. Отмечался поступательный прирост числа инвалидов 2-й группы.

Отмечен невысокий удельный вес лиц трудоспособного возраста в структуре первичной глазной инвалидности.

Учитывая данные, полученные в исследовании, можно отметить неблагоприятный прогноз по увеличению количества слепых и слабовидящих жителей края, что связано с увеличением лиц пенсионного возраста в Краснодарском крае. При этом отмечается стабильное соотношение первичной глазной инвалидности при поступательном приросте тяжелых форм в структуре общей инвалидности. Стабильно 1-е ранговое место в структуре первичной глазной инвалидности в Краснодарском крае занимает глаукома, заболевания сетчатки (за счет ВМД) занимают 2-е ранговое место.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Мальшев А.В. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; Апостолова А.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; Башко А.А. — концепция исследования, сбор материала, техническое редактирование; Сергиенко А.А. — статистическая обработка, написание текста, подготовка иллюстраций, оформление библиографии; Кулряцева Е.В. — статистическая обработка, написание текста, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рустамова Н.М. Сравнительная оценка возраста лиц, впервые признанных инвалидами по различным заболеваниям глаз. *Офтальмология*. 2012;9(1):80–82. [Rustamova N.M. Comparative estimation of the age of persons first recognized as disabled due to different eye diseases. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2012;9(1):80–82 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2012-1-80-82
2. Профилактика предотвращаемых случаев слепоты и нарушений зрения. Резолюция ВОЗ. Документ WHA 59.25. Женева. 2010. 17 с. [Prevention of avoidable blindness and visual impairment. Resolution. Document WHA 59.25. Geneva. 2008. 17 p.]
3. Разумовский М.И., Коровянский М.С., Якунин М.С. Динамика первичной инвалидности вследствие офтальмопатологии в Санкт-Петербурге, Ленинградской области и некоторых других регионах России за период 2002–2008 гг. *Офтальмологические ведомости*. 2010;3(4):4–15. [Razumovsky M.I., Korovyansky M.S., Yakunin M.S. Dynamics of primary disability due to ophthalmopathology in St. Petersburg, Leningrad region and some other regions of Russia for the period 2002–2008. *Ophthalmology journal = Oftal'mologicheskije vedomosti*. 2010;3(4):4–15 (In Russ.)].
4. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. *Вестник офтальмологии*. 2006;122(1):35–37. [Libman E.S., Shakhova E.V. Blindness and disability due to pathology of the eye in Russia. *Annales of ophthalmology = Vestnik oftal'mologiyi*. 2006;122(1):35–37 (In Russ.)].
5. Назарян М.Г., Арбуханова П.М. Современные аспекты инвалидности вследствие патологии органа зрения. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(2):224–226. [Nazaryan M.G., Arbukhanova P.M. Modern aspects of disability due to eye diseases. *Kazan medical journal = Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. 2015;96(2):224–226 (In Russ.)]. DOI: 10.17750/KMJ2015-22
6. Апостолова А.С. Особенности первичной инвалидности вследствие болезней органа зрения в Краснодарском крае в динамике за 6 лет. *Офтальмологические ведомости*. 2013;6(2):16–19. [Apostolova A.S. Features of primary disability due to eye diseases in the Krasnodar region. *Ophthalmology journal = Oftal'mologicheskije vedomosti*. 2013;6(2):16–19 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV2013216-19
7. Барбос Ю.А., Чередниченко Н.Л., Карпов С.М. Анализ заболеваемости глаукомой населения Ставропольского края. *Национальный журнал глаукома*. 2018;17(3):65–75. [Barbos Y.A., Cherednichenko N.L., Karpov S.M. Analysis of glaucoma incidence in the Stavropol region. *National Journal glaucoma = Nacional'niy zhurnal glaukoma*. 2018;17(3):65–75 (In Russ.)]. DOI: 10.25700/NJG.2018.03.08

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ООО «Три-З»

Апостолова Анастасия Станиславовна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог высшей квалификационной категории, врач диагностического отделения
ул. Красных Партизан, 18, Краснодар, 350047, Российская Федерация

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Малышев Алексей Владиславович
заведующий офтальмологическим отделением, главный офтальмолог Министерства здравоохранения Краснодарского края, доктор медицинских наук, профессор
ул. 1 Мая, 167, Краснодар, 350086, Российская Федерация

ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Краснодарскому краю»
Башко Алла Анатольевна
руководитель бюро № 8, врач по медико-социальной экспертизе высшей категории
ул. Чапаева, 58, Краснодар, 58350000, Российская Федерация

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Сергиенко Алексей Анатольевич
врач-офтальмолог высшей квалификационной категории
пл. Победы, 1, Краснодар, 1350007, Российская Федерация

ООО «Три-З»

Кудрявцева Елена Владимировна
врач-офтальмолог диагностического отделения
ул. Красных Партизан, 18, Краснодар, 350047, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Tri-Z LLC

Apostolova Anastasiya S.
MD, ophthalmologist of diagnostic department, ophthalmologist of the highest qualification category
Krasnykh Partizan str., 18, Krasnodar, 350047, Russian Federation

Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 named prof. S.V. Ochapovsky
Malyshev Alexey V.

MD, head of the ophthalmology department, chief ophthalmologist of the Ministry of health of the Krasnodar Territory, Professor
1 May str., 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation

Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Krasnodar territory
Bashko Alla A.

head of Bureau No. 8, doctor of medical and social expertise of the highest qualification category
Chapaev str., 58, Krasnodar, 350000, Russian Federation

Children's Regional Clinical Hospital

Sergienko Aleksey A.
ophthalmologist of the highest qualification category
Pobedy sq., 1, Krasnodar, 1350007, Russian Federation

Tri-Z LLC

Kudryavceva Elena V.
ophthalmologist of diagnostic department
Krasnykh Partizan str., 18, Krasnodar, 350047, Russian Federation

Контроль миопии в реальной клинической практике: результаты экспертного исследования



Е.П. Тарутта



О.В. Проскурина



Е.Н. Иомдина

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):962–971

В статье представлены результаты экспертного исследования, проведенного среди российских специалистов в 2019 году, по вопросу профилактики прогрессирования миопии. **Цель исследования:** обобщить взгляды специалистов в области охраны зрения на проблему профилактики прогрессирования миопии в Российской Федерации. **Методы.** Исследование проводилось путем адресной рассылки (передачи) опросников специалистам с последующей статистической обработкой ответов и их анализа. Основа опросника, содержащая 9 вопросов, была разработана специалистами Британской ассоциации контактологов (British Contact Lens Association, BCLA) для проведения глобального исследования, переведена нами на русский язык и дополнена пунктами, представляющими интерес для российских специалистов. **Результаты.** Было получено и обработано 356 опросников. Обеспокоенность российских специалистов увеличением частоты детской миопии составляет $9,0 \pm 0,08$ балла по десятибалльной шкале. Наиболее эффективными методами профилактики прогрессирования миопии названы ортокератология, применение мягких контактных линз специального дизайна для контроля миопии, увеличение длительности пребывания на открытом воздухе. Эффективность данных методов составила $50,7 \pm 1,6$, $44,9 \pm 1,8$ и $42,9 \pm 1,7$ % соответственно. В Южном регионе наиболее эффективным методом названа коррекция перифокальными очками ($56,8 \pm 11,1$ %), в Северо-Западном — атропин ($39,5 \pm 7,1$ %), на Дальнем Востоке — склероукрепляющие вмешательства ($55,1 \pm 7,6$ %). Во всех регионах гипокоррекция миопии названа наименее эффективным методом — $11,6 \pm 1,0$ %. В клинической практике в приоритете у специалистов всех регионов — увеличение длительности пребывания на открытом воздухе (в среднем $94,0 \pm 7,8$ назначения в месяц одним специалистом), чаще других методов используются инстилляции фенилэфрина и монофокальная коррекция очками ($49,4 \pm 3,6$ и $47,2 \pm 3,6$ назначения в месяц одним специалистом соответственно). Такой подход отмечается в большинстве регионов. В регионах Сибири и Урала, а также Дальнего Востока в числе наиболее часто назначаемых методов указано функциональное лечение ($70,4 \pm 11,5$ и $20,0 \pm 5,2$ назначения в месяц одним специалистом региона соответственно). Основной причиной, мешающей назначению других, кроме монофокальной коррекции, способов контроля миопии, названа высокая стоимость для пациента ($42,1$ %) и недостаток информации/знаний ($22,2$ %). Последнюю причину указывают 45 % специалистов Дальнего Востока. 42,9 % специалистов Северо-Западного федерального округа полагают, что другие способы не более эффективны, чем монофокальная коррекция. **Заключение.** Активное продвижение и внедрение в повседневную клиническую практику методов контроля миопии, доказавших свою высокую эффективность, будет способствовать снижению частоты прогрессирующего и осложненного течения миопии.

Ключевые слова: миопия у детей, контроль миопии, прогрессирование миопии, коррекция миопии, лечение миопии

Для цитирования: Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Иомдина Е.Н. Контроль миопии в реальной клинической практике: результаты экспертного исследования. *Офтальмология*. 2021;18(4):962–971. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-962-971>

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

Конфликт интересов отсутствует

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность всем специалистам, принявшим участие в опросе, — только компетентное мнение каждого из вас позволило провести это исследование. Авторы выражают особую благодарность членам Экспертного совета по аккомодации и рефракции (ЭСАР), поддержавшим это исследование, нашим добровольным помощникам-координаторам в регионах, а также отдельную благодарность Н.А. Ситниковой, оказавшей неоценимую помощь в его организации.



The Myopia Control in Real Clinical Practice: The Results of an Expert Study

E.P. Tarutta, O.V. Proskurina, E.N. Iomdina

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):962-971

The article presents expert study results about myopia control. The study was conducted by Russian eye care practitioners in 2019.

Purpose. to summarize the views of eye care practitioners on the problem of myopia control in Russia. **Methods.** The study was conducted by mailing (sending) questionnaires to practitioners. The questionnaire contained 9 questions. Base questionnaire was developed by British Contact Lens Association (BCLA) for global study, translated into Russian and updated with items of interest to Russian practitioners. **Results.** 356 questionnaires were received and processed. Concern increasing frequency of pediatric myopia was highest (9.0 ± 0.08 on a 10 point scale). Orthokeratology was perceived to be the most effective method of myopia control, followed by myopia control soft contact lenses and increased time outdoors. Perceived effectiveness rated as percentage was $50.7 \pm 1.6\%$, $44.9 \pm 1.8\%$ and $42.9 \pm 1.7\%$ respectively. Perifocal spectacles correction was perceived to be the most effective method in the Southern area of Russia ($56.8 \pm 11.1\%$), atropine — in the Northwestern Federal District ($39.5 \pm 7.1\%$), scleroplasty — in the Far East ($55.1 \pm 7.6\%$). Under-correction was perceived to be the least effective method in all areas ($11.6 \pm 1.0\%$). Increased time outdoors was a priority for most practitioners (on average 94.0 ± 7.8 prescriptions per month by one practitioner). Practitioners prescribed single vision spectacles as the primary mode of correction for myopic patients (47.2 ± 3.6 prescriptions per month by one practitioner). Phenylephrine instillation was used often (49.4 ± 3.6 prescriptions per month by one practitioner). This trend was in most areas. Vision therapy was used most frequent in Siberia and the Urals and in the Far East (70.4 ± 11.5 and 20.0 ± 5.2 prescriptions per month by one practitioner respectively). The most common reasons practitioners gave for not adopting myopia control strategies were: they were felt to be uneconomical (42.1%); they considered there to be inadequate information about the modalities (22.2%). 45% practitioners from the Far East called the last reason the main one. 42.9% practitioners from Northwestern Federal District did not believe that these are any more effective methods than single vision correction. **Conclusion.** The active promotion and introduction into everyday clinical practice of myopia control methods that have proven to be highly effective could help reduce the frequency of progressive and degenerative myopia.

Keywords: myopia in children, myopia control; myopia progression; myopia management, myopia correction

For citation: Tarutta E.P., Proskurina O.V., Iomdina E.N. The Myopia Control in Real Clinical Practice: The Results of an Expert Study. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):962-971. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-962-971>

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 thank all practitioners who have participated in this study. The authors thank Scientific Advisory Board of Accommodation and Refraction (SABAR) for supporting this research as well as our volunteers, Mrs. Natalya A. Sitnikova in particular in her valuable contribution in organizing research.

Близорукость остается самым распространенным заболеванием глаз и одной из ведущих причин слепоты и слабовидения в мире [1–4], являясь фактором высокого риска развития регматогенной отслойки сетчатки, миопической макулопатии и других глазных заболеваний, таких как катаракта и глаукома [1, 5]. По всему миру число близоруких увеличивается год от года, что заставляет говорить о ее неконтролируемом глобальном росте [6, 7]. Распространенность миопии в мире варьирует в зависимости от географического района и этнической принадлежности. Самые высокие показатели распространенности миопии зарегистрированы в странах Восточной и Юго-Восточной Азии — до 96% [8–11]. От 10 до 20% случаев относятся к миопии высокой степени [2, 11, 12]. Аналогичные, хотя и не столь стремительные, как в Азии, тенденции роста миопии отмечаются в Северной Америке [13] и странах Европы [14, 15]. В России близорукостью страдают почти 40% выпускников общеобразовательных школ и свыше 50% учеников лицеев и гимназий [16]. Согласно прогнозам V. Holden и соавт., к 2050 году число близоруких в мире составит 4758 миллионов человек — $49,8\%$ населения

Земли (против 1406 миллионов человек в 2000 году — $22,9\%$ мирового населения). В Европе к 2050 году более половины населения — $56,2\%$ — станут близорукими [2]. При сохранении текущих тенденций к 2050 году 18,5 млн человек станут слепыми вследствие миопической макулярной дегенерации [1].

В связи с этим в 2015 г. Британской ассоциацией контактологов (BCLA) было инициировано экспертное исследование, целью которого явился анализ реальной клинической практики широкого круга оптометристов, оптиков, офтальмологов и других специалистов, касающийся средств и методов контроля миопии [17]. В исследовании использовался опросник на китайском, английском, французском, немецком, итальянском, португальском, испанском языках, поскольку предполагалось привлечение к опросу отдельных специалистов и представителей различных профессиональных организаций по всему миру. На втором этапе этого исследования круг стран-участников был существенно расширен, и в октябре 2018 г. организаторы обратились к нам за помощью в организации исследования в Российской Федерации, перевода опросника на русский

E.P. Tarutta, O.V. Proskurina, E.N. Iomdina

Contact information: Proskurina Olga V. proskourina@mail.ru

The Myopia Control in Real Clinical Practice: The Results of an Expert Study

963

язык и адаптации его для российских специалистов. При подготовке русскоязычной версии опросника VCLA мы расширили его за счет дополнительных пунктов, касающихся очковой коррекции, функционального, медикаментозного и хирургического лечения, представляющих интерес для анализа и обсуждения. Исследование такого рода в России ранее не проводилось.

Цель работы — анализ и обобщение мнений российских специалистов о возможностях контроля миопии в их реальной клинической практике.

МЕТОДЫ

Опросник содержал 9 вопросов, относящихся к различным аспектам проблемы миопии.

1. Оцените, насколько Вы обеспокоены увеличением частоты детской миопии в Вашей практике, по 10-балльной шкале, где 1 — совсем нет, 10 — сильно обеспокоены.

2. Исходя из того, что Вы слышали/читали о современных эффективных методах профилактики прогрессирования миопии (контроля миопии), какой процент снижения темпов прогрессирования, по Вашему мнению, может быть достигнут с помощью разных методов? Ответ предполагает выбор одного или нескольких методов из подробного списка.

3. Оцените, насколько активно Вы занимаетесь профилактикой прогрессирования миопии (контролем миопии) в Вашей клинической практике по 10-балльной шкале, где 1 — совсем нет, 10 — очень активно занимаюсь.

4. Укажите общее количество пациентов с прогрессирующей миопией и молодых людей с миопией, которым в среднем в течение месяца Вы выписывали разные средства контроля миопии.

5. Сколько лет должно быть пациенту, чтобы Вы рекомендовали ему какое-либо из средств контроля миопии?

6. Какой должна быть минимальная степень миопии, чтобы Вы рекомендовали пациенту какое-либо средство контроля миопии?

Таблица 1. Распределение участников опроса по регионам / федеральным округам

Table 1. Distribution of survey participants by area / Federal District

Регион / Федеральный округ / Area / Federal District	Число участников / Number of participants
Центральный федеральный округ / Central Federal District	91
Приволжский федеральный округ / Volga Federal District	64
Москва и Московская область / Moscow and Moscow Region	60
Сибирь и Урал / Siberia and the Urals	54
Южный регион* / Southern area	50
Дальневосточный федеральный округ / Far Eastern Federal District	20
Северо-Западный федеральный округ / Northwestern Federal District	14
Кипр, Казахстан, Украина / Cyprus, Kazakhstan, Ukraine	3
Всего / All	356

Примечание: * — Южный регион — Южный федеральный округ, Северо-Кавказский федеральный округ, Крым.

Note: * — South region — Southern Federal District, North Caucasian Federal District, Crimea

7. Какой минимальный годовой градиент прогрессирования (ГП) миопии является, по Вашему мнению, основанием для профилактики прогрессирования (контроля) миопии?

8. Как часто вы используете неполную коррекцию как стратегию замедления прогрессирования миопии (никогда иногда всегда)?

9. Если при миопии Вы всегда назначали только монофокальные очки и/или контактные линзы, что мешало Вам назначать альтернативные методы? Укажите один или несколько вариантов ответа: я не думаю, что они более эффективны, результат непредсказуем, соображения безопасности, высокая стоимость для пациента, увеличение времени приема, недостаток информации/знаний, соотношение эффект/риск, другое.

К каждому из вопросов и по теме в целом можно было дописывать дополнительные комментарии. Участие в опросе было добровольным и анонимным, однако респондентам было предложено предоставить общую информацию о себе: профессия (врач-офтальмолог, оптометрист, специалист по контактной коррекции, другое), основная сфера деятельности (клиническая практика, образовательная и/или научная, производство средств коррекции зрения), стаж работы, регион РФ.

Исследование проводилось в течение одного года и завершилось в декабре 2019 года. Всего было собрано 356 опросников, заполненных специалистами из разных регионов России. Для анализа результатов опросники были сгруппированы по регионам/федеральным округам России: Москва и Московская область, Центральный федеральный округ (ФО), Приволжский ФО, Северо-Западный ФО, Сибирь и Урал, Дальневосточный ФО, Южный регион (Южный ФО, Северо-Кавказский ФО, Крымский ФО). Кроме того, поступили заполненные опросники из Кипра, Казахстана и Украины.

Статистический анализ проводился с помощью программы Excel. Анализировались только полностью заполненные опросники. Для каждого ответа на вопрос были рассчитаны среднее значение соответствующего показателя (M) и среднее квадратичное отклонение (m).

Представленные результаты опроса не следует рассматривать в качестве рекомендаций, они лишь отражают совокупное мнение офтальмологов России по вопросам контроля миопии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение (ранжирование) участников опроса по регионам/федеральным округам представлено в таблице 1.

Заполненные опросники респондентов из Кипра, Казахстана и Украины были приняты (учитывались в графе «Всего»), поскольку эти специалисты получали образование и регулярно обучались по программам повышения квалификации в России.

Большинство участников исследования — 354 (99,4 %) были врачами-офтальмологами, лишь 2

(0,6 %) — оптометристами. 38 врачей-офтальмологов (10,7 %) позиционировали себя специалистами по контактной коррекции. Основной сферой деятельности большинства респондентов была клиническая практика — 327 (91,9 %). Совмещали клиническую практику с научной/образовательной деятельностью 23 специалиста (6,5 %), 4 (1,1 %) были заняты только в сфере науки/образования, 1 (0,3 %) совмещал клиническую практику с производственной деятельностью, 1 (0,3 %) был занят только на производстве.

Участники опроса в основном являлись опытными специалистами: большинство — 94 респондента (26,4 %) имели стаж 11–20 лет, 80 (22,5 %) — 21–30 лет, 80 (22,5 %) — 1–5 лет, 47 (13,2 %) — 6–10 лет, 41 (11,5 %) — 31 год и более и лишь 6 (1,7 %) — менее 1 года, 8 специалистов (2,2 %) не указали стаж работы.

Анализ результатов первого пункта опросника показал, что обеспокоенность российских специалистов растущей частотой детской миопии очень высока и составляет $9,0 \pm 0,08$ балла по 10-балльной шкале. На рисунке 1 представлено распределение этого показателя в регионах России. Самое высокое значение отмечено в регионе Сибири и Урала — $9,5 \pm 0,1$ балла, самое низкое — в Северо-Западном федеральном округе — $7,6 \pm 0,8$ балла.

Ответы на второй пункт опросника, касающийся эффективности существующих методов контроля миопии, представлены в таблице 2, из которой следует, что мнения специалистов из разных регионов, принявших участие в опросе, демонстрируют определенный разброс в отношении результативности существующих подходов и средств контроля миопии.

Тем не менее ортокератологическое лечение в среднем было позиционировано как наиболее эффективный метод контроля миопии, способный снизить темп прогрессирования на $50,7 \pm 1,5$ %. На втором месте в рейтинге наиболее эффективных методов оказалось применение мягких контактных линз (МКЛ) специального дизайна, предназначенных для контроля миопии, — $44,9 \pm 1,6$ %, далее с небольшим отрывом следуют: увеличение длительности пребывания (физической активности) на открытом воздухе — $42,9 \pm 1,7$ %, перифокальные очки — $42,6 \pm 2,3$ % и склероукрепляющие вмешательства — $40,8 \pm 1,6$ %. Медикаментозное лечение в нашем условном рейтинге эффективности методов заняло шестую позицию. Наименее эффективной названа гипокоррекция миопии (независимо от метода) — $11,6 \pm 1,0$ %. Коррекция моно- ($31,0 \pm 1,5$ %) и бифокальными очками ($26,6 \pm 1,3$ %) также была отнесена специалистами к недостаточно эффективным методам контроля

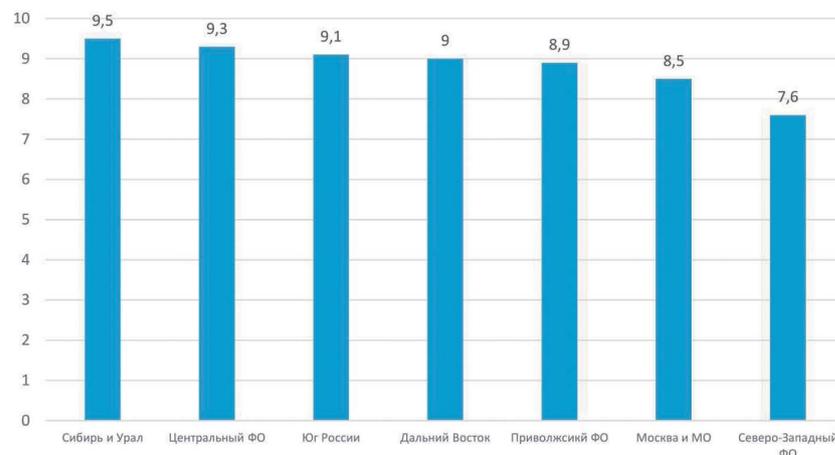


Рис. 1. Показатель обеспокоенности растущей частотой миопии в разных регионах России. Ось ординат представляет 10-балльную шкалу, в которой 10 баллов соответствуют максимальному уровню обеспокоенности

Fig. 1. The level of practitioners' concern (rated from 0 to 10) regarding the increasing frequency of pediatric myopia in different regions of Russia different areas. The ordinate axis is a 10-point scale, the 10-point level corresponding to the maximum level of concern

миопии. Прогрессивные очки, моно- и мультифокальные МКЛ, а также функциональное лечение были оценены почти одинаково — от 33,1 до 37,5 %.

Эти результаты оказались в значительной степени идентичными в разных регионах. Однако имелись и некоторые существенные особенности. Так, специалисты Приволжского ФО давали самую высокую оценку большинству методов контроля миопии, а специалисты Северо-Западного ФО — самую низкую. Перифокальные очки были оценены как самый эффективный метод контроля миопии в Южном регионе — $56,8 \pm 1,1$ %. МКЛ специального дизайна для контроля миопии были высоко оценены в Приволжском ФО — $52,4 \pm 4,3$ %, там же к числу наиболее эффективных методов отнесено использование атропина — $47,1 \pm 4,3$ %. Эффективность фенилэфрина и функционального лечения составила более 40 % в Южном регионе и на Дальнем Востоке. Эффективность склеропластики оценена существенно выше, чем в других регионах, на Дальнем Востоке — $55,1 \pm 7,6$ %, там же она оценена как самый эффективный метод контроля миопии.

В таблице 2 указано ожидаемое снижение темпов прогрессирования миопии (в %) при использовании соответствующего метода и его условный рейтинг (выражен целым числом). Для наглядности первое место в рейтинге в таблице выделено красным, второе — зеленым, третье — желтым. Наименее «популярные» методы выделены серым цветом.

Третий пункт опросника, касающийся активности специалиста в вопросе профилактики прогрессирования миопии, выявил достаточно высокий средний уровень этого показателя — $8,0 \pm 0,1$ балла (10 баллов соответствуют максимально высокой активности). Из российских регионов (рис. 2) самый высокий

Таблица 2. Ожидаемое среднее снижение темпов прогрессирования ($M \pm m$, %), которое может быть достигнуто с помощью разных методов и средств контроля миопии, и рейтинг эффективности этих методов по разным регионам России

Table 2. Expected mean reduction of childhood myopia progression rate ($M \pm m$, %) achievable with differing techniques and options of myopia control and their effectiveness rating as viewed by practitioners in different regions of Russia

Методы и средства контроля миопии / Techniques and means of myopia control	Регионы / федеральные округа РФ / Areas / Federal District							
	Центральный ФО / Central Federal District n = 91	Приволж- ский ФО / Volga Federal District n = 64	Москва и МО / Moscow and Moscow Region n = 60	Сибирь и Урал / Siberia and the Ural n = 54	Южный ¹ / Southern area n = 50	Дальний Восток / The Far East n = 20	Северо-Западный ФО / North- western Federal District n = 14	Всего / All n = 353
Гипокоррекция (независимо от метода) / Under-correction	10,1 ± 5,2 / 16	15,6 ± 2,7 / 16	12,1 ± 2,5 / 16	4,5 ± 1,4 / 16	14,7 ± 3,5 / 16	14,7 ± 4,6 / 16	9,4 ± 4,8 / 15	11,6 ± 1,0 / 16
Очки / Spectacles								
Монофокальные / Single Vision	30,2 ± 4,4 / 14	37,6 ± 3,7 / 15	26,5 ± 4,2 / 13	34,4 ± 3,6 / 10	36,6 ± 4,1 / 13	18,5 ± 3,6 / 15	13,0 ± 5,5 / 13	31,0 ± 1,5 / 14
Бифокальные / Bifocals	25,2 ± 4,5 / 15	34,2 ± 3,5 / 14	27,9 ± 3,3 / 12	20,9 ± 3,0 / 15	31,0 ± 4,1 / 14	23,3 ± 3,3 / 13	9,4 ± 2,3 / 15	26,6 ± 1,3 / 15
Прогрессивные / Progressive Addition (PALs)	33,0 ± 4,2 / 12	42,6 ± 4,1 / 9	36,0 ± 23,7 / 7	22,8 ± 3,2 / 14	38,3 ± 4,6 / 11	21,6 ± 3,8 / 14	22,6 ± 5,0 / 8	33,2 ± 1,6 / 12
Перифокальные / Perifocal	43,0 ± 4,2 / 3	45,1 ± 3,9 / 8	42,0 ± 4,1 / 2	34,5 ± 3,2 / 9	56,8 ± 11,1 / 1	31,1 ± 4,6 / 8	21,2 ± 4,8 / 10	42,6 ± 2,3 / 4
Контактные линзы / Contact Lenses								
ЖГКЛ / Rigid Gas Permeable (RGP)	32,8 ± 3,6 / 13	50,4 ± 4,7 / 4	36,8 ± 4,9 / 6	35,5 ± 2,9 / 7	39,1 ± 34,9 / 9	31,0 ± 4,8 / 9	17,9 ± 4,8 / 11	37,0 ± 1,7 / 8
Монофокальные мягкие / Single Vision Soft	36,6 ± 4,3 / 9	47,0 ± 3,5 / 6	33,9 ± 1,3 / 8	35,9 ± 3,7 / 6	39,8 ± 4,9 / 10	25,8 ± 3,0 / 11	33,8 ± 7,4 / 5	37,5 ± 1,6 / 7
Мультифокальные мягкие серийные / Multifocal Soft	38,5 ± 3,2 / 7	41,6 ± 4,5 / 10	30,0 ± 3,9 / 10	24,0 ± 24,0 / 13	30,2 ± 4,1 / 15	25,6 ± 3,8 / 12	26,1 ± 6,5 / 7	33,1 ± 1,8 / 13
Специального дизайна для контроля миопии / Approved Myopia Control Soft	48,7 ± 4,0 / 2	52,4 ± 4,3 / 2	39,7 ± 4,3 / 3	46,4 ± 4,2 / 2	44,3 ± 4,3 / 4	28,4 ± 4,7 / 10	34,0 ± 7,1 / 4	44,9 ± 1,8 / 2
Ортокератологические / Orthokeratology	51,1 ± 4,3 / 1	59,25 ± 3,6 / 1	48,0 ± 3,9 / 1	47,7 ± 3,6 / 1	50,1 ± 4,7 / 2	49,6 ± 6,85 / 2	37,4 ± 7,0 / 2	50,7 ± 1,6 / 1
Фармацевтические препараты / Pharmaceuticals								
Атропин / Atropine	39,4 ± 3,1 / 6	47,1 ± 4,3 / 5	28,6 ± 3,3 / 11	32,6 ± 4,0 / 11	39,5 ± 4,6 / 7	35,0 ± 5,6 / 7	39,5 ± 7,1 / 1	37,7 ± 1,7 / 6
Фенилэфрин / Phenylephrine	36,3 ± 4,5 / 10	39,3 ± 3,7 / 13	21,7 ± 2,7 / 14	28,5 ± 2,7 / 12	40,2 ± 3,9 / 6	43,9 ± 5,8 / 3	16,8 ± 4,6 / 12	33,3 ± 1,3 / 11
Другое / Other								
Функциональное лечение / Vision therapy	36,7 ± 4,9 / 8	39,5 ± 3,8 / 12	30,1 ± 1,0 / 9	36,3 ± 3,8 / 8	43,2 ± 3,8 / 5	40,4 ± 6,2 / 6	22,4 ± 6,2 / 9	36,5 ± 1,3 / 9
Склероукрепляющие вмешательства / Scleroplasty	40,1 ± 4,7 / 5	40,5 ± 3,3 / 11	38,9 ± 1,2 / 4	41,7 ± 3,3 / 4	39,3 ± 4,7 / 8	55,1 ± 7,6 / 1	34,5 ± 8,9 / 3	40,8 ± 1,5 / 5
Рефракционная хирургия / Refractive Surgery	34,0 ± 3,2 / 11	52,2 ± 5,2 / 3	20,2 ± 3,8 / 15	36,5 ± 5,3 / 5	37,9 ± 5,7 / 12	43,5 ± 9,1 / 4	10,1 ± 5,0 / 14	34,5 ± 1,9 / 10
Увеличение длительности пребывания на открытом воздухе / Increased Time Outdoors Activity	42,6 ± 4,2 / 4	46,6 ± 4,4 / 7	38,4 ± 4,1 / 5	42,8 ± 4,4 / 3	48,6 ± 5,1 / 3	43,1 ± 7,1 / 5	30,7 ± 6,9 / 6	42,9 ± 1,7 / 3

уровень активности в области контроля миопии оказал-ся на Дальнем Востоке ($8,9 \pm 0,3$ балла), самый низкий — в Северо-Западном ФО ($6,2 \pm 0,8$ балла).

Анализ числа назначений средств коррекции и других методов контроля миопии для пациентов с прогрессирующей миопией и молодых людей с миопией (4-й пункт опросника) показал, что чаще других средств коррекции назначали монофокальные очки (в среднем $47,2 \pm 3,6$ назначения в месяц одним специалистом) и монофокальные контактные линзы ($18,8 \pm 1,6$ назначения в месяц). Ортокератологические линзы, названные большинством специалистов наиболее эффективным средством контроля миопии, назначали реже монофокальных очков и МКЛ, но чаще остальных средств коррекции миопии ($8,8 \pm 1,2$ назначения в месяц). Такая тенденция прослеживалась во всех регионах России. Остальные средства коррекции российские специалисты использовали менее 10 раз в течение месяца.

Перифокальные очки выписывали чаще, чем в других регионах, в Центральном ФО ($7,7 \pm 3,1$ назначения) и на Юге России ($7,3 \pm 2,4$ назначения). В Южном регионе и Северо-Западном ФО чаще, чем в других регионах, назначали МКЛ специального дизайна для контроля миопии ($7,9 \pm 2,7$ и $8,1 \pm 4,8$ назначения в месяц соответственно).

К гипокоррекции как методу контроля миопии (очковой или контактной) один специалист прибегал в среднем $9,8 \pm 1,3$ раза в месяц. Такая тенденция прослеживалась во всех регионах с небольшими вариациями.

Наиболее редко используемыми способами коррекции ожидаемо оказались рефракционная хирургия ($2,1 \pm 0,4$ назначения) и серийные мультифокальные МКЛ, применяемые off-table ($3,1 \pm 0,8$ назначения).

Среди других методов контроля миопии чаще других применяли фенилэфрин ($49,4 \pm 3,6$ назначения) и функциональное лечение ($40,7 \pm 1,1$ назначения). Наиболее

часто рекомендовали увеличение пребывания (физической активности) на открытом воздухе ($94,0 \pm 7,8$ назначения). Лечение атропином использовалось довольно редко ($3,0 \pm 0,6$ назначения в месяц). Здесь, однако, стоит упомянуть, что атропин не зарегистрирован в России в качестве лечебного средства при миопии.

Детальные данные по методам контроля и регионам России представлены в таблице 3. Для наглядности наиболее часто применяемые методы выделены красным, зеленым и желтым цветом; методы, используемые реже других, серым.

Обращает на себя внимание, что оценка эффективности методов контроля миопии в значительной степени расходится с частотой их назначения. Наиболее часто назначаемыми оказались методы с предположительной

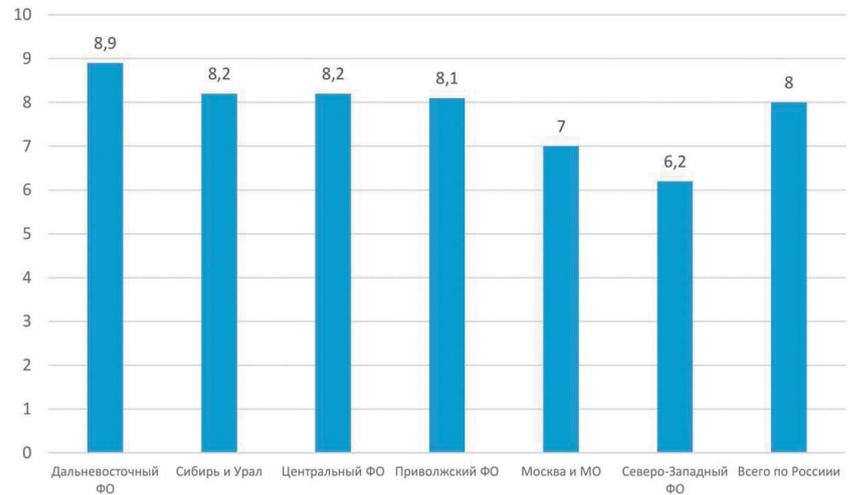


Рис.2. Показатель активности специалистов в области профилактики развития и прогрессирования миопии в разных регионах России. Ось ординат представляет 10-балльную шкалу, в которой 10 баллов соответствуют максимальному уровню активности

Fig. 2. Clinical activity of practitioners aimed at prevention of myopia onset and progression in different regions of Russia (rated from 0 to 10). The ordinate axis is a 10-point scale

Таблица 3. Среднее ежемесячное число назначений средств коррекции и других методов контроля миопии одним практикующим специалистом в разных регионах РФ

Table 3. Average monthly number of prescriptions involving correction means and other myopia control techniques issued by practitioners in different areas of Russia

Методы и средства контроля миопии / Techniques and means of myopia control	Регионы / федеральные округа РФ / Areas / Federal District							
	Центральный ФО / Central Federal District n = 91	Приволжский ФО / Volga Federal District n = 64	Москва и МО / Moscow and Moscow Region n = 60	Сибирь и Урал / Siberia and the Ural n = 54	Южный* / Southern area n = 50	Дальний Восток / The Far East n = 20	Северо-Западный / Northwestern Federal District n = 14	Всего / All n = 353
Гипокоррекция (независимо от метода) / Under-correction	14,8 ± 3,8	10,2 ± 2,6	7,7 ± 2,3	4,1 ± 2,0	8,6 ± 2,4	6,6 ± 2,1	15,7 ± 10,5	9,8 ± 1,39
Очки / Spectacles								
Монофокальные / Single Vision	61,3 ± 8,5	57,8 ± 9,6	23,2 ± 4,3	47,6 ± 9,5	54,2 ± 8,8	13,3 ± 4,6	34,1 ± 8,9	47,2 ± 3,6
Бифокальные / Bifocals	8,2 ± 2,3	9,2 ± 3,4	2,4 ± 6,1	3,8 ± 1,3	5,2 ± 1,6	5,5 ± 2,1	1,9 ± 0,9	5,9 ± 1,9
Прогрессивные / Progressive Addition (PALs)	6,8 ± 2,5	4,7 ± 9,5	4,8 ± 0,8	3,5 ± 1,5	4,5 ± 1,3	1,6 ± 0,5	2,4 ± 1,1	4,7 ± 0,8
Перифокальные / Perifocal	7,7 ± 3,1	5,9 ± 1,5	3,3 ± 0,9	2,5 ± 0,6	7,3 ± 2,4	1,6 ± 0,6	0,6 ± 0,4	5,1 ± 0,9
Контактные линзы / Contact Lenses								
ЖГКЛ / Rigid Gas Permeable (RGP)	4,6 ± 3,4	5,1 ± 2,0	1,1 ± 0,8	7,8 ± 4,2	9,0 ± 3,7	9,3 ± 3,4	3,2 ± 1,9	5,3 ± 1,2
Монофокальные мягкие / Single Vision Soft	25,4 ± 4,2	15,3 ± 3,3	9,8 ± 2,1	23,0 ± 4,1	22,6 ± 4,7	6,5 ± 1,4	25,2 ± 8,8	18,8 ± 1,6
Мультифокальные мягкие серийные / Multifocal Soft	5,7 ± 2,8	2,6 ± 1,6	0,9 ± 0,3	1,7 ± 0,6	4,9 ± 1,7	0,5 ± 0,2	2,9 ± 1,9	3,1 ± 0,8
Специального дизайна для контроля миопии / Approved Myopia Control Soft	5,0 ± 2,0	5,3 ± 2,1	1,4 ± 0,5	2,1 ± 0,9	7,9 ± 2,7	1,4 ± 0,5	8,1 ± 4,8	4,3 ± 0,8
Ортокератологические / Orthokeratology	9,5 ± 3,3	6,0 ± 1,5	4,4 ± 1,0	17,5 ± 4,1	8,9 ± 2,3	1,3 ± 0,6	14,3 ± 7,4	8,8 ± 1,2
Фармацевтические препараты / Pharmaceuticals								
Атропин / Atropine	1,0 ± 0,8	6,2 ± 2,1	1,1 ± 0,6	5,7 ± 2,2	2,7 ± 1,1	3,6 ± 1,2	0,5 ± 0,4	3,0 ± 0,6
Фенилэфрин / Phenylephrine	55,6 ± 7,5	58,8 ± 11,3	19,1 ± 3,2	59,8 ± 9,7	68,3 ± 8,4	41,1 ± 2,8	14,2 ± 6,9	49,4 ± 3,6
Другое / Other								
Функциональное лечение / Vision therapy	42,6 ± 4,7	45,3 ± 9,7	17,2 ± 2,7	70,4 ± 11,5	43,2 ± 6,8	20,0 ± 5,2	22,6 ± 9,9	40,7 ± 3,1
Склероукрепляющие вмешательства / Scleroplasty	4,8 ± 1,9	7,6 ± 2,2	2,1 ± 0,8	5,1 ± 1,4	6,9 ± 1,4	4,8 ± 1,4	3,9 ± 1,9	5,1 ± 0,7
Рефракционная хирургия / Refractive Surgery	2,2 ± 0,8	1,7 ± 0,6	1,4 ± 0,8	2,0 ± 0,9	4,5 ± 1,6	0,5 ± 0,3	0,1 ± 0,1	2,1 ± 0,4
Увеличение длительности пребывания на открытом воздухе / Increased Time Outdoors Activity	115 ± 17,1	89,6 ± 14,8	47,1 ± 9,3	128,6 ± 21,5	112,0 ± 30,9	44,1 ± 13,4	50,7 ± 11,7	94,0 ± 7,8

Таблица 4. Минимальный возраст и минимальная величина миопии ($M \pm m$), при которых рекомендуют различные средства и методы контроля миопии**Table 4.** Minimum patient age and minimum degree of myopia ($M \pm m$) that needs to be present for practitioners to consider myopia control technique

Методы и средства контроля миопии / Techniques and means of myopia control	Минимальный возраст, годы / Minimum patient age, years	Минимальная величина миопии, дптр / Minimum degree of myopia, D
Очки / Spectacles		
Монофокальные / Single Vision	5,9 ± 0,1	0,70 ± 0,04
Бифокальные / Bifocals	8,3 ± 0,3	1,62 ± 0,11
Прогрессивные / Progressive Addition (PALs)	9,7 ± 0,3	1,47 ± 0,10
Перифокальные / Perifocal	7,5 ± 0,2	1,04 ± 0,07
Контактные линзы / Contact Lenses		
ЖГКЛ / Rigid Gas Permeable (RGP)	9,8 ± 0,3	2,12 ± 0,18
Монофокальные мягкие / Single Vision Soft	9,4 ± 0,2	1,07 ± 0,06
Мультифокальные мягкие серийные / Multifocal Soft	10,3 ± 0,3	1,24 ± 0,11
Специального дизайна для контроля миопии / Specific Myopia Control Soft	9,1 ± 0,2	1,11 ± 0,08
Ортокератологические / Orthokeratology	9,1 ± 0,2	1,11 ± 0,07
Фармацевтические препараты / Pharmaceuticals		
Атропин / Atropine	6,4 ± 0,2	0,91 ± 0,08
Фенилэфрин / Phenylephrine	6,4 ± 0,1	0,68 ± 0,04
Другое / Other		
Функциональное лечение / Vision therapy	5,8 ± 0,2	0,61 ± 0,04
Склероукрепляющие вмешательства / Scleroplasty	9,3 ± 0,2	1,47 ± 0,09
Рефракционная хирургия / Refractive Surgery	17,6 ± 0,2	2,11 ± 0,16

эффективностью $31,0 \pm 1,5$ % (монофокальные очки) и $33,3 \pm 1,3$ (фенилэфрин). Очевидно, что эффективность метода — не единственное обстоятельство, учитываемое специалистом при назначении лечения.

В рамках опроса специалистам предлагалось определить минимальный возраст (в промежутке 5–18 лет), при котором возможно назначение каждого из методов и средств контроля миопии, с учетом навыков обращения с ним и мотивации ребенка или родителей (5-й пункт опросника). В этом отношении мнения специалистов существенно не различались. Поскольку результаты, полученные в разных регионах, практически совпали, в таблице 4 представлены данные о минимальном возрасте, в котором возможно применение разных средств контроля миопии, по России в целом.

Как следует из таблицы 4, наименьший возраст пациента, при котором назначают монофокальную очковую коррекцию, составляет $5,9 \pm 0,1$ года, функциональное лечение — $5,8 \pm 0,2$ года, далее следует медикаментозная терапия (фенилэфрин) — $6,4 \pm 0,1$ года. Естественно, что рефракционная хирургия применяется в старшей возрастной группе ($17,6 \pm 0,2$ года).

Специалистам предлагалось определить минимальную величину миопии от 0,5 до 5,5 дптр и выше с шагом в 0,5 дптр, начиная с которой возможно применение каждого из средств контроля миопии. Мнения специалистов по этому вопросу в разных регионах также существенно не различались (табл. 4): минимальная степень

миопии — $0,61 \pm 0,04$ дптр — соответствовала назначению функционального лечения, а максимальная — ЖГКЛ ($2,12 \pm 0,18$ дптр) и рефракционной хирургии ($2,11 \pm 0,16$ дптр).

В пункте 7 опросника специалистам предлагалось выбрать минимальный годовой градиент прогрессирования (ГПП), который является для них основанием назначения того или иного метода или средства профилактики прогрессирования (контроля) миопии, из следующих возможных вариантов: 0,01–0,25, 0,26–0,5, 0,51–0,75, 0,76–1,0 дптр в год, более 1,0 дптр в год, или отметить ответ «профилактика прогрессирования миопии (контроль миопии) не оправдана». Большинство участников опроса (38,2 %) полагают, что значение ГПП 0,26–0,5 дптр в год служит достаточным основанием для профилактики прогрессирования миопии. Несколько меньшее число участников (24,7 %) выбрали значение 0,51–0,75 дптр в год. Эти значения более всего согласуются с данными, полученными при опросе специалистов Центрального ФО. 61,1 % специалистов Сибири и Урала и 50 % специалистов Дальневосточного ФО полагают, что значения ГПП 0,26–0,5 дптр в год могут служить основанием для применения средств контроля миопии. 20 % специалистов Москвы и Московской области полагают, что даже ГПП 0,01–0,25 дптр в год — повод для применения этих методов. Лишь 1,4 % опрошенных полагают, что профилактика прогрессирования миопии не оправдана (1 участник опроса из Московского

региона, 4 участника из Приволжского ФО). Данные специалистов из разных регионов России представлены на рисунке 3.

Пункт 8 опросника, который, пожалуй, вызывает наибольший интерес, касался вопроса использования неполной коррекции как стратегии замедления прогрессирования миопии. Дискуссия о целесообразности полноты коррекции развернулась на страницах журнала «Вестник офтальмологии» еще в 1970 г. [18]. К вопросу об эффективности полной и неполной коррекции миопии периодически обращаются и наши зарубежные коллеги [19–22], внося вклад в копилку и того, и другого подхода.

На этот вопрос специалистам предлагалось выбрать один из трех ответов: «нет», «иногда» или «всегда». Результаты опроса показали, что 58,1 % участников не используют неполную коррекцию как стратегию замедления прогрессирования миопии, 37,4 % иногда прибегают к такому подходу, 4,5 % отметили, что всегда используют неполную коррекцию миопии. Специалисты Сибири и Урала в подавляющем большинстве случаев (85,2 %) не используют неполную коррекцию миопии, в то время как специалисты Дальневосточного ФО периодически прибегают к неполной коррекции (70% случаев). Специалистов, всегда использующих неполную коррекцию как стратегию контроля миопии, среди участников опроса было лишь 16, половина которых — специалисты Центрального ФО. Соответствующие данные по регионам России представлены на рисунке 4.

В последнем, 9-м пункте опросника участникам, использующим, как правило, монофокальные очки и/или контактные линзы, предлагалось выбрать одну или несколько из возможных причин, препятствующих назначению альтернативных методов контроля миопии, или указать другие возможные причины. Наиболее частой причиной была названа «высокая стоимость для пациента» (42,1 %). К другим причинам чаще других были отнесены «недостаток информации/знаний» (22,2 %), «результат непредсказуем» (14,9 %) и «соотношение эффект/риск» (13,2 %). Два последних варианта ответа можно также расценить как следствие недостатка информации о соответствующем методе. «Увеличение длительности приема» оказалось самой редкой причиной отказа от назначения альтернативных методов контроля миопии. Данные, полученные

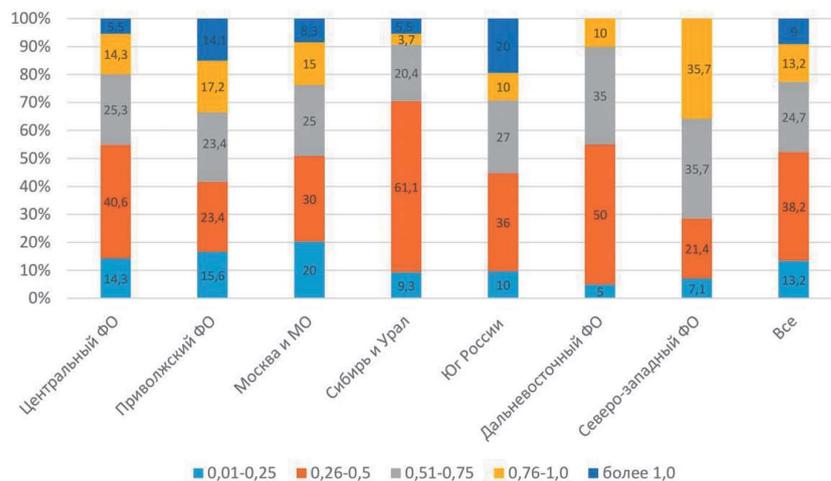


Рис. 3. Минимальный ГПП (дптр в год), который, по мнению офтальмологов из разных регионов России, может являться основанием для профилактики прогрессирования (контроля) миопии

Fig. 3. The minimum yearly progression gradient (D/year) of myopia which practitioners active in different regions considered as requiring myopia control

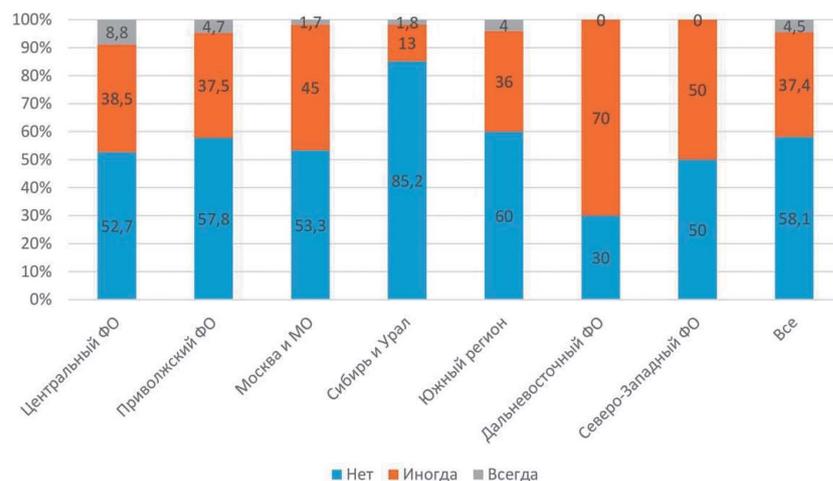


Рис. 4. Частота применения неполной коррекции в разных регионах России

Fig. 4. Use of single-vision far distance under-correction as a strategy to slow myopia progression by practitioners active in different regions of Russia

по этому вопросу в различных регионах России, представлены на рисунке 5.

Как видно из рисунка 5, специалисты Дальневосточного и Северо-Западного ФО чаще остальных полагают, что другие обсуждаемые методы контроля миопии не более эффективны, чем монофокальные очки и контактные линзы (35,0 и 42,9 %, соответственно). 26,4 % специалистов Центрального ФО считают, что результат применения этих методов непредсказуем. Специалистам Дальнего Востока чаще других не хватает информации/знаний о современных методах контроля миопии (45,0 %).

Среди других причин, мешающих назначению обсуждаемых в опросе методов, кроме монофокальной коррекции были названы: отказ пациентов (родителей) от применения метода (7 респондентов), недоступность

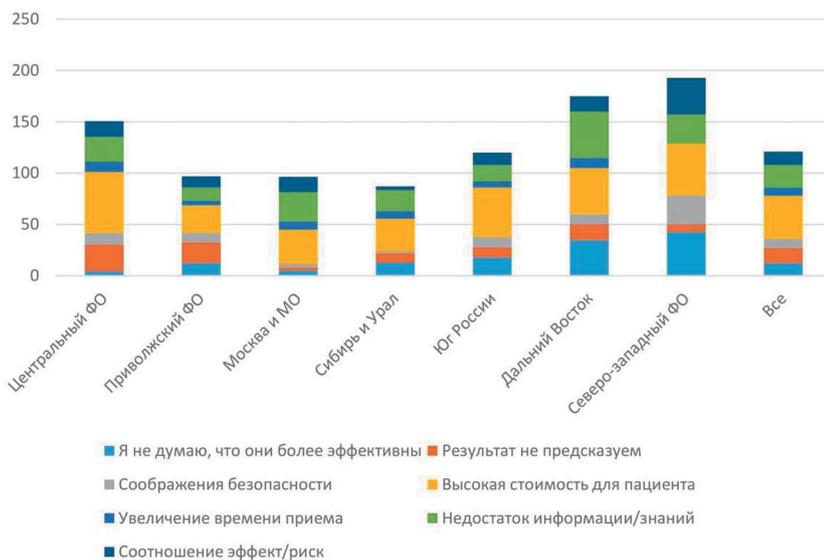


Рис. 5. Частота возможных причин, препятствующих назначению других методов, кроме монофокальных очков и контактных линз. По оси ординат представлена частота возможных причин, выраженная в %

Fig. 5. Factors preventing practitioners from prescribing means other than monofocal spectacles or contact lenses, %

методов в регионе (8 респондентов), назначение других, не рассматриваемых в опросе методов (3 респондента), затрудненная адаптация (2 респондента), не имеет смысла (2 респондента), отсутствие оборудования (1 респондент), отсутствие рандомизированных исследований (1 респондент).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный опрос показывает, что обеспокоенность российских специалистов увеличением частоты детской миопии весьма высока и составляет $9,0 \pm 0,08$ балла по десятибалльной шкале. Наиболее эффективными методами контроля миопии названы ортокератология, применение МКЛ специального дизайна для контроля миопии, увеличение длительности пребывания (физической активности) на открытом воздухе. В некоторых регионах считают весьма эффективным также применение перифокальных очков и склеропластику. Гипокоррекция миопии (независимо от метода) названа наименее эффективным методом контроля миопии. В клинической практике, однако, чаще назначаются

методы, эффективность которых оценена ниже других методов. Для контроля миопии чаще рекомендуют увеличение длительности пребывания на открытом воздухе, монофокальные очки и инстилляции фенилэфрина. Гипокоррекция назначается чаще других методов коррекции, за исключением монофокальных очков и контактных линз. Основной причиной, мешающей назначению других способов контроля миопии, названа их высокая стоимость для пациента.

О внимательном отношении и осторожности большинства специалистов в отношении риска прогрессирования миопии свидетельствует тот факт, что значения ГПП миопии 0,25–0,5 дптр служат основанием для применения методов профилактики. Об изменении в последние годы мнения, касающегося эффективности неполной коррекции, говорит тот факт, что более половины специалистов (58,1 %) не используют эту стратегию, 37,4 % прибегают к такой стратегии замедления прогрессирования миопии лишь иногда, и только 4,5 % всегда ее используют.

Важным выводом из проведенного анализа можно считать недостаточную информированность специалистов о современных эффективных методах контроля миопии, особенно в отдаленных от центра регионах Российской Федерации. Активное продвижение и внедрение этих методов будет способствовать снижению частоты прогрессирующего и осложненного течения миопии и инвалидности по зрению вследствие миопии, смягчению ограничений, связанных с данной аномалией рефракции, и расширению возможностей выбора профессиональной деятельности, а также повышению качества жизни детей и взрослых с миопией.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Тарутта Е.П. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Проскурина О.В. — сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи; Иомдина Е.Н. — сбор, анализ и интерпретация данных, существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fricke T.R., Jong M., Naidoo K.S. Global prevalence of visual impairment associated with myopic macular degeneration and temporal trends from 2000 through 2050: systematic review, meta-analysis and modelling. *Br. J. Ophthalmol.* 2018;102(7):855–862. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311266
- Holden B.A., Fricke T.R., Wilson D.A. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology.* 2016; 123(5):1036–1042. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006
- Нероев В.В. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации. Вестник офтальмологии. 2014;130(6):8–12. [Neroev V.V. Eye care management in Russian Federation. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2014;130(6):8–12 (In Russ.).]
- Катаргина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы Российской Федерации (2012–2013 гг.). Российская педиатрическая офтальмология. 2015;1:5–10. [Katargina L.A., Mikhajlova L.A. State of children's ophthalmological service of the Russian Federation (2012–2013). *Russian pediatric ophthalmology = Rossiiskaya pediatricheskaya oftalmologiya.* 2015;1:5–10 (In Russ.).]
- Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina.* 2017;37(12):2347–2351. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001489
- Pan C.W., Ramamurthy D., Saw S.M. Worldwide prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2012;32(1):3–16. DOI: 10.1111/j.1475-1313.2011.00884.x
- Wolffsohn J.S., Calossi A., Cho P., Gifford K., Jones L., Jones D., Guthrie S., Li M., Lipener C., Logan N.S., Malet F., Peixoto-de-Matos S.C., González-Méjome J.M., Nichols J.J., Orr J.B., Santodomingo-Rubido J., Schaefer T., Thite N., van der Worp E., Tarutta E., Iomdina E., Ali B.M., Villa-Collar C., Abesamis-Dichoso C., Chen C., Pult H., Blaser P., Parra Sandra Johanna G., Iqbal F., Ramos R., Carrillo Orihuela G., Boychev N. Global trends in myopia management attitudes and strate-

- gies in clinical practice — 2019 Update. *Cont. Lens. Anterior Eye*. 2020;43(1):9–17. DOI:10.1016/j.clae.2019.11.002
8. Sun J., Zhou J., Zhao P., Lian J., Zhu H., Zhou Y., Sun Y., Wang Y., Zhao L., Wei Y., Wang L., Cun B., Ge S., Fan X. High prevalence of myopia and high myopia in 5060 Chinese university students in Shanghai. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2012;53:7504–7509. DOI: 10.1167/iov.11-8343
 9. Jung S.K., Lee J.H., Kakizaki H., Lee D. Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-year-old male conscripts in Seoul, South Korea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2012;53:5579–5583. DOI: 10.1167/iov.12-10106
 10. Pan C.W., Dirani M., Cheng C.Y., Wong T.Y., Saw S.M. The age-specific prevalence of myopia in Asia: a meta-analysis. *Optom Vis Sci*. 2015;92(3):258–266. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000516
 11. Wu L.J., You Q.S., Duan J.L., Luo Y.X., Liu L.J., Li X., Gao Q., Zhu H.P., He Y., Xu L., Jonas J.B., Wang W., Guo X.H. Prevalence and associated factors of myopia in high-school students in Beijing. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120764. DOI: 10.1371/journal.pone.0120764. eCollection 2015
 12. Grzybowski A., Kanclerz P., Tsubota K. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):27. DOI: 10.1186/s12886-019-1220-0
 13. Sperduto R.D., Seigel D., Roberts J., Rowland M. Prevalence of myopia in the United States. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(3):405–407. DOI: 10.1001/archoph.1983.01040010405011
 14. Williams K.M., Bertelsen G., Cumberland P., Wolfram C., Verhoeven V.J., Anastasopoulos E. Increasing prevalence of myopia in Europe and the impact of education. *Ophthalmology*. 2015;122:1489–1497. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.03.018
 15. Matamoros E., Ingrand P., Pelen F., Bentaleb Y., Weber M., Korobelnik J.F., Souied E., Leveziel N. Prevalence of Myopia in France: A Cross-Sectional Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e1976. DOI: 10.1097/MD.0000000000001976
 16. Проскурина О. В., Маркова Е. Ю., Бржеский В.В., Ефимова Е.Л., Ефимова М.Н., Хватова Н.В., Слышалова Н.Н., Егорова А.В. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России. *Офтальмология*. 2018;15(3):348–353. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-3-348-353. [Proskurina O.P., Markova E.Y., Brzheskij V.V., Efimova E.L., Efimova M.N., Khvatova N.N., Slyshalova N.N., Egorova A.V. The Prevalence of Myopia in Schoolchildren in Some Regions of Russia. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2018;15(3):348–353 (In Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2018-3-348-353
 17. Wolffsohn J.S., Calossi A., Cho P. Global trends in myopia management attitudes and strategies in clinical practice. *Cont. Lens. Anterior Eye*. 2016;39(2):9–17. DOI: 10.1016/j.clae.2016.02.005
 18. Аветисов Э.С., Розенблюм Ю.З. Какой должна быть оптическая коррекция близорукости (к итогам дискуссии). *Вестник офтальмологии*. 1970;6:31–36. [Avetisov E.S., Rozenblium Yu.Z. What should be the optical correction of myopia? (Results of a discussion). *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 1970;6:31–36 (In Russ.).]
 19. Sun Y.-Y., Li S.-M., Li S.-Y., Kang M.-T, Liu L.-R., Meng B., Zhang F.-J., Millodot M., Wang N. Effect of uncorrection versus full correction on myopia progression in 12-year-old children. *Ophthalmologie*. 2016;255(1):189–195. DOI: 10.1007/s00417-016-3529-1
 20. Logan N.S., Wolffsohn J.S. Role of un-correction, under-correction and over-correction of myopia as a strategy for slowing myopic progression. *Clin.Exp.Optom*. 2020;103(2):133–137. DOI: 10.1111/cxo.12978. 1
 21. Vasudevan B., Esposito C., Peterson C., Coronado C., Ciuffreda K.J. Under-correction of human myopia — is it myopigenic? a retrospective analysis of clinical refraction data. *J. Optom*. 2014;7(3):147–152. DOI: 10.1016/j.optom.2013.12.007. Epub 2014 May 10.
 22. Medina A. The progression of corrected myopia. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2015; 253(8):1273–1277. DOI: 10.1007/s00417-015-2991-5

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Тарутта Елена Петровна
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-8864-4518>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Проскурина Ольга Владимировна
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2496-2533>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Иомдина Елена Наумовна
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8143-3606>

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Tarutta Elena P.
MD, professor, head of the refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8864-4518>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Proskurina Olga V.
MD, leading researcher of the refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2496-2533>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Iomdina Elena N.
MD, professor, principal researcher of the refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8143-3606>

Опыт применения плазменной энергии для расширения капсулорексиса при контракционном капсулярном синдроме (клинические случаи)

В. Кумар^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
ул. Минлухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация

² ООО Центр микрохирургии глаза «Про зрение»
ул. Горшина, 1, Химки, Московская область, 141400, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(4):972–980

Цель: оценить эффективность и безопасность применения плазменной энергии Фуго-лезвия в расширении капсулорексиса при контракционном капсулярном синдроме. **Пациенты и методы.** Ретроспективно проанализированы результаты расширения капсулорексиса с применением плазменной энергии Фуго-лезвия у 17 пациентов с контракционным капсулярным синдромом (10 мужчин и 7 женщин, 18 глаз; средний возраст $73,8 \pm 9,6$ года). Хирургическая техника: после расширения зрачка переднюю камеру заполняли вискоэластиком, через роговичный разрез 2,0–2,2 мм вводили наконечник Фуго-лезвия и, слегка принасясь к поверхности передней капсулы, активировали аппарат, далее плавно передвигали кончик наконечника по кругу, разрезая фиброзированную переднюю капсулу, формировали вторичный круговой капсулорексис нужного размера. Последним этапом операции являлась эвакуация вискоэластика из передней камеры и герметизация разреза. **Результаты.** Капсулорексис удалось расширить во всех случаях. В трех случаях потребовалась бимануальная техника. Использование когезивного вискоэластика позволило выполнить данную процедуру щадяще и под визуальным контролем. Серьезных осложнений в раннем послеоперационном периоде не наблюдали, и все пациенты выписались из стационара в течение 1–2 дней после операции. Нарушение прозрачности роговицы вследствие легкой складчатости десцеметовой мембраны, которую наблюдали у шести пациентов, купировалось через 3–4 дня. Острота зрения увеличилась во всех случаях, кроме 2 пациентов, у которых имела место полная глаукомная атрофия зрительного нерва. Повышение ВГД в раннем и позднем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки не наблюдали. Данная процедура не оказывала отрицательного воздействия на гипотензивную функцию ранее проведенных антиглаукомных операций. **Заключение.** Плазма, генерируемая Фуго-лезвием, является эффективным и безопасным инструментом для расширения капсулорексиса при контракционном капсулярном синдроме, способ прост в применении, не требует освоения новых хирургических навыков, хирургическая травма минимальна, сокращается время проведения операции и сроки реабилитации пациентов.

Ключевые слова: контракционный капсулярный синдром, Фуго-лезвие, фимоз передней капсулы, плазменная энергия

Для цитирования: Кумар В. Опыт применения плазменной энергии для расширения капсулорексиса при контракционном капсулярном синдроме (клинические случаи). *Офтальмология*. 2021;18(4):972–980. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-972-980>

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

Конфликт интересов отсутствует

Благодарности: Автор выражает благодарность заведующему кафедрой глазных болезней Медицинского института РУДН профессору Михаилу Александровичу Фролову за рекомендации по совершенствованию исследования и благодарит ассистентку кафедры Галину Николаевну Душину за ее неоценимую помощь при подготовке рукописи.



Enlargement of Phimotic Capsulorhexis Using Plasma Energy: A Case Series

V. Kumar^{1,2}¹RUDN University

Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

²Centre for Eye Microsurgery "Pro zrenie"

Gorshin str., 1, Khimki, Moscow Region, 141400, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):972-980

Purpose: to evaluate the effectiveness and safety of the plasma ablation technique of Fugo blade system to enlarge phimotic capsulotomies in the management of anterior capsule contraction syndrome. **Patients and methods.** Results of the enlargement of phimotic capsulotomies using the plasma ablation technique in 17 patients with anterior capsule contraction syndrome (10 men and 7 women, 18 eyes; average age — 73.8 ± 9.6 years) were retrospectively analyzed. Surgically, after pupil dilation, the anterior chamber was irrigated with a viscoelastic device (1.4 % solution of hyaluronic acid), and the tip of the Fugo blade was inserted through a 2.0–2.2 mm wide corneal incision. After slightly touching the anterior capsule, the apparatus was activated, and its tip was moved in a concentric manner, excising the required size of the fibrosed anterior capsule in a resistance-free fashion. Finally, the viscoelastic material was aspirated, and the incisions were hydrated. **Results.** Phimotic capsulotomies were enlarged in all cases. Except for three cases where the bimanual technique was required to ablate the anterior capsule, all other cases were managed single-handedly. The use of cohesive viscoelastic device (1.4 % solution of hyaluronic acid) made it possible to perform this procedure with minimum trauma and under visual control. No serious complications were encountered during surgery or in the early postoperative period. Patients were discharged 1–2 days after surgery. Corneal edema, which was observed in six eyes, resolved within 3–4 days. Visual acuity improved in all cases, except for 2 patients with complete glaucomatous optic atrophy. IOP remained under control in all cases. No negative effect on the hypotensive results of previous glaucoma surgeries was observed. **Conclusion.** The plasma-generating Fugo blade system is an effective and safe tool to enlarge phimotic capsulorhexis in a resistance-free fashion. It is easy to use, mastering of new surgical skills is not required, surgical trauma is minimal, the surgical time is reduced, and the patient's rehabilitation period is significantly shortened.

Keywords: anterior capsule contraction syndrome, Fugo blade, anterior capsule phimosis, plasma energy

For citation: Kumar V. Enlargement of Phimotic Capsulorhexis Using Plasma Energy: A Case Series. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(4):972-980. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-972-980>

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

There is no conflict of interests

Acknowledgment: The author thanks the head of the Department of Eye Diseases of Medical Institute RUDN University Professor Mikhail Aleksandrovich Frolov for his recommendations for improving the research and assistant professor Galina Nikolaevna Dushina for her immense help in the manuscript preparation.

ВВЕДЕНИЕ

Факоэмульсификация с имплантацией мягкой интраокулярной линзы (ИОЛ) — метод выбора в современной хирургии катаракты. Формирование кругового капсулорексиса является одним из основных этапов успешного исхода факоэмульсификации. Оптимальный размер капсулорексиса обеспечивает успешное проведение всех этапов операции по удалению катаракты [1]. К сожалению, в отдаленном периоде иногда наблюдается фиброзное перерождение капсулы хрусталика [2–5]. Контрационный капсулярный синдром (ККС) выражается сокращением передней капсулы хрусталика (ПКХ), что может привести к концентрическому стенозу капсулорексиса, деформации и контрактуре капсульного мешка и опорных элементов ИОЛ, смещению ее оптической части, изменению рефракции глаза, повреждению цинновых связок, иногда смещению капсульного мешка вместе с ИОЛ в стекловидное тело [6–8].

Предложены различные способы устранения ККС: чаще всего применяют Nd:YAG-лазер для выполнения радиальных разрезов или круговой капсулотомии [9, 10]. Некоторые авторы предпочитают хирургические

методы расширения с применением микрохирургических инструментов [11, 12] или используют наконечник витректора [13].

В арсенале офтальмохирургов имеется Фуго-лезвие (Fugo Blade system, названо в честь его создателя Richard J. Fugo, Medisurg Research & Management, Norristown, США), которое генерирует вокруг тонкого стального волокна плазму для рассечения тканей. Аппарат изначально предназначен для выполнения первичного непрерывного кругового капсулорексиса [14], предложено также применять данное оборудование для расширения капсулорексиса при ККС [15].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения плазменной энергии Фуго-лезвия в расширении капсулорексиса при ККС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании ретроспективно были проанализированы результаты расширения капсулорексиса с применением плазменной энергии Фуго-лезвия у 17 пациентов с ККС (10 мужчин и 7 женщин,

V. Kumar

Contact information: Kumar Vinod kumarvinod1955@gmail.com

Enlargement of Phimotic Capsulorhexis Using Plasma Energy: A Case Series

973

18 глаз), госпитализированных в период с октября 2009 по январь 2020 года, средний возраст — $73,8 \pm 9,6$ года. Перед началом исследования было получено одобрение комитета по этике Медицинского факультета Российского университета дружбы народов (протокол № 102 от 4 сентября 2009 г.). Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Информированное согласие было получено от всех пациентов после того, как был полностью объяснен экспериментальный характер процедуры.

В ходе исследования из истории болезни пациентов фиксировали следующие факты: демографические данные пациента, время проведения первой операции, интервал между первой операцией и ухудшением зрения вследствие ККС, наблюдения до, во время и после первой операции, включая определение остроты зрения и измерение ВГД, тип имплантированной ИОЛ, наличие внутрикапсульного кольца (КК), и уточняли предрасполагающие факторы.

Перед хирургическим лечением пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование: определяли остроту зрения по таблице Головина — Сивцева, тонометрию по Маклакову (10,0 г), выполняли биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) и В-сканирование, уточняли степень выраженности ККС. Если имела место дислокация комплекса «интраокулярная линза — капсульный мешок» (ИОЛ-КМ), то отмечали ее степень; если ранее была попытка устранения ККС, то фиксировали ее результаты. Помутнения ПКХ и дислокацию комплекса ИОЛ-КМ классифицировали по L. Werner [16] и по R. Lorente и соавт. [17] соответственно.

Основными критериями оценки эффективности и безопасности проведенного хирургического вмешательства служили динамика остроты зрения и ВГД, частота интра- и послеоперационных осложнений, сроки послеоперационной реабилитации.

Фуго-лезвие состоит из плазмогенерирующего электронного аппарата, рукоятки, педали и наконечников (рис. 1а–в). Аппарат работает от электрической энергии,

которую получает от перезаряжаемых аккумуляторов. Для выбора мощности производимой энергии на передней панели аппарата имеется регулятор, позволяющий выбрать один из трех режимов — низкой, средней и высокой мощности. Прибор также позволяет выбрать разные режущие режимы, которые градуируются от 1 до 10 уровня. При активации аппарат производит электромагнитную энергию, которую одновременно обрабатывает, фокусирует и концентрирует вокруг тонкого стального волокна наконечника. Для передачи этой энергии к тканям аппарат также резонирует ее. В результате при контакте с тканью вся энергия полностью поглощается ее молекулярными связями. Поглощенная энергия приводит к разрушению макромолекул до более мелких структур (атомов), в результате происходит разрезание ткани. Плазменная энергия вокруг стального волокна имеет большую температуру (около $4500\text{ }^{\circ}\text{C}$), но площадь ее мала. Она составляет 25 кв. мкм при режиме наименьшей мощности, 50 кв. мкм при режиме средней мощности и 75 кв. мкм при высокой мощности. Благодаря полному поглощению плазмы молекулярными связями тканей на месте контакта с тканями теплообразующий эффект плазмы очень низок или вообще отсутствует [14]. Плазменное облачко окружено фотонами, температура которых соответствует температуре окружающей среды. Эти фотоны не обладают режущими свойствами (рис. 1г).

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

До операции зрачок расширяли закапыванием мидриатика короткого действия, выполняли роговичный разрез размером 2,0–2,2 мм, переднюю камеру заполняли когезивным вискоэластиком (1,4 % раствор гиалуроновой кислоты). Для расширения рексиса выбирали энергию средней мощности и 5-й режущий режим. Кончик наконечника Фуго-лезвия вводили в переднюю камеру и, слегка прикасаясь к поверхности передней капсулы, активировали аппарат. На месте прикосновения кончика происходило рассечение капсулы с выделением кавитационных пузырьков. Далее плавно передвигали кончик наконечника по кругу, разрезая фибрированную переднюю капсулу, формировали вторичный круговой капсулорексис нужного размера. В конце операции



Рис. 1. Плазменное лезвие Фуго: а — плазма генерирующий электронный аппарат; б — рукоятка аппарата с одноразовым наконечником; в — одноразовые наконечники с кончиками разных диаметров; г — наконечник плазменного лезвия Фуго в работе: непосредственно вокруг стального волокна определяется «плазменное облачко», окруженное фотонами

Fig. 1. Fugo blade system: а — plasma generating battery-operated electronic console with an activation foot pedal and charging unit; б — an ergonomic electronic hand piece; в — disposable cutting tips; г — the activated tip of the Fugo blade; in close proximity to the thin stainless-steel filament is the “plasma cloud” surrounded by photons

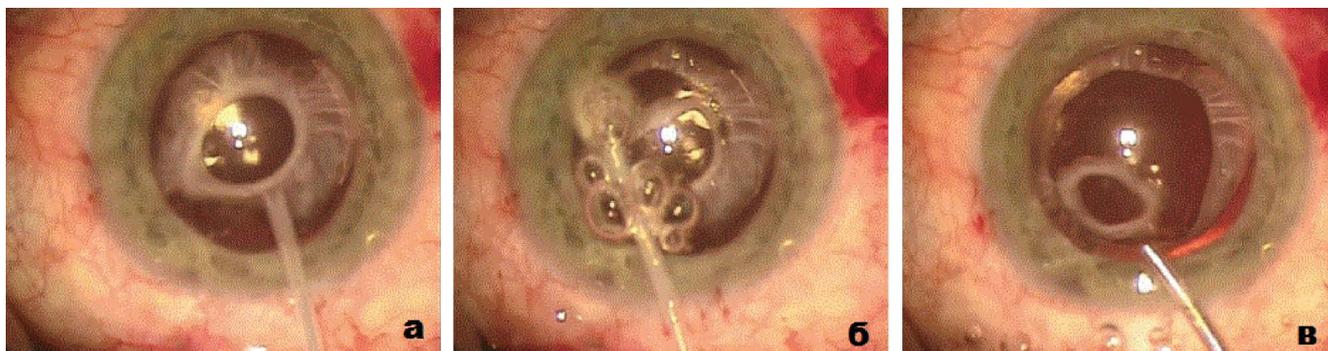


Рис. 2. Этапы расширения капсулорексиса: а — зрачок медикаментозно расширен, передняя камера заполнена когезивным вискоэластином, на рисунке определяется контракционный капсулярный синдром, наконечник лезвия находится в передней камере; б — выполнена часть вторичного кругового капсулорексиса, в передней камере определяются кавитационные пузыри; в — вторичный круговой капсулорексис полностью выполнен, срезанное кольцо передней капсулы свободно лежит на поверхности искусственного хрусталика, которое удаляли пинцетом

Fig. 2. Surgical steps of capsulorhexis enlargement: a — the pupil is dilated with instillation of mydriatics, the anterior chamber is irrigated with the cohesive viscoelastic device, and the tip of the Fugo blade is inserted through 2.0–2.2 mm wide corneal incision; б — a portion of the phimosed capsulotomy is excised, and cavitation bubbles can be identified in proximity to the tip; в — the procedure of capsulorhexis enlargement is completed, the excised ring of the anterior capsule lies freely on the IOL surface, which is removed by forceps

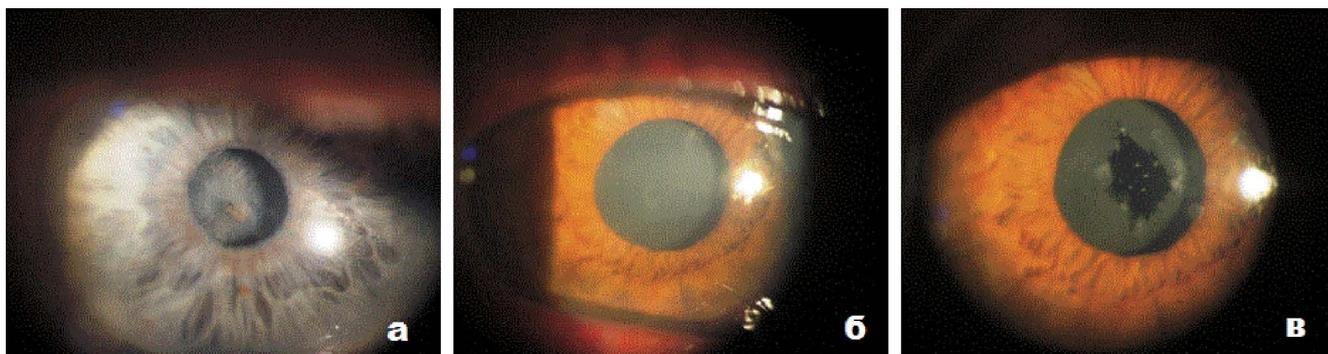


Рис. 3. Полное закрытие отверстия в передней капсуле при контракционном капсулярном синдроме: а — первый пациент с полным закрытием отверстия передней капсулы, передняя капсула сильно фиброзирована; б — второй пациент с полным закрытием отверстия передней капсулы; в — состояние глаза пациента «б» после попытки устранения фиброза с помощью Nd:YAG-лазера, на поверхности ИОЛ видны повреждения от лазерного воздействия

Fig. 3. Complete closure of the capsulorhexis opening in anterior capsule contraction syndrome; a — first patient, no capsulorhexis opening is visible, and the anterior capsule is highly fibrosed; б — second patient, also with complete closure of the capsulorhexis opening; в — the patient in б, after unsuccessful Nd:YAG laser radial capsulotomies, laser-induced damage can be identified on the surface of the IOL

вискоэластик удаляли из передней камеры и разрезы гидратировали (рис. 2а–в).

Послеоперационное наблюдение проводили в сроки: 1 день, 1 неделя, 1, 3, 6 месяцев и 1 год. Осмотр в послеоперационном периоде включал определение остроты зрения, измерение ВГД, биомикроскопию, офтальмоскопию и гониоскопию. По возможности данные осмотра фиксировали путем фотографирования и видео.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя острота зрения до операции составила $0,3 \pm 0,1$, среднее ВГД — $20,7 \pm 2,8$ мм рт. ст. У всех пациентов имел место ККС с 4-й степенью помутнения ПКХ по L. Werner [16].

У десяти пациентов ККС сопровождался дислокацией комплекса ИОЛ-КМ 1-й степени по R. Lorente [17].

У двух пациентов (три глаза) в результате ранее проведенного хирургического вмешательства по удалению катаракты, кроме выраженного ККС, определили почти полное закрытие зрачкового отверстия и сращение зрачка с передней капсулой. У троих пациентов ККС выражался в полном закрытии капсулорексиса (рис. 3а–в). Из них у одного пациента ранее была неудачная попытка создания передних послабляющих радиальных Nd:YAG-лазерных разрезов на капсуле. У данного пациента на поверхности ИОЛ определялись повреждения от лазерного воздействия (рис. 3в). У второго пациента была неудачная попытка создания Nd:YAG-лазерной круговой капсулотомии. Четверем пациентам ранее успешно были проведены антиглаукомные вмешательства (синус-трабекулэктомия — 1 пациент, трансцилиарная фильтрация — 1, сегментарная дилатация Шлеммова канала

с имплантацией в его просвет стального спирального эспандера Шлеммова канала Кумара — 1 и имплантация металлического дренажа Кумара под склеральным лоскутом с входом в переднюю камеру — 1).

Исходное состояние глазного яблока, наблюдения во время первой операции, интервал времени между

первой операцией и ухудшением зрения вследствие ККС и выполненное хирургическое вмешательство по устранению ККС с применением плазменной энергии представлены в таблице 1.

Из таблицы следует, что интервал между 1-й операцией и развитием ККС варьировал от 2 до 120 месяцев.

Таблица 1. Исходное состояние глазного яблока во время первой и второй операции

Table 1. Baseline characteristics of the eye at the time of the first and second surgeries

Пациент / Patient	Возраст / пол / Age / sex	Название 1-й операции / 1 st surgery	Исходное состояние глазного яблока во время 1-й операции / Baseline characteristics of the eye at the time of the 1 st surgery	Интервал времени между 1-й операцией и развитием ККС (в мес.) / Time interval between the 1 st surgery and ACCS (in months)	Исходное состояние глазного яблока во время 2-й операции / Baseline characteristics of the eye at the time of the 2 nd surgery
1	80/Ж 80/F	ФЭ + ИОЛ / Phaco + IOL	ПЭС, ФД / PEX, Phacodonesis	26	ККС, Дис. комплекса ИОЛ-КМ 1-й ст. / ACCS, 1 st degree disloc. of the IOL-CB complex
2	75/М 75/M	ФЭ + ИОЛ + КК + ТЦФ / Phaco + IOL + CTR + TCF	Сублюксация хрусталика / Lens subluxation	36	ККС, Дис. комплекса ИОЛ-КМ 1-ой ст. / ACCS, 1 st degree disloc. of the IOL-CB complex
3	76/М 76/M	ФЭ + ИОЛ + КК / Phaco + IOL + CTR	ПЭС, ФД / PEX, Phacodonesis	108	ККС, Дис. комплекса ИОЛ-КМ 1-й ст. / ACCS, 1 st degree disloc. of the IOL-CB complex
4	74/М 74/M	ФЭ + ИОЛ + КК / Phaco + IOL + CTR	ПЭС, ФД / PEX, Phacodonesis	5	ККС, Дис. комплекса ИОЛ-КМ 1-й ст. / ACCS, 1 st degree disloc. of the IOL-CB complex
5	58/М 58/M	ФЭ + ИОЛ / Phaco + IOL	ПЭС / PEX	8	ККС (полная закупорка отверстия), состояние после попытки создания радиальной капсулотомии ИАГ лазером / ACCS (complete occlusion of the capsulorhexis), after Nd:YAG laser radial capsulotomies
6	63/Ж 63/F	ФЭ + ИОЛ + КК / Phaco + IOL + CTR	ПЭС, ФД / PEX, Phacodonesis	2,5	ККС, Дис. комплекса ИОЛ-КМ 1-й ст. / ACCS, 1 st degree disloc. of the IOL-CB complex
7	54/Ж 54/F	ФЭ + ИОЛ / Phaco + IOL	ПЭС / PEX	2	ККС / ACCS
8	79/Ж 79/F	ФЭ + ИОЛ / Phaco + IOL	ПЭС, ФД, МВС, оперированная ОУГ с введением металлического дренажа в углу передней камеры / PEX, Phacodonesis, high myopia, operated OAG with metallic drainage device	5	ККС, Дис. комплекса ИОЛ-КМ 1-й ст. / ACCS, 1 st degree disloc. of the IOL-CB complex
9	71/М 71/M	ФЭ + ИОЛ / Phaco + IOL	ПЭС, ФД / PEX, Phacodonesis	48	ККС (полная закупорка отверстия), состояние после попытки создания круговой капсулотомии ИАГ-лазером / ACCS (complete occlusion of the capsulorhexis), after Nd:YAG laser circular capsulotomy
10	64/М 64/M	ФЭ + ИОЛ + КК / Phaco + IOL + CTR	ПЭС, ФД / PEX, Phacodonesis	24	ККС, Дис. комплекса ИОЛ-КМ 1-й ст. / ACCS, 1 st degree disloc. of the IOL-CB complex
11	75/М 75/M	ФЭ + ИОЛ / Phaco + IOL	ПЭС / PEX	1,5	ККС, Дис. комплекса ИОЛ-КМ 1-й ст. / ACCS, 1 st degree disloc. of the IOL-CB complex
12	71/М 71/M	ФЭ + ИОЛ / Phaco + IOL	ПЭС, ФД, ригидный зрачок, применение ирис-ретракторов, травма зрачкового края / PEX, Phacodonesis, rigid pupil, use of iris retractors, trauma to pupil margin	60	ККС, задние синехии, деформация зрачка / ACCS, posterior synechiae, pupil deformation
13	82/М 82/M	ФЭ + ИОЛ OD / Phaco + IOL	ПЭС, ригидный зрачок, применение ирис-ретракторов, травма зрачкового края / PEX, rigid pupil, use of iris retractors, trauma to pupil margin	108	ККС, задние синехии, деформация зрачка / ACCS, posterior synechiae, pupil deformation
		ФЭ + ИОЛ OS / Phaco + IOL		120	
14	64/М 64/M	ФЭ + ИОЛ + КК / Phaco + IOL + CTR	ПЭС, ФД / PEX, Phacodonesis	24	ККС / ACCS
15	79/Ж 79/F	ФЭ + ИОЛ + СТЭК / Phaco + IOL + Trab.	ПЭС, ФД / PEX, Phacodonesis	7	ККС, дис. комплекса ИОЛ-КМ 1-й степени / ACCS, 1 st degree disloc. of the IOL-CB complex
16	85/М 85/M	ФЭ + ИОЛ + СДШК / Phaco + IOL + SDSC	ПЭС, ФД / PEX, Phacodonesis	84	ККС, дис. комплекса ИОЛ-КМ 1-й степени / ACCS, 1 st degree disloc. of the IOL-CB complex
17	91/Ж 91/F	ФЭ + ИОЛ / Phaco + IOL	ПЭС / PEX	6	ККС / ACCS

Примечание: Дис. — дислокация; Ж — женщина; ИОЛ-КМ — интраокулярная линза — капсульный мешок; КК — капсульное кольцо; ККС — контракционный капсулярный синдром; М — мужчина; МВС — миопия высокой степени; OD — правый глаз; OS — левый глаз; ПЭС — псевдоэкзофолитивный синдром; СДШК — сегментарная дилатация Шлеммова канала; СТЭК — синусотрабекулэктомия; ТЦФ — трансклиарная фильтрация; ФД — факодонез; ФЭ — факоэмульсификация.

Note: ACCS — anterior capsule contraction syndrome; CTR — capsular tension ring; PEX — pseudoexfoliation; disloc. — dislocation; SDSC — segmental dilation of Schlemm's canal; F — female; IOL-CB — intraocular lens — capsular bag; M — male; Nd:YAG — neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser; OAG — open angle glaucoma; Phaco — phacoemulsification; TCF — transcliliary filtration; Trab — trabeculectomy.

Во время первой операции у всех пациентов были признаки ПЭС. У десяти из них имел место факодонез, у шести для стабилизации капсульного мешка до имплантации ИОЛ понадобилась имплантация КК.

В зависимости от исходного состояния глазного яблока объем и вариант хирургического вмешательства определяли индивидуально для каждого пациента. Данные представлены в таблице 2.

НАБЛЮДЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ

Расширить капсулорексис удалось во всех случаях. У некоторых пациентов на первых этапах проведения вмешательства в качестве вискоэластика мы использовали 2 % раствор гидроксипропилметилцеллюлозы. Из-за низкой вязкости передняя камера часто опорожнялась и кавитационные пузыри быстро сливались друг с другом, препятствуя визуальному контролю за ходом операции. Потребовалось неоднократно заполнять переднюю камеру вискоэластиком, что не только удлиняло время проведения данной процедуры, но и требовало многократного введения и выведения Фуго-лезвия в переднюю камеру. Мы отказались от данного вискоэластика и в дальнейшем использовали когезивный вискоэластик — 1,4 % раствор гиалуроновой кислоты, что позволило выполнять данную процедуру более щадяще и под визуальным контролем. Значительно сократилось время проведения операции. В трех случаях было трудно рассечь переднюю капсулу полностью, особенно под основным разрезом, и для завершения операции понадобилось применение второго инструмента, который вводили через парацентез. Просачивание крови при рассечении радужки при формировании зрачкового отверстия наблюдали в двух случаях, что не требовало дополнительных мер.

НАБЛЮДЕНИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Среднее пребывание пациентов в стационаре составило $2,6 \pm 0,6$ дня. Серьезных осложнений в раннем послеоперационном периоде не наблюдали. Нарушение прозрачности роговицы вследствие легкой складчатости десцеметовой мембраны, которую отмечали в шести глазах, купировалось через 3–4 дня. Острота зрения

увеличилась во всех случаях, кроме 2 пациентов, у которых имела место полная глаукомная атрофия зрительного нерва. Повышение ВГД в раннем и позднем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки не наблюдали. Данная процедура не оказывала отрицательного воздействия на эффективность ранее проведенных антиглаукомных операций.

Для наглядности приводим несколько примеров из клинической практики.

Клинический пример 1. Пациентка Б., 79 лет (в таблице пациент № 8), обратилась с жалобами на ухудшение зрения на единственном левом глазу. При сборе анамнеза выяснилось, что правый глаз пациентки ослеп от глаукомы несколько лет назад, левый глаз был оперирован дважды по поводу глаукомы. Первым этапом была выполнена операция синустрабекулэктомии, которая оказалась неэффективной, затем антиглаукомная операция с использованием металлического дренажа Кумара. ВГД нормализовалось. Пять месяцев назад пациентке была выполнена операция — ФЭК с имплантацией гидрофильной ИОЛ в капсульный мешок. Послеоперационный период протекал гладко, спустя 5 месяцев пациентка почувствовала ухудшение зрения. При осмотре выявили выраженный ККС в области зрачка, ПЭС, псевдофакодонез, ригидный зрачок и дислокацию ИОЛ-КМ 1-й степени. Зрительная ось сверху почти полностью была заблокирована помутнением передней капсулы. На 11 часах в области базальной иридэктомии определялся металлический антиглаукомный дренаж (рис. 4, клинический пример 1а). Для устранения ККС капсулорексис расширили с применением плазменной энергии Фуго-лезвия. ККС был успешно устранен с восстановлением остроты зрения (рис. 4, клинический пример 1б–г). Послеоперационный период протекал гладко.

Клинический пример 2. Пациент Ф., 82 года (в таблице пациент № 13), обратился с жалобами на ухудшение зрения обоих глаз. Из анамнеза выявлено, что десять лет назад с интервалом в 1 год пациенту была выполнена операция по удалению катаракты с имплантацией мягкой ИОЛ в капсульный мешок сначала на правом, затем на левом глазу. Во время первой операции в обоих глазах имела место выраженная ригидность зрачка, хирург использовал

Таблица 2. Исходное состояние глазного яблока и выполненное хирургическое вмешательство с применением плазменной энергии Фуго-лезвия

Table 2. Baseline characteristics of the eyes and type of surgery performed by using the plasma ablation technique

Исходное состояние глазного яблока / Baseline characteristics of eyes	Выполненное хирургическое вмешательство для расширения рексиса / Operative procedure(s) performed to enlarge rhexis	Количество глаз / Number of eyes
ККС без дислокации комплекса ИОЛ-КМ / ACCS without IOL-CB complex dislocation	Расширение капсулорексиса до 5–5,5 мм / Enlargement of the capsulorhexis up to 5–5.5 mm	3
ККС с дислокацией комплекса ИОЛ-КМ / ACCS with IOL-CB complex dislocation		10
ККС с полной закупоркой отверстия передней капсулы / ACCS with complete occlusion of the capsulorhexis		2
ККС, задние синехии, зрительная ось заблокирована помутнением ПКХ / ACCS, posterior synechiae, pupil margins completely fused with opacified anterior capsule, visual axis blocked by anterior capsule opacification	Формирование зрачкового отверстия, расширение капсулорексиса, базальная иридотомия / Pupil formation, enlargement of the capsulorhexis, PBI	3

Примечание: ККС — контракционный капсулярный синдром; ПКХ — передняя капсула хрусталика; ИОЛ-КМ — интраокулярная линза — капсульный мешок.
Note: ACCS — anterior capsule contraction syndrome; IOL-CB — intraocular lens-capsular bag; PBI — peripheral basal iridotomy.

ирис-ретракторы, в результате произошел разрыв зрачкового края. В послеоперационном периоде пациент получал длительно противовоспалительную терапию. Исходное состояние обоих глазных яблок при осмотре характеризовалось выраженным ККС, задними синехиями, блокированием зрительной оси помутнениями ПКХ. Пациенту первым этапом на правом, а через 6 месяцев на левом глазу формировали зрачок и ВКК с применением Фуго-лезвия. Во избежание окклюзии зрачка в послеоперационном периоде также выполняли иридотомию с использованием Фуго-лезвия. Во время операции наблюдали легкую геморагию из вновь созданного зрачкового края, что не требовало дополнительных мер. Послеоперационный период протекал гладко. Из-за неравномерного повреждения зрачкового края в обоих глазах при первой операции (рис. 4, клинический пример 2 а, в) размеры вновь созданных зрачков отличались друг от друга.

Клинический пример 3. Пациент Ш., 64 года (в таблице пациент № 14), обратился с ухудшением остроты зрения в правом глазу. Два года назад пациенту была проведена операция по удалению катаракты с имплантацией гидрофильной ИОЛ в капсульный мешок. Перед операцией хирург фиксировал ПЭС и факодонез. Для стабилизации капсульного мешка до имплантации ИОЛ в него имплантировали КК. Операция прошла без осложнений. Послеоперационный период протекал гладко, но острота зрения повысилась только до 0,4. Низкая острота зрения объяснялась дегенеративными изменениями в макулярной области. За 6 месяцев до обращения пациент отметил постепенное ухудшение зрения. При осмотре фиксировали ККС с помутнением ПКХ 4-й степени и резко суженное отверстие капсулорексиса. Зрачок хорошо расширялся. Пациента госпитализировали для хирургического устранения ККС в стационарных условиях. С помощью Фуго-лезвия капсулорексис расширили до 5–5,5 мм (рис. 4, клинический пример 3 а–г). Передняя капсула была довольно плотная. Для рассечения понадобилась энергия средней мощности и 7-й режим мощности, бимануальная техника. Операция прошла без осложнений. Послеоперационный период протекал гладко. Острота зрения через 1 неделю улучшилась с движения руки у лица до 0,4.

ОБСУЖДЕНИЕ

ККС является серьезным послеоперационным осложнением кругового капсулорексиса при факэмульсификации. К предрасполагающим факторам развития ККС относят пожилой возраст пациентов со слабостью или повреждением цинновых связок и отягощенный соматический статус (общие системные заболевания, миотоническая дистрофия, синдром Марфана), глаукому, псевдоэксфолиативный синдром, увеит, диабетическую ретинопатию, высокую миопию, пигментный ретинит и маленький размер капсулорексиса [18–22]. Усиление ККС может сопровождаться разрывами цилиарного тела, хориоидальным кровоизлиянием, гипотонией глаза и дислокацией или децентрацией ИОЛ [23–25].

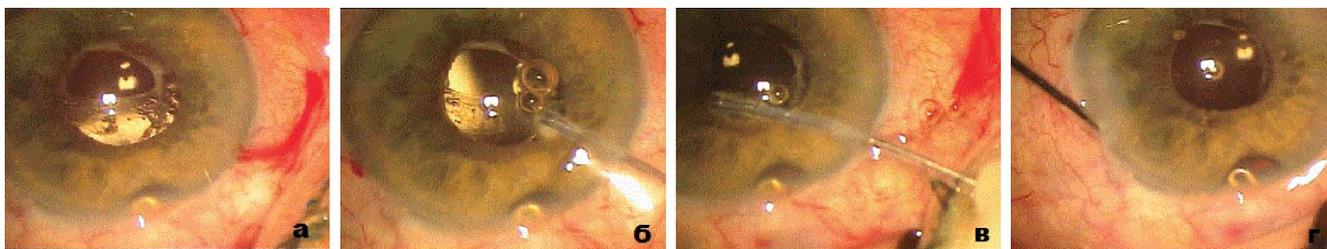
Для устранения ККС наиболее часто используют Nd:YAG-лазер. Выполняют различные варианты капсулотомии: послабляющие радиальные разрезы [2, 26], круговую капсулотомию [10, 27, 28], параболическую капсулотомию [29] и комбинированный капсулорексис [30]. Некоторые авторы предлагают применять мультимодальный подход, при котором сначала используют Nd:YAG-лазер для проведения нескольких сквозных отверстий в передней капсуле. Второй этап выполняют непосредственно в операционной, заполняют пространство между передней поверхностью ИОЛ и передней капсулой вискоэластиком, используя для данной цели ранее созданные отверстия, и на последнем этапе проводят капсулорексис нужного размера, используя фемтосекундное сопровождение [31].

Хотя и доказана безопасность и эффективность лазерных методов в устранении фимоза капсулорексиса, известны случаи, когда данное вмешательство осложнялось формированием непрогнозируемых разрывов капсулы хрусталика и дислокацией ИОЛ в полость стекловидного тела [32, 33]. Известны также случаи рецидива сокращения капсульного мешка и децентрации ИОЛ [9, 34]. Описаны случаи, в которых остатки передней капсулы после круговой капсулотомии находились в тесном контакте с эндотелием роговицы, вызывая ее декомпенсацию или свободно перемещались во влаге передней камеры, ухудшая остроту зрения, особенно при чтении [35, 36].

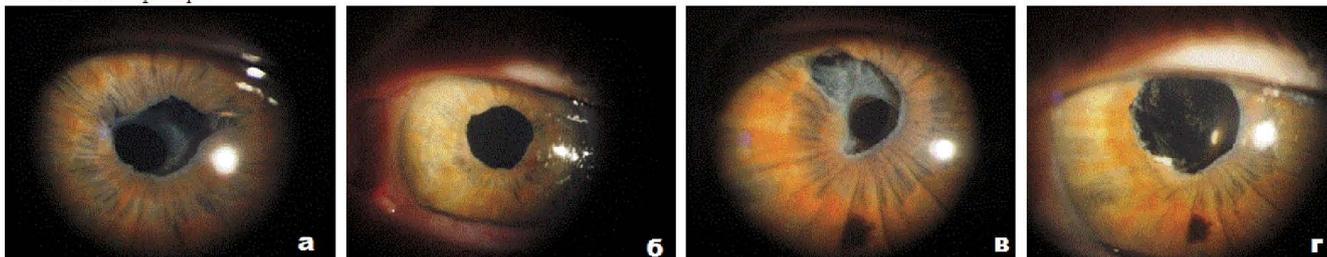
Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что Nd:YAG лазерные методы устранения ККС небезопасны и могут быть непригодны для каждого пациента, особенно если передняя капсула сильно фиброзирована или одновременно требуется вмешательство и на радужной оболочке.

Суть хирургических методов устранения ККС заключается в иссечении фиброзированной передней капсулы микроинструментами. Чаще для этого используют бимануальную технику. Придерживая переднюю капсулу пинцетом, микроножницами разрезают сморщенную переднюю капсулу и увеличивают размер отверстия [12, 37]. Данные методы очень трудоемки, и не всегда удается полностью выполнять вторичный круговой капсулорексис. Эти же недостатки относятся к технике применения витректора для создания расширенного капсулорексиса.

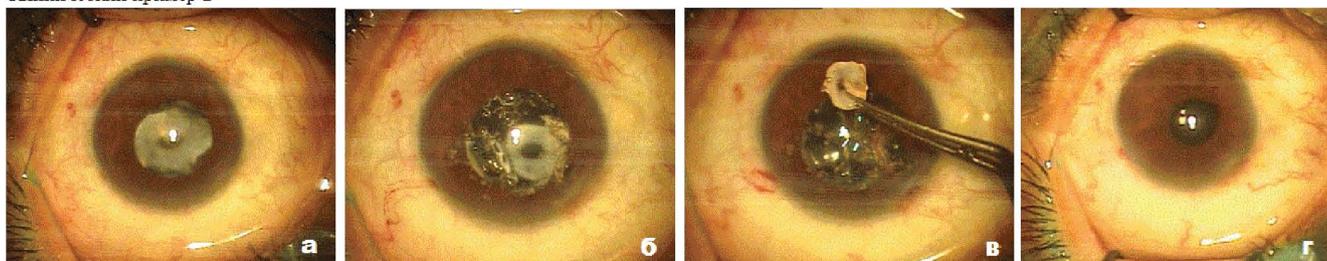
У всех пациентов в нашем исследовании удалось расширить капсулорексис без дальнейшей дислокации комплекса ИОЛ-КМ. Повреждения поверхности ИОЛ вследствие применения плазменной энергии не отмечали ни в одном случае. Данная техника позволила рассечь довольно плотную фиброзированную переднюю капсулу без дополнительного механического воздействия. Было возможно одновременно выполнять манипуляции и на радужной оболочке. Фуго-лезвие было успешно применено для выполнения базальной иридотомии и рассечения радужки для формирования нового зрачкового отверстия. При этом благодаря свойству «аутостаза» серьезных геморрагических осложнений не наблюдали. Имело место



Клинический пример 1



Клинический пример 2



Клинический пример 3

Рис. 4. Клинический пример 1 (в таблице пациент № 8). А — исходное состояние глазного яблока, определяется НКС в области зрачка, зрачок плохо расширяется; б — начальный этап расширения капсулорексиса, дистальный конец Фуго-лезвия находится в передней камере, аппарат активирован, у кончика наконечника определяются кавитационные пузыри; в — капсулорексис расширен без применения бимануальной техники; г — конец операции, область зрачка и зрительная ось освобождены от фиброзированной передней капсулы. Клинический пример 2 (в таблице пациент № 13): на рисунке представлены правый (а-б) и левый глаз (в-г) пациента, в связи с применением ирис-ретракторов во время первой операции на рисунке (а, в) определяются разрывы зрачкового края в обоих глазах и выраженный фимоз капсулорексиса; с помощью Фуго-лезвия устранен фимоз и формированы зрачки в обоих глазах, размеры вновь созданных зрачков в правом и левом глазу отличаются друг от друга. Клинический пример 3 (в таблице пациент № 14): а — исходное состояние глазного яблока, определяется резкое сужение капсулорексиса, зрачок хорошо расширится; б — расширен капсулорексис с применением плазменной энергии Фуго-лезвия, в области зрачка определяются кавитационные пузыри; в — разрезанная часть фиброзированной передней капсулы удалена из передней камеры пинцетом; г — конец операции

Fig. 4. Case 1 (patient № 8 in the table): a — preoperative condition of the eye: the opacified anterior capsule is blocking the visual axis, and the pupil is rigid and can't be dilated well; б — at the start of the capsulorhexis enlargement procedure, the Fugo blade's activated cutting tip is in the anterior chamber and cavitation bubbles are seen in close proximity; в — capsulorhexis is enlarged without using bimanual technique; г — at the end of the surgery, the pupil area and visual axis are free from the opacified anterior capsule. Case 2 (patient № 13 in the table): in the figure, the right eye (a, б) and left eye (в, г) of the same patient are presented; trauma to the pupil margins because of the use of iris retractors in previous surgeries is identified in both eyes; б there is severe capsulorhexis phimosis in both eyes; using the plasma ablation technique, the capsulorhexises are enlarged, and pupils are created; there is some difference in the pupil size in both eyes. Case 3 (patient № 14 in the table): a — preoperative condition of the eye, there is severe constriction of capsulorhexis, but the pupil is well dilated; б — the capsulorhexis is enlarged using plasma ablation technique, and there are cavitation bubbles in the anterior chamber; в — the excised thick anterior capsule is extracted from the anterior chamber with the help of forceps; г — end of surgery

легкое просачивание крови на месте рассечения ткани радужки, которое самостоятельно остановилось.

Итак, наш опыт показывает, что Фуго-лезвие является безопасным и эффективным инструментом для рассечения тканей в ситуациях, где дополнительное механическое воздействие на ткани невозможно, такое как рассечение фиброзированной передней капсулы с несостоятельностью связочного аппарата, которое в большинстве случаев наблюдалось у наших пациентов. Фуго-лезвие испаряет ткань по линии разреза и обеспечивает гемостаз, что дает возможность применять данный аппарат для рассечения тканей сосудистого генеза.

Аппарат минимизирует травму тканей, позволяет выполнять трудные этапы при операции, и в результате ускоряется реабилитация больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плазмогенерирующее Фуго-лезвие является эффективным и безопасным инструментом для выполнения ВКК при ККС, является простым в применении, не требует освоения новых хирургических навыков, при этом хирургическая травма минимальна, сокращается время проведения операции и значительно сокращаются сроки реабилитации пациентов.

V. Kumar

Contact information: Kumar Vinod kumarvinod1955@gmail.com

Enlargement of Phimotic Capsulorhexis Using Plasma Energy: A Case Series

979

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Егорова Э.В., Струсова Н.А., Ронкина Т.И. О роли биомикроскопии в определении показаний к возможности дозированного рассечения передней капсулы и ее использование для фиксации ИОЛ. *Вестник офтальмологии*. 1986;1:7–11. [Egorova E.V., Strusova N.A., Ronkina T.I. On the role of biomicroscopy in determining the indications to the possibility of dosed dissection of the anterior capsule and its use for fixing IOL. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftalmologii*. 1986;1:7–11 (In Russ.).]
- Городничий В.В., Куроедов А.В. Хирургическая тактика при фиброзе капсулярного мешка после факоэмульсификации (клинические случаи). *Клиническая офтальмология*. 2014;3:164. [Gorodnichiy V.V., Kuroedov A.V. Surgical tactics in management of capsular sac fibrosis after phacoemulsification (clinical cases). *Russian journal of clinical ophthalmology = Klinicheskaya oftalmologia*. 2014;3:164 (In Russ.).]
- Суркова В.К., Бикбов М.М., Акмирзаев А.А. Возрастные изменения задней сумки хрусталика и сроки развития ее фиброзной гиперплазии после факоэмульсификации катаракты. *Практическая медицина*. 2012;1(59):303–306 [Surkova V.K., Bikbov M.M., Akmirzaev A.A. Age-related changes in the posterior capsule and the timing of the development of its fibrous hyperplasia after cataract phacoemulsification. *Practical medicine = Prakticheskaya meditsina*. 2012;1(59):303–306 (In Russ.).]
- Тахчиди Х.П., Агафонова В.В., Верзин А.А., Сиденко Т.Н. Передний капсулорексис: история появления, способы выполнения и дозирования (обзор литературы). *Офтальмохирургия*. 2010;5. [Tahchidi H.P., Agafonova V.V., Verzin A.A., Sidenko T.N. Anterior capsulorhexis: the history, techniques and dosing (review of literature). *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmokhirurgiya*. 2010;5: (In Russ.).]. <https://eyepress.ru/article.aspx?8329>
- Фабрикантов О.Л., Михина И.В. Предотвращение фимоза кольца капсулорексиса после факоэмульсификации осложненной катаракты. *Вестник Оренбургского государственного университета* 2011;14:237–238. [Fabrikantov O.L., Mihina I.V. Prevention of phimosis of the capsulorhexis ring after phacoemulsification of complicated cataracts. *Annals of Orenburg State University = Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* 2011;14:237–238 (In Russ.).]
- Hansen S., Crandall A., Olson R. Progressive constriction of the anterior capsular opening following intact capsulorhexis. *J Cataract Refract Surg*. 1993;19(1):77–82. DOI: 10.1016/s0886-3350(13)80287-8
- Hayashi K., Hayashi H., Nakao F., Hayashi F. Reduction in the area of the anterior capsule opening after PMMA, silicone, and soft intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(4):441–447. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)70169-2
- Kato S., Suzuki T., Hayashi Y., Numaga J., Hattori T., Yuguchi T., Kaiya T., Oshika T. Risk factors for contraction of the anterior capsule opening after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(1):109–112. DOI: 10.1016/s0886-3350(01)00901-4
- Deokule S.P., Mukherjee S.S., Chew C.K. Neodymium:YAG laser anterior capsulotomy for capsular contraction syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006;37(2):99–105.
- Elmohamady M.N., Elhabbak A., Abdelazim G.A. Circular YAG laser anterior capsulotomy for anterior capsule contraction syndrome. *Int Ophthalmol*. 2019;39(11):2497–2503. DOI: 10.1007/s10792-019-01094-9. Epub 2019 Mar 11.
- Reyntjens B., Tassignon M., Van Marck E. Capsular peeling in anterior capsule contraction syndrome: surgical approach and histopathological aspects. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(4):908–912. DOI: 10.1016/j.jcrs.2003.08.034
- Zinkernagel M., Papazoglou A., Patel C.K. Bimanual anterior segment revision surgery for anterior capsule contraction syndrome associated with anterior flexion of intraocular lens haptics. *Eye (Lond)*. 2013;27(12):1388–1390. DOI: 10.1038/eye.2013.206. Epub 2013 Sep 13.
- Yeh P.C., Goins K.M., Lai W.W. Managing anterior capsule contraction by mechanical widening with vitrector-cut capsulotomy. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(2):217–20. DOI: 10.1016/s0886-3350(01)01031-8
- Fugo R.J., Singh D. The biophysics and mode of operation of plasma surgery. In: *Ocular applications of the Fugo Blade*. Eds by Hampton R., Singh S., Richard J. Fugo: Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. P. 5–14.
- Fugo R.J. Fugo blade to enlarge phimotic capsulorhexis. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(11):1900. DOI: 10.1026/j.jcrs.2006.06.034
- Werner L., Pandey S.K., Apple D.J., Escobar-Gomez M., McLendon L., Macky T.A. Anterior capsule opacification: correlation of pathologic findings with clinical sequelae. *Ophthalmology*. 2001;108(9):1675–1681. DOI: 10.1016/S0161-6420(01)00674-1
- Lorente R., Rojas V., Parga P.V., Moreno C., Landaluce L., Domínguez R., Lorente B. Management of late spontaneous in-the-bag intraocular lens dislocation: Retrospective analysis of 45 cases. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(8):127–1282. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.01.035
- Davison J.A. Capsule contraction syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 1993;19(5):582–589. DOI: 10.1016/S0886-3350(13)80004-1
- Hayashi H., Hayashi K., Nakao F., Hayashi F. Anterior capsule contraction and intraocular lens dislocation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(12):1429–1432. DOI: 10.1136/bjo.82.12.1429
- Hayashi H., Hayashi K., Nakao F., Hayashi F. Area reduction in the anterior capsule opening in eyes of diabetes mellitus patients. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24(8):1105–1110. DOI: 10.1016/S0886-3350(98)80105-3
- Hayashi K., Hayashi H., Matsuo K., Nakao F., Hayashi F. Anterior capsule contraction and intraocular lens dislocation after implant surgery in eyes with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1998;105(7):1239–1243. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)97028-2
- Zhang Z.D., Song Z., Chen D., Huang F. Bilateral capsule contraction syndrome following pathological myopic cataract surgeries. *Int J Ophthalmol*. 2012;5(3):406–408. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2012.03.31
- Lanzl I.M., Kopp C. Ciliary body detachment caused by capsule contraction. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(10):1412–1414. DOI: 10.1016/S0886-3350(99)00213-8
- Salzmann J., Khaw P.T., Laidlaw A. Choroidal effusions and hypotony caused by severe anterior lens capsule contraction after cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(2):253–254. DOI: 10.1016/S0002-9394(99)00319-0
- Srinivasan S., van der Hoek J., Green F., Atta H.R. Traculociliary body detachment, choroidal effusion, and hypotony caused by severe anterior lens capsule contraction following cataract surgery. *Br J Ophthalmol*. 2001 Oct;85(10):1261–1262. DOI: 10.1136/bjo.85.10.1260a
- Venktesh R., Tan C.S., Veena K., Ravindran R.D. Severe anterior capsular phimosis following acrylic intraocular lens implantation in a patient with pseudoexfoliation. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2008;39(3):228–229. DOI: 10.3928/15428877-20080501-21
- Moreno-Montane J., Sanchez-Tocino H., Rodriguez-conde R. Complete anterior capsule contraction after phacoemulsification with acrylic intraocular lens and endocapsular ring implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(4):717–719. DOI: 10.1016/s0886-3350(01)01231-7
- Kim H.D., Kim J.M., Jung J.J. Complete occlusion of anterior capsulorhexis after uneventful cataract surgery, treated with YAG laser capsulotomy. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):233. DOI: 10.1186/s12886-017-0630-0
- Chawla J.S., Shaikh M.H. Neodymium: YAG laser parabolic anterior capsulotomy in extreme capsule contraction syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(10):1415–1417. DOI: 10.1016/s0886-3350(99)00154-6
- Гамидов А.А., Аверкина Е.А., Большунов А.В., Федоров А.А. Технология комбинированной лазерной капсулотомии при переднекапсулярном контрактном синдроме в артифактных глазах. *Вестник офтальмологии*. 2017;6:45–49. [Gamidov A.A., Averkina E.A., Bolshunov A.V., Fedorov A.A. The technology of combined laser capsulotomy in the anterior capsular contraction syndrome in pseudophakic eyes. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftalmologii*. 2017;6:45–49 (In Russ.).]. DOI: 10.17116/oftalma2017133645-49
- Toto L., Viggiano P., Vecchiarino L., Evangelista F., Borrelli E., Mastropasqua L. Anterior capsule contraction syndrome: a successful multimodal therapeutic approach. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(8):1356–1358. DOI: 10.18240/ijo.2019.08.20
- Framme C., Hoerauf H., Roeder J., Laqua H. Delayed intraocular lens dislocation after neodymium:YAG capsulotomy. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24(11):1541–1543. DOI: 10.1016/S0886-3350(98)80182-X
- Tuft S.J., Talks S.J. Delayed dislocation of foldable plate-haptic silicone lenses after Nd:YAG laser anterior capsulotomy. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):586–588. DOI: 10.1016/S0002-9394(98)00124-X
- Koh J., Song Y., Wee W., Han Y. Recurrent late-onset fibrotic capsular block syndrome after neodymium-yttrium-aluminum-garnet laser anterior capsulotomy: a case report. *BMC Ophthalmology*. 2016;16(1):1. DOI: 10.1186/s12886-016-0261-x
- Wilson R.P., Gupta R. Focal corneal decompensation caused by an anterior capsulotomy remnant. *J Cataract Refract Surg*. 1997;23(8):1273–1274. DOI: 10.1016/s0886-3350(97)80328-8
- Wilde C., Ross A., Awad M., Chen H.C., Dua H.S. Management of anterior capsular contraction syndrome: pitfall of circular capsulotomy technique with the neodymium YAG laser. *Eye*. 2018;32(5):1546–1548. DOI: 10.1038/s41433-018-0125-0
- Panagopoulos A., Chaliouliak K., Kirkby G.R. A new approach in the surgical management of anterior capsular phimosis syndrome. *Ophthalmic Res*. 2009;42(4):221–223. DOI: 10.1159/000232947

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
 ООО Центр микрохирургии глаза «Про зрение»

Кумар Винод

доктор медицинских наук, профессор кафедры глазных болезней, генеральный директор

ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация

ул. Горшина, 1, Химки, Московская область, 141400, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-5489-4607>

ABOUT THE AUTHORS

Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Department of Eye Diseases
 Centre for Eye Microsurgery "Pro zrenie"

Kumar Vinod

MD, Professor, general director

Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

Gorshin str., 1, Khimki, Moscow Region, 141400, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-5489-4607>

В. Кумар

Контактная информация: Кумар Винод Kumarvinod1955@gmail.com

Клинический случай двухэтапной зрительно-функциональной реабилитации пациента с постинфекционным помутнением роговицы центральной локализации в сочетании со смешанным астигматизмом методами лазерной 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(4):981-987

Цель: оценить клиничко-функциональные результаты двухэтапного лечения у пациента с постинфекционным центральным помутнением роговицы в сочетании со смешанным астигматизмом. **Пациент и методы.** Под наблюдением находился пациент Н. 19 лет с диагнозом: постинфекционное (постгерпетическое) центральное помутнение роговицы, смешанный астигматизм левого глаза. Для определения возможности проведения хирургического лечения пациенту был выполнен комплекс общепринятых офтальмологических (проверка остроты зрения вблизи и вдаль в естественных условиях, в условиях медикаментозного мидриаза, измерение ВГД, авторефрактометрия, исследование полей зрения, А- и В-сканирование, офтальмоскопия с исследованием центральной и периферических областей глазного дна), а также специальных методов исследования (кератотопография и исследование на Шеймпфлюг-камере, оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего отрезка глаза с анализом эпителиальной карты, оценка количественной (тест Ширмера-1) и качественной (время разрыва слезной пленки (ВРСП)) слезопродукции, состояния эпителия при окрашивании витальными красителями и инфракрасная мейбография. Для определения активности герпетической инфекции провели ПЦР диагностику. Период наблюдения составил 2 года. **Результаты и обсуждение.** Для достижения высокой зрительно-функциональной реабилитации с сохранением нативного хрусталика был разработан двухэтапный алгоритм лечения методами лазерной кераторефракционной хирургии. На первом этапе с целью регуляризации глазной поверхности и устранения центрального помутнения роговицы провели инвертированную топографически ориентированную ФРК, на втором этапе осуществляли коррекцию остаточных рефракционных нарушений по технологии «топографически ориентированный ФемтоЛАЗИК». **Заключение.** Согласно результатам литературного поиска и анализа интернет-ресурсов не было выявлено зафиксированных и опубликованных ранее работ по аналогичной двухэтапной методике. Следовательно, описанный клинический случай оправдывает актуальность и новизну поставленной цели и имеет доказательный фундамент для применения двухэтапной системы лазерного кераторефракционного лечения в офтальмологической практике при зрительно-функциональной реабилитации пациентов с центральным помутнением роговицы в сочетании со смешанным астигматизмом или гиперметропической рефракцией. Двухлетний послеоперационный период наблюдения за пациентом показал сохранение стабильного и высокого зрительно-функционального результата с отсутствием рецидива воспалительного процесса.

Ключевые слова: постинфекционное центральное помутнение роговицы, смешанный астигматизм, топографически ориентированная фоторефрактивная кератэктомия, топографически ориентированный ФемтоЛАЗИК

Для цитирования: Майчук Н.В., Мушкова И.А., Образцова М.Р. Клинический случай двухэтапной зрительно-функциональной реабилитации пациента с постинфекционным помутнением роговицы центральной локализации в сочетании со смешанным астигматизмом методами лазерной кераторефракционной хирургии. *Офтальмология.* 2021;18(4):981-987. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-981-987>

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

Конфликт интересов отсутствует



A Clinical Case of Two-Stage Visual-Functional Rehabilitation of a Patient with Postinfectious Central Corneal Opacity in Combination with Mixed Astigmatism Using Laser Keratorefractive Surgery

N.V. Maychuk, I.A. Mushkova, M.R. Obraztsova

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):981–987

Introduction: to evaluate the clinical and functional results of two-stage treatment in a patient with post-infectious Central corneal opacity combined with mixed astigmatism. **Patient and methods.** Patient N., 19 years old with postinfectious (postherpetic) Central corneal opacity, mixed astigmatism was examined and operated using two-stage corneal laser treatment. To determine the possibility of surgical treatment of the patient, a complex of General ophthalmology was performed (checking visual acuity near and far in natural conditions and in conditions of drug-induced mydriasis, IOP measurement, autorefractometry, examination of visual fields, A- and B-scanning, ophthalmoscopy with examination of the Central and peripheral areas of the fundus), as well as special (keratopography and Scheimpflug camera examination, optical coherence tomography (OCT) of the anterior segment of the eye with analysis of the epithelial map, quantitative assessment (Schirmer test-1) and qualitative (tear film rupture time) lachrymal products, assessment of the epithelium state when stained with vital dyes and infrared meibography) research methods. To determine the activity of herpetic infection, PCR diagnostics were performed. The follow-up period was 2 years. **Results and discussion.** To achieve high visual-functional rehabilitation while preserving the native lens, a two-stage treatment algorithm was developed using technologies of laser corneal refractive surgery. At the first stage, in order to regularize the ocular surface and eliminate Central corneal opacity, an inverted topographically oriented PRK was performed; at the second stage, residual refractive errors were corrected using topographically oriented Femto-LASIK technology. **Conclusion.** According to the results of a literature search and analysis of Internet resources, there were no previously recorded and published works using a similar two-stage method. Therefore, the described clinical case justifies the relevance and novelty of the goal and has an evidence-based Foundation for the use of a two-stage laser keratorefractive treatment system in the ophthalmological practice of visual and functional rehabilitation of patients with Central corneal opacity in combination with mixed astigmatism or hypermetropic refraction. The two-year postoperative follow-up period showed stable and high visual-functional results with no recurrence of the inflammatory process.

Keywords: post-infectious central corneal opacity, mixed astigmatism, topographically oriented photorefractive keratectomy, topographically oriented Femto-LASIK

For citation: Maychuk N.V., Mushkova I.A., Obraztsova M.R. A Clinical Case of Two-Stage Visual-Functional Rehabilitation of a Patient with Postinfectious Central Corneal Opacity in Combination with Mixed Astigmatism Using Laser Keratorefractive Surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):981–987. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-4-981-987>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Общезвестно, что заболевания роговой оболочки составляют 1/4–1/5 часть всей глазной патологии [1]. Помимо относительно высокой частоты встречаемости заболеваний роговицы и длительности течения патологического процесса, существует большая вероятность получения нетрудоспособности пациента из-за низких зрительных функций или их утраты вследствие помутнения роговицы [2–4]. Помутнение роговой оболочки может быть результатом дистрофических состояний, исходом травматического, инфекционного, радиационного, хирургического воздействия на глаз, которые создают весьма стойкие структурные изменения роговицы, нарушающие ее светопроводящую и защитную функцию, индуцирующие иррегулярность и снижающие некорригируемую и максимально корригируемую остроту зрения с невозможностью очковой или контактной коррекции [5, 6]. В связи с этим актуальным вопросом является выбор оптимального способа хирургического лечения данной патологии.

В настоящее время перспективным направлением стал поиск возможности рационального хирургического разрешения проблемы в один или несколько этапов, что подразумевает ликвидацию помутнения роговицы и устранение иррегулярности глазной поверхности с получением максимально высокоадаптированных зрительных функций у пациента.

В зависимости от глубины помутнения роговицы хирурги, как правило, отдают предпочтение следующим способам устранения данной проблемы: при поверхностных помутнениях применяют фоторефрактивную или фототерапевтическую кератэктомия, при более глубоких помутнениях, а также сквозном поражении — различные варианты кератопластики [7–9]. Вместе с тем еще не решен ряд проблем, связанных с более высоким риском отторжения трансплантата у пациентов с постгерпетическим помутнением роговицы, а также низкой некорригированной остротой зрения вследствие посткератопластической аметропии, требующей последующих хирургических вмешательств для ее устранения [10–13].

Н.В. Майчук, И.А. Мушкова, М.Р. Образцова

Контактная информация: Образцова Мария Романовна Obraztsova.Maria@mail.ru

Согласно литературным данным, фоторефрактивная кератэктомия успешно справляется с лечением помутнений роговицы различной этиологии и устраняет рефракционные нарушения [14–17]. В МНТК «Микрохирургия глаза» накоплен богатый опыт выполнения топографически ориентированной ФРК (топо-ФРК) для зрительно-функциональной реабилитации пациентов с иррегулярностью роговицы различной этиологии, в том числе в комплексном лечении пациентов с постгерпетическими помутнениями роговицы после лабораторного подтверждения отсутствия активности процесса и медикаментозной профилактики рецидива герпетической инфекции [7, 14].

При выполнении топо-ФРК у пациентов с центральным помутнением роговицы в сочетании с миопической рефракцией удастся добиться максимально высоких клиничко-функциональных результатов, поскольку производится абляция в оптической зоне, одновременно и корригирующая рефракционные нарушения, и удаляющая патологически измененные слои роговой оболочки [18]. Существуют определенные сложности при использовании топо-ФРК в лечении центрального помутнения роговицы в сочетании с гиперметропической рефракцией, а именно, весьма высок риск развития регресса рефракционного эффекта [19]. За счет периферической локализации лазерного воздействия для ликвидации гиперметропии остается нетронутой зона центрального помутнения роговицы. В связи с этим актуален поиск решения данных тактических нюансов в устранении сложившейся сочетанной патологии.

В МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» МЗ РФ в 2016 году был разработан двухэтапный способ лечения центрального помутнения роговицы в сочетании с гиперметропией [20]. На первом этапе удаляют оптически прозрачный хрусталик с расчетом имплантируемой интраокулярной линзы на миопию с последующей оценкой данных кератотопографии после стабилизации зрительных функций. На втором этапе осуществляют устранение центрального помутнения роговицы с коррекцией миопической рефракции при помощи топо-ФРК. В итоге достигается желаемый клинический и функциональный результат [21].

При анализе разработанного двухэтапного способа лечения центрального помутнения роговицы в сочетании с гиперметропической рефракцией возникает вопрос о создании возможных условий лечения данных патологических изменений роговицы, минуя рефракционный переход из гиперметропического состояния в миопическое без потери оптически прозрачного хрусталика для достижения заданного результата. В 2018 году удалось успешно реализовать задуманную идею на клиническом примере лечения постинфекционного центрального помутнения роговицы у пациента Н. 19 лет со смешанным астигматизмом при помощи двухэтапной системы реабилитации методами лазерной кераторефракционной хирургии.

Цель: проанализировать клиничко-функциональные результаты двухэтапного лечения у пациента с постинфекционным центральным помутнением роговицы в сочетании со смешанным астигматизмом.

Под наблюдением находился пациент Н. 19 лет с диагнозом «постинфекционное центральное помутнение роговицы герпетической этиологии, смешанный астигматизм левого глаза». В 2016 году по месту жительства был установлен диагноз: герпетический кератит левого глаза. Проведен курс консервативного лечения, достигнута стойкая ремиссия инфекционно-воспалительного процесса. Поводом для обращения в отдел рефракционной лазерной хирургии МНТК «Микрохирургия глаза» послужило желание юного пациента избавиться от не поддающегося оптической коррекции рефракционного дефекта и косметического недостатка в виде помутнения роговой оболочки глаза, вести социально активный образ жизни, выполнять учебную и в будущем профессиональную деятельность.

Для определения возможности проведения хирургического лечения у пациента был выполнен комплекс общепринятых офтальмологических методов исследования: проверка остроты зрения вблизи и вдали в естественных условиях и в условиях медикаментозного мидриаза, измерение ВГД, авторефрактометрия, исследование полей зрения, А- и В-сканирование, офтальмоскопия с исследованием центральных и периферических областей глазного дна. Дополнительно использовали специальные методы: кератотопографию и исследование на Шеймпflug-камере, оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отрезка глаза с анализом эпителиальной карты, оценку количественной (тест Ширмера-1) и качественной (время разрыва слезной пленки (ВРСП) слезопродукции, оценку состояния эпителия при окрашивании витальными красителями и инфракрасную мейбографию. Для определения активности герпетической инфекции была проведена ПЦР диагностика. Период наблюдения составил 2 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам ПЦР-анализа на количественное определение вирусной активности *Herpesviridae* в биологических жидкостях (слезе, слюне, крови и моче) выявлена минимальная вирусная нагрузка (менее 500 копий в образце).

На момент дооперационного обследования левого глаза были получены следующие данные: Vis OS = 0,1 sph + 4,5 D cyl – 5,5 D ax 165° = 0,6–0,7. При биомикроскопии левого глаза визуализировалось центральное помутнение роговицы белесоватого цвета диаметром 3 мм (рис. 1), видимая влага передней камеры прозрачна, передняя камера средней глубины, глубжележащие среды без видимой патологии. Данные кератотопографии (рис. 2) свидетельствовали об асимметрии роговицы (индекс асимметрии — 1,33) и наличии рефракционно-градиента в пределах мезопического зрачка в 11 дптр.

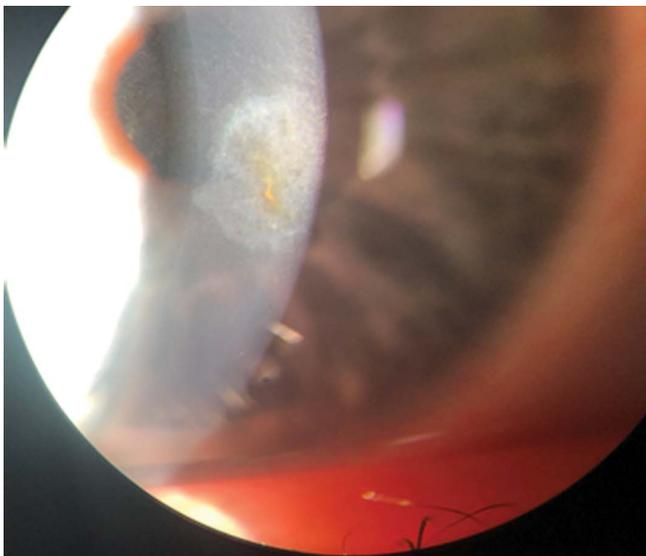


Рис. 1. Биомикроскопия переднего отрезка OS: центральное помутнение роговицы белесоватого цвета диаметром 3 мм

Fig. 1. Biomicroscopy of the OS: 3 mm central corneal whitish color opacity

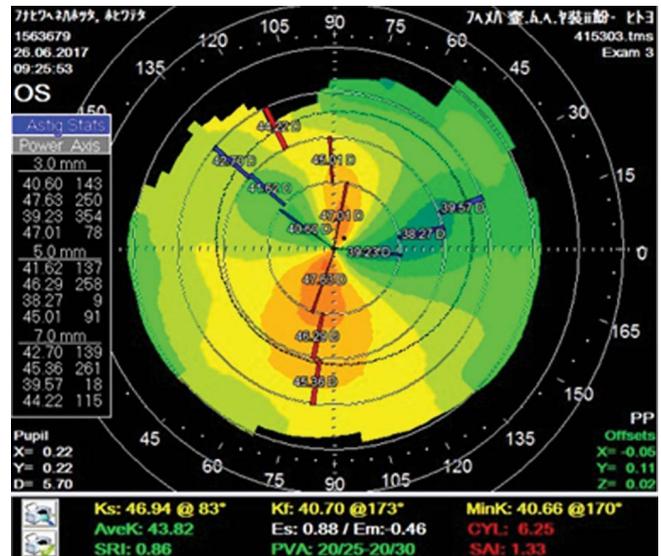


Рис. 2. Кератотопограмма OS: рефракционный градиент в пределах мезопического зрачка составляет 11 дптр

Fig. 2. Keratotopogram OS: refractive gradient in mesopic pupil is 11 D

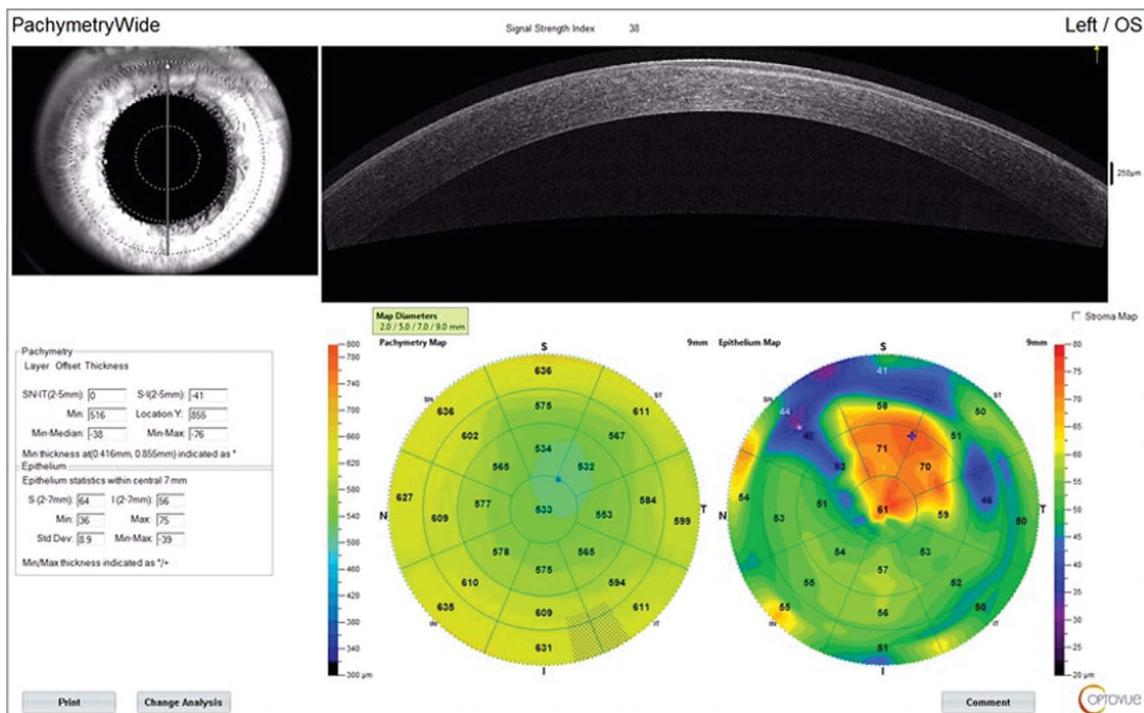


Рис. 3. ОКТ переднего отрезка OS: зона центрального помутнения, эпителиальная карта

Fig. 3. OCT of the anterior segment of OS in a zone of Central opacity, epithelial map

На Шеймпфлюг-камере визуализировался интактный задний контур роговицы без признаков элевации задней поверхности. На ОКТ переднего отрезка глаза (рис. 3) была видна зона центрального стромального помутнения с вовлечением переднего контура роговичной поверхности глубиной до 124 мкм. На эпителиальной карте отмечалась выраженная неравномерность эпителия, достигающая 71 мкм.

При окрашивании эпителия роговицы и конъюнктивы витальными красителями (раствор флюоресцеина) отмечалось лишь единичное точечное прокрашивание в проекции помутнения, соответствующее I степени по Оксфордской шкале, тест Ширмера-1 составил 11 мм, ВРСП — 7 секунд, что показывало слегка сниженную слезопродукцию и стабильность слезной пленки. Инфракрасная мейбোগрафия свидетельствовала

о выключении из секреторной активности около 35 % мейбомиевых желез, что, вероятно, было обусловлено постоянным применением пациентом мазевых и гелевых препаратов 3–4 раза в сутки, рекомендованных врачом из поликлиники по месту жительства, и недостаточной гигиеной век.

В качестве подготовки к хирургическому лечению пациенту был рекомендован курс противовирусной профилактической терапии препаратом Валвир в дозе 2000 мг в течение 15 дней, а с целью нормализации состояния глазной поверхности — терапевтическая гигиена век с Теагелем, содержащим вещество полоксамер 188, растворяющим пробки в устьях мейбомиевых желез и удаляющим корочки, остатки липидов и эпителиальных клеток с основания ресниц, а также инстилляцию слезозаместителей на основе трегалозы — вещества, обеспечивающего наряду с увлажнением осмокоррекцию и биопротекцию эпителиальных клеток (Теалоз 4 раза в день) в течение одного месяца.

При контрольном обследовании через 3 недели было отмечено существенное улучшение показателей функционального слезного комплекса и глазной поверхности с исчезновением зон точечного окрашивания эпителия, повышением ВРСП до 12 сек., теста Ширмера-1 до 15 мм, восстановлением секреторной активности мейбомиевых желез.

Для достижения зрительно-функциональной реабилитации с сохранением нативного хрусталика у пациента был разработан двухэтапный алгоритм лечения методами лазерной кераторефракционной хирургии.

На первом этапе провели инвертированную топо-ФРК [14] с целью регуляризации глазной поверхности и устранения центрального помутнения роговицы, а на втором этапе через 9 месяцев осуществили коррекцию гиперметропической рефракции и остаточной иррегулярности роговицы с помощью технологии топографически-ориентированного ФемтоЛАЗИК с формированием роговичного клапана толщиной 110 мкм.

Результаты диагностических исследований после первого этапа хирургического лечения свидетельствовали о практически полном устранении центрального помутнения роговицы и регуляризации эпителия роговицы (рис. 4). Как некорригированная, так и максимально корригируемая острота зрения существенно повысились и составили 0,4 и 1,0 соответственно ($Vis\ OS = 0,4\ cyl + 3.0\ D\ ax\ 85^\circ = 1,0$).

После проведения второго этапа был получен весьма высокий клиничко-функциональный результат с достижением некорригированной остроты зрения 1,0. При биомикроскопии OS (рис. 5) роговица и влага передней камеры прозрачны, роговичный лоскут адаптирован, передняя камера средней глубины, радужка структурна, зрачок правильной формы, хрусталик и стекловидное тело прозрачны, диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, сосуды нормального калибра, макулярная зона и периферия без особенностей. Толщина резидуальной стромы составила 309 мкм. Пациент был удовлетворен полученным результатом и восстановлением бинокулярного зрения. При проверке остроты зрения в течение всего периода наблюдений

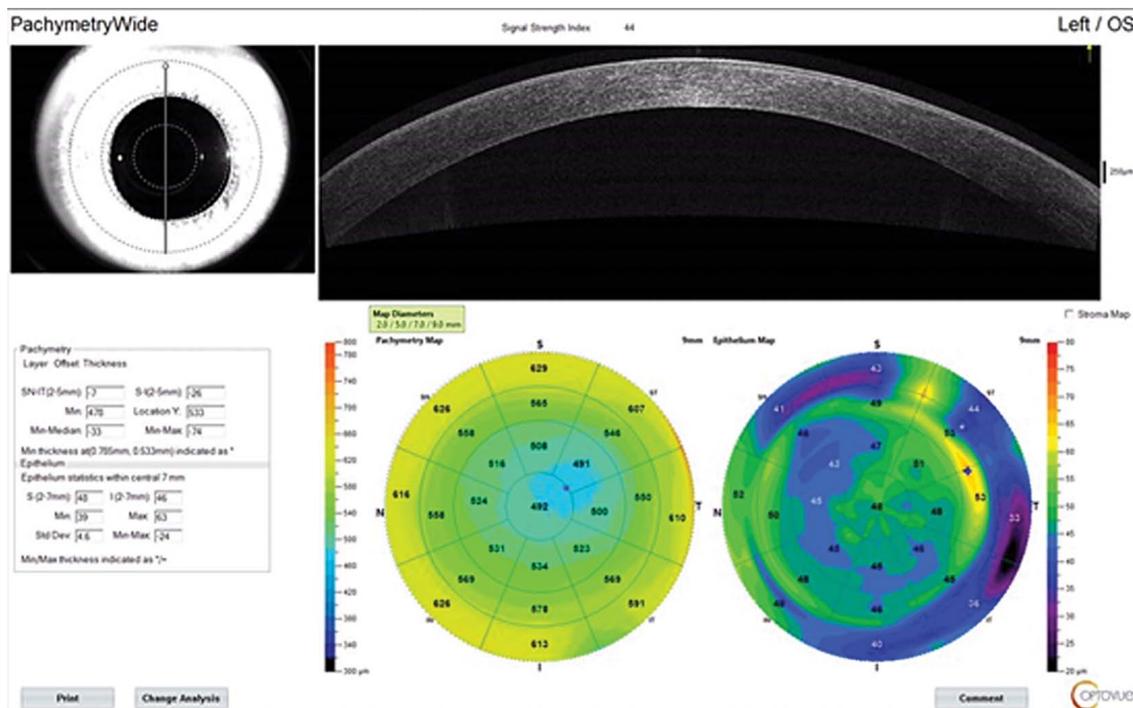


Рис. 4. ОКТ переднего отрезка, эпителиальная карта OS

Fig. 4. OCT of the anterior segment, the epithelial map OS

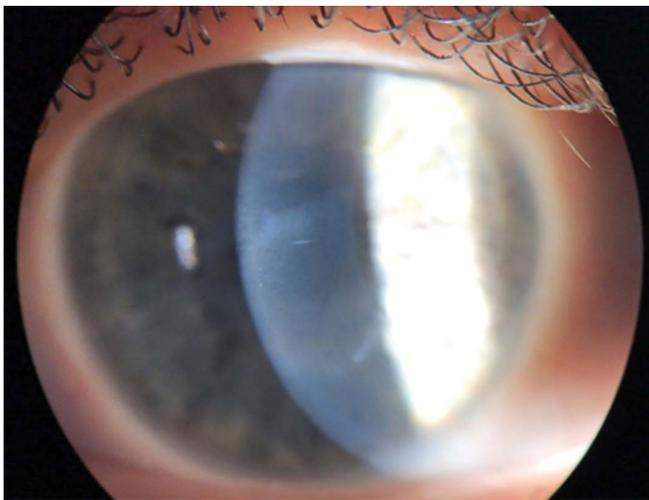


Рис. 5. Биомикроскопия переднего отрезка ОС

Fig. 5. Biomicroscopy of the anterior segment of the OS

острота зрения Vis OS = 1,0. Рецидивов герпетической инфекции не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам литературного поиска и анализа интернет-ресурсов не было выявлено зафиксированных и опубликованных ранее работ по аналогичной методике. Следовательно, описанный клинический случай оправдывает актуальность и новизну поставленной цели и имеет доказательный фундамент для применения двухэтапной системы лазерного кераторефракционного лечения в офтальмологической практике зрительно-функциональной реабилитации пациентов с центральным помутнением роговицы в сочетании со смешанным астигматизмом или гиперметропической рефракцией.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Майчук Н.В. — разработка и реализация двухэтапной системы лазерного кераторефракционного лечения постинфекционного центрального помутнения роговицы в сочетании со смешанным астигматизмом, написание текста рукописи статьи;
Мушкова И.А. — разработка дизайна проводимого двухэтапного лечения, написание текста рукописи статьи, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
Образцова М.Р. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ярцева Н.С. Деев Л.А. Патология роговой оболочки глаза. Избранные лекции по офтальмологии. М., 2007. URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?19338> (протитировано 10 сентября 2020). [Yartseva N.S. Deev L.A. Pathology of the cornea of the eye. Selected lectures on ophthalmology. M.: 2007. URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?19338> (cited 10 September 2020) (In Russ.).]
2. Tyler G., Karamichos R.D. The role of lipids in corneal diseases and dystrophies: a systematic review. *Clin Transl Med.* 2017;6:30. DOI: 10.1186/s40169-017-0158-1
3. Zhou S., Wang C., Cai X., Huang D., Liu Y. Optical Coherence Tomography and Ultrasound Biomicroscopy Imaging of Opaque Corneas. *Cornea.* 2013;32(4):25–30. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318261eb2b
4. Sloan W., Ryan B. Optical Coherence Tomography-Guided Transepithelial Photorefractive Keratectomy for Central Corneal Opacity in the Pediatric Population. *J. Ophthalmol.* Dec 24;2018:3923617. DOI: 10.1155/2018/3923617
5. Torricelli A.M., Santhanam A., Wu J., Singh V., Wilson S.E. The corneal fibrosis response to epithelial-stromal injury. *Exp Eye Res.* 2016;142:110–118. DOI: 10.1016/j.exer.2014.09.012
6. Tomás-Juan J., Larrañaga A.M.-G., Hanneken L. Corneal Regeneration After Photorefractive Keratectomy: A Review. *J. Optom.* 2015;8(3):149–169. DOI: 10.1016/j.optom.2014.09.001
7. Макаров Р.А., Мушкова И.А., Майчук Н.В., Чернакова Г.М. Лечение стромальных помутнений роговицы постгерпетической этиологии методами трансэпителиальной топографически ориентированной фоторефрактивной кератэктомии и глубокой передней послойной кератопластики: сравнение клинико-функциональных результатов. *Практическая медицина.* 2018;3(114):124–127. [Makarov R.A., Mushkova I.A., Maichuk N.V., Chernakova G.M. Treatment of corneal stromal opacities of postherpetic etiology by methods of transepithelial topographically oriented photorefractive keratectomy and deep anterior layered keratoplasty: comparison of clinical and functional results. *Practical medicine = Prakticheskaya meditsina.* 2018;3(114):124–127 (In Russ.).]
8. Rashad M.A. Pentacam-based phototherapeutic keratectomy outcome in superficial corneal opacities. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:885–894. DOI: 10.2147/OPTH.S31086
9. Hieda O., Kawasaki S., Yamamura K., Nakatsukasa M., Kinoshita S., Sotozono C. Clinical outcomes and time to recurrence of phototherapeutic keratectomy in Japan. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(27):e16216. DOI: 10.1097/MD.00000000000016216
10. Balestrazzi A., Balestrazzi A., Menicacci F., Cartocci G., Menicacci F., Michieletto P., Balestrazzi E. Femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis for the correction of residual ametropia after deep anterior lamellar keratoplasty: a pilot investigation. *Eye (Lond).* 2017;31(8):1168–1175. DOI: 10.1038/eye.2017.44
11. Семенов А.Д., Мушкова И.А., Каримова А.Н. Сравнительная оценка результатов лазерной коррекции посткератопластических аметропий. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2013;4(153):228–231. [Semenov A.D., Mushkova I.A., Karimova A.N. Comparative evaluation of the results of laser correction of postkeratoplastic ametropia. *Annals of Orenburg State University = Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2013;4(153):228–231 (In Russ.).]
12. Lee H.S., Kim M.S. Factors related to the correction of astigmatism by LASIK after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg.* 2010;26(12):960–965. DOI: 10.3928/1081597X-20100212-07
13. Игнатьев А.В., Мушкова И.А., Кишкин Ю.И., Майчук Н.В., Демчинский А.М. Коррекция посткератомических рефракционных нарушений методом топографически ориентированного лазерного in situ кератомилеза. *Практическая медицина.* 2016;2(94):118–123. [Ignatiev A.V., Mushkova I.A., Kishkin Yu.I., Maichuk N.V., Demchinsky A.M. Correction of post-keratotomy refractive disorders by topographically oriented laser in situ keratomileusis. *Practical medicine = Prakticheskaya meditsina.* 2016;2(94):118–123 (In Russ.).]
14. Макаров Р.А., Мушкова И.А., Майчук Н.В. Топографически ориентированная фоторефрактивная кератэктомия как метод зрительно-функциональной реабилитации пациентов с постинфекционными стромальными помутнениями роговицы. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2017;2(68):32–36. [Makarov R.A., Mushkova I.A., Maichuk N.V. Topographically oriented photorefractive keratectomy as a method of visual-functional rehabilitation of patients with post-infectious corneal stromal opacities. *Bashkortostan Medical Journal = Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2017;2(68):32–36 (In Russ.).]
15. Zaidman G.W., Hong A. Visual and refractive results of combined PTK/PRK in patients with corneal surface disease and refractive errors. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2006;32(6):958–961. DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.11.046
16. Дога А.В., Качалина Г.Ф., Мушкова И.А., Каримова А.Н. Результаты лазерной коррекции посткератопластической аметропии по данным кератотопографии с помощью компьютерной программы «Кераскан». *Практическая медицина.* 2012;1:32–35. [Doga A.V., Kachalina G.F., Mushkova I.A., Karimova A.N. Results of laser correction of post-keratoplastic ametropia according to keratotopography using the computer program “Keraskan”. *Practical medicine = Prakticheskaya meditsina.* 2012;1:32–35 (In Russ.).]
17. Zarei-Ghanavati S., Shandiz J.H., Abrishami M., Karimpour M. Comparison of mechanical debridement and trans-epithelial myopic photorefractive keratectomy: A contralateral eye study. *J Curr Ophthalmol.* 2019 Jun;31(2):135–141. DOI: 10.1016/j.joco.2019.01.003
18. Corbett M.C., Verma S., O’Brart D.P., Oliver K.M., Heacock G., Marshall J. Effect of ablation profile on wound healing and visual performance 1 year after excimer laser photorefractive keratectomy. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(3):224–234. DOI: 10.1136/bjo.80.3.224
19. Макаров Р.А., Мушкова И.А., Кишкин Ю.И., Майчук Н.В. Трансэпителиальная фоторефрактивная кератэктомия в лечении стромальных помутнений роговицы в сочетании с гиперметропической рефракцией и иррегулярным астигматизмом. *Практическая медицина.* 2016;2(94):131–134. [Makarov R.A., Mushkova I.A., Kishkin Yu.I., Maichuk N.V. Transepithelial photorefractive keratectomy in the treatment of corneal stromal opacities in combination with hypermetropic refraction and irregular astigmatism. *Practical medicine = Prakticheskaya meditsina.* 2016;2(94):131–134 (In Russ.).]
20. Мушкова И.А., Майчук Н.В., Кишкин Ю.И., Макаров Р.А. Способ определения дифференцированных показаний к лазерной коррекции иррегулярного астигматизма роговицы после постинфекционных помутнений. Патент РФ на изобретение 2631635, 18.08.2018. (Ссылка активна на 25.09.2017). [Mushkova I.A., Maichuk N.V., Kishkin Yu.I., Makarov R.A. Method for determining differentiated indications for laser correction of irregular corneal astigmatism after

post-infectious opacities Patent RU 2631635/18.08.2018. (Accessed 25.09.2017) (In Russ.)). URL: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?facesredirect=true&id=2390abc9a4fd67025bfe02bbb0a975>

21. Мушкова И.А., Майчук Н.В., Макаров Р.А. Клинический случай применения трансэпителиальной топографически ориентированной фоторефрактивной кератэктомии у пациента с посттравматическим помутнением

роговицы в сочетании с иррегулярным астигматизмом и артифакцией. *Практическая медицина*. 2016;6(98):103–106. [Mushkova I.A., Maichuk N.V., Makarov R.A. A Clinical case of transepithelial topographically oriented photorefractive keratectomy in a patient with posttraumatic cornea opacity in combination with irregular astigmatism and artifaxia. *Practical medicine = Prakticheskaya meditsina*. 2016;6(98):103–106 (In Russ.)].

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. 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. 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. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Obraztsova Maria R.
resident
Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9933-9754>

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

WO2021240488 (A1) — 2021-12-02

AU2020268978 (A1) — 2021-12-02

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING NEOVASCULARIZATION AND ISCHEMIC RETINOPATHIES BY TARGETING ANGIOGENESIS AND CHOLESTEROL TRANSPORT

Embodiments of the disclosure include methods and compositions for the treatment of neovascularization- and ischemic retinopathy-related disorders. In some embodiments, a composition comprising an effective amount of an apoA-I binding protein or its agonist in combination with anti-VEGF reagents is administered to an individual in need thereof to treat, prevent, reverse, and/or ameliorate conditions associated with macular degeneration or cancer. In some embodiments, a composition comprising an effective amount of an AIBP-inhibitor is administered to an individual in need thereof to stimulate revascularization in the eye to treat, prevent, reverse, and/or ameliorate conditions associated with ischemic retinopathies.

WO2021242788 (A1) — 2021-12-02

METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING RETINAL DISEASES AND CONDITIONS

Provided herein are methods, compositions of matter, and devices for treating diseases and illnesses of the eye, including retinal conditions such as macular degeneration.

AU2020321023 (A1) — 2021-12-02

OPHTHALMOLOGIC TESTING SYSTEMS AND METHODS

A modular, headset for performing ophthalmic tests on a patient comprises a removable optical module that can be replaced based on ophthalmic testing need. A miniaturized fundus camera is provided and can be movably mounted within the headset, including to the optical module. The fundus camera position can be automatically adjusted to align the camera with a headset wearer's eye. Software controls image capture and captured images are combined assembled and combined to provide a wide field retinal image. The optical module can have replaceable sub-components allowing configuration for different ophthalmic tests, such as visual field testing and optical coherence tomography.

METHOD FOR DESIGNING EDGE-TO-EDGE PHOTOCROMIC SOFT CONTACT LENSES

The disclosure is related to a new soft contact lens with edge-to-edge photochromic material where geometry of the optical region and the peripheral region of the lens are optimized to give the best cosmetic effect on eye. The vision correction component and the mechanical component of that soft contact lens are designed independently from each other. The design of each component, vision and mechanical, is achieved by the mean of using diffractive optics.

AU2020273154 (A1) — 2021-12-02

PLASMA KALLIKREIN INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF IN OCULAR DISORDERS

This disclosure is generally in the field of ophthalmic therapies, and more particularly to the treatment of various ocular diseases and conditions by non-surgical administration to the eye of a subject of a drug composition described herein containing a plasma kallikrein inhibitor. Plasma kallikrein inhibitors include avoralstat. The compositions and methods include delivery of a plasma kallikrein inhibitor to the suprachoroidal space (SCS) of the eye.

AU2020270386 (A1) — 2021-12-02

CLOUD BASED SYSTEM CATARACT TREATMENT DATABASE AND ALGORITHM SYSTEM

Systems, devices and methods are provided that provide assistance in selecting appropriate interventions for treatment of disease and injury to the eye. Systems of the inventive concept provide cloud-based processing and storage of clinical and patient-specific data, which can provide treatment recommendations and projected outcomes to a practitioner using a local device. Systems, devices, and methods can generate interactive biomechanical models of the eye of a specified individual, which are derived measurements of mechanical properties of structures of the eye. The biomechanical model is interactive, and can be used to emulate the effects of one or more medical interventions in the eye in order to implement an optimized treatment plan for the individual.

WO2021233097 (A1) — 2021-11-25

FABRICATION METHOD FOR LENS GRATING

A fabrication method for a lens grating (100), comprising: providing a substrate (101), the substrate (101) being provided with at least one light-shielding structure (103); and forming at least two lenses (102) on the substrate (101), so that a boundary area of adjacent lenses (102) among the at least two lenses (102) correspond to at least one light-shielding structure (103). The at least one light-shielding structure (103) formed on the substrate (101) of the lens grating (100) is used to block light directed to the lens grating (100), so as to solve the problem of the lens grating (100) in which a light projection position of a sub-pixel is wrong as a result of an irregular cross-sectional structure formed in the boundary area between adjacent lenses (102). By solving the problem, the crosstalk between left and right eye images by be reduced or eliminated.

WO2021232550 (A1) — 2021-11-25

HIGH-PRECISION MEIBOMIAN GLAND DIAGNOSIS AND TREATMENT INSTRUMENT

Disclosed in the present invention is a high-precision meibomian gland diagnosis and treatment instrument, comprising a film unit that can extend to the inside of an eyelid and be attached to the surface of a cornea. The film unit at least comprises an ultrasonic light-transmitting layer located on the side close to the eyelid, a light barrier layer located on the side close to the cornea, and a light guide and heat insulation layer located between the ultrasonic light-transmitting layer and the light barrier layer; moreover, multiple filling grooves are provided in the light guide and heat insulation layer, all the filling grooves are provided with filling mediums that can convert ultrasound into heat energy, and the heat energy released by the filling mediums can only be transferred to the inner surface of the eyelid by means of the ultrasonic light-transmitting layer. The high-precision meibomian gland diagnosis and treatment instrument further comprises an ultrasonic main unit used for generating ultrasound, and the ultrasonic main unit comprises an ultrasonic probe that can be attached to the outer surface of the eyelid; the light barrier layer can block ultrasound. The present invention has the following advantages and effects: being accurately aligned with the position of an eyelid of a patient for treatment, being more targeted, and having no adverse effect generated in use.

WO2021232096 (A1) — 2021-11-25

METHODS AND APPARATUS TO MANAGE MEIBOMIAN GLAND DEFICIENCIES

A plurality of methods and apparatus for managing deficiencies of the meibomian gland lipid production and delivery, including wearable fabrics configured with a matrix of micro- and nano- electromechanical materials, or composite fibers of yarn that are substantially made from carbon nanotubes, graphene, spider silk, natural silk, denim, cotton, metals, or combination thereof. Other methods and apparatus include infrared and ultrasound energy sources within a kit aimed at personalised therapies for improving overall health of the eyelids, while providing for adjunctive relief for associated dry eye symptoms. The management kit may comprise a wearable fabric or spectacle frame configured with infrared emitters and sensors, a handheld imaging device and software containing dosage and administration information coupled with information on improving eyelid hygiene which is reviewed and periodically updated using user-specific information.

WO2021235814 (A1) — 2021-11-25

DEVICE FOR DIAGNOSING AND TREATING OCULAR DEVIATION

The present invention provides a device for diagnosing and treating ocular deviation, comprising: an eye mask which is worn by an examinee, and in which an eye movement capturing means for capturing the eye movement of the examinee is provided; a temperature-regulating pipe which is inserted into the ear of the examinee and which increases or decreases the temperature inside the ear of the examinee; a heat source supply part for supplying a heat source to the temperature-regulating pipe from the outside in order to increase and decrease the temperature of the temperature-regulating pipe; a fixing main body which is worn by the examinee, and which has a mounting hole, in which the temperature-regulating pipe is mounted, in order to fix the temperature-regulating pipe inserted into the ear of the examinee; and a control part, which is connected to the eye movement capturing means and the heat source supply part, receives an image of the eye captured by the eye movement capturing means, and extracts center coordinates from the transmitted image of the eye to compare same with the center coordinates of the eye inputted in advance, and then operates the heat source supply part to control the temperature of the temperature-regulating pipe in order to move the eye to the center coordinates of the eye inputted in advance.

ВЫБОР ВРАЧЕЙ-ОФТАЛЬМОЛОГОВ*, ПРОВЕРЕННЫЙ ВРЕМЕНЕМ

Ирифрин®  ¹

 ¹

* Для лечения и профилактики прогрессирующей миопии ^{2,3,4,5}

1. Препарат Ирифрин® был зарегистрирован впервые в 2001 году.
Препарат Мидримакс® был зарегистрирован впервые в 2011 году.
2. По данным назначений врачей-офтальмологов России по показанию "Миопия" Prindex'Q1'21
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Ирифрин® П N013268/01
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Мидримакс® ЛП-000966
5. В составе комплексной терапии.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ГАРМОНИЯ

МЯГКОСТИ И СИЛЫ ДЕЙСТВИЯ



ФЛОАС-Т®

тобрамицин 0,3% + фторметолон 0,1%



Уникальная комбинация тобрамицина 0,3% и фторметолон 0,1%¹



Фторметолон — «мягкий» стероид²:

- В меньшей степени приводит к повышению ВГД, чем дексаметазон^{1,3}
- Обладает хорошо изученным противовоспалительным эффектом⁴
- Усиливает экспрессию муцинов в эпителии роговицы и конъюнктивы⁴



Близкое к нейтральному значению pH — 6,5²



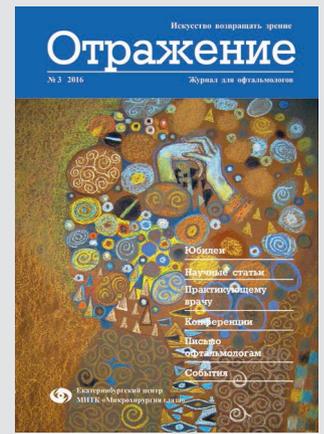
РУ ЛП-006923 ОТПУСК ПО РЕЦЕПТУ

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ФЛОАС-Т®. 2. Favre H., Lahoti S., Issa N. et al. Topical Steroids in Management of Dry Eye Disease. Curr Ophthalmol Rep. 2020; 8: 195–200. 3. Morrison E., Archer D.B. Effect of fluorometholone (FML) on the intraocular pressure of corticosteroid responders. British journal of ophthalmology. 1984 Aug 1; 68(8): 581-4. 4. Taniguchi J., Sharma A. Fluorometholone modulates gene expression of ocular surface mucins. Acta Ophthalmol. 2019 Dec; 97(8): e1082-e1088.

SENTISS
Ясный взгляд в будущее

115432, МОСКВА, ПРОЕКТИРУЕМЫЙ 4062-Й ПРОЕЗД, Д. 6, СТР. 16, ЭТАЖ 4, КОМ. 12
WWW.SENTISS.RU Тел.: +7 (495) 229-7663 E-MAIL: SENTISS@SENTISS.RU

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Присылайте свои работы на e-mail: nrkoconf@gmail.com прикрепленным файлом вместе с сопроводительным письмом от руководителя организации.
DOI 10.25276/2686-6986

ПРИГЛАШАЕМ АВТОРОВ

Редакция журнала для офтальмологов «Отражение» приглашает разместить публикации в очередных номерах журнала.

«Отражение» – профессиональное специализированное издание Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза» для врачей-офтальмологов, в котором публикуются актуальные и наиболее интересные научные статьи по офтальмологии и офтальмохирургии, информация от практикующих врачей, обучения, повышении квалификации, о профессиональной литературе, обзор событий. Опубликованные материалы цитируются в РИНЦ, зарубежных базах данных и репозиториях.

Выпускается издательством «Офтальмология» с периодичностью два раза в год. Журнал распространяется на профессиональных съездах, конференциях, медицинских выставках и семинарах, в медицинских учреждениях электронной и почтовой рассылкой.

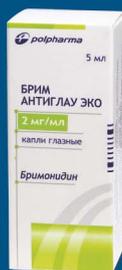


БЕРЕЖНО ЗАЩИТИМ ТО, ЧТО ДАЛА ПРИРОДА



акрихин

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
И ПРОФИЛАКТИКИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ



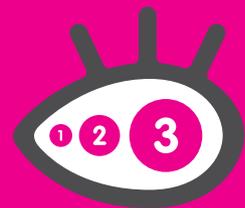
Информация для медицинских и фармацевтических работников

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

АЗИДРОП

азитромицин 15 мг/г капли глазные



- ✔ **Возраст не имеет значения: от 0 и до ∞¹**
- ✔ **Разрешен у беременных¹**
- ✔ **Удобство применения: 2 раза в день¹**
- ✔ **Курс лечения 3 дня, длительность терапевтического эффекта – до 10 дней^{1,2}**



Реклама

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Азидроп (Рег. уд. ЛП-002217 от 03.09.2013).

2. М.В. Пчелинцев. Клинико-фармакологические особенности азитромицина как основа эффективности коротких курсов антибактериальной терапии. Лечащий врач, октябрь 2015, № 10

ООО «Теа Фарма»
115280, Российская Федерация, г. Москва,
ул. Ленинская Слобода, д. 26, эт. 2, пом. IV, ком. 12, 112
Тел.: +7 495 787 75 35

 **Thea**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.
ПЕРЕД ПРИЕМОМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

для пациентов с синдромом сухого глаза

ТЕАЛОЗ-ДУО

Трегалоза 3% | Гиалуроновая кислота 0,15%

МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

НОВИНКА

БОЛЬШЕ, ЧЕМ УВЛАЖНЕНИЕ...

УНИКАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ БИОПРОТЕКЦИИ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

- ◆ Биопротекция и осмопротекция
- ◆ Без консервантов и фосфатов
- ◆ Гипотоническая формула
- ◆ Мгновенный комфорт и длительное облегчение симптомов

ТРЕГАЛОЗА

ГИАЛУРОНОВАЯ
КИСЛОТА



Инновационный флакон АБАК®

- легко закапывать
- 300 дозированных капель
- до 3-х месяцев использования после вскрытия
- можно закапывать на контактные линзы

Счастье в глазах человека должно сиять каждый день

Эффективное лечение инфекционных заболеваний глаз.

Офтоципро

мазь глазная



- Двойной механизм действия глазной мази Офтоципро: нарушает синтез ДНК, рост и деление бактерий;
- Высокая биодоступность действующего вещества за счет микроструктуры (размер частиц действующего вещества 8 микрон) обеспечивает высокий уровень комфорта для глаз;
- Препарат разрешен к применению у детей с 2 лет.
- Хорошие адгезивные свойства обеспечивают длительный защитный лечебный слой на пораженной области слизистой оболочки и надежный противомикробный эффект;
- Мазевая основа наряду с отсутствием раздражающего действия предусматривает хорошую распределяющую способность и достаточную гидрофильность.





ГОНИОСКОП GS-1



Уникальный прибор для быстрого автоматизированного обследования угла передней камеры (УПК): ширины, конфигурации и профиля УПК, равномерности его открытия, состояния трабекулярной ткани и Шлеммова канала, степени их пигментации и документирования полученной информации. Гониоскоп формирует линейные и круговые цветные изображения структуры иридокорнеального угла.



Единственная в своем роде многозеркальная призматическая линза с 16 поверхностями (областями) обеспечивает захват изображения 360° в единый снимок с функцией сшивки.

Каждая область автоматически захватывается в 17 различных фокусных расстояниях, позволяющих увеличить глубину фокуса. Можно сохранить до 15 изображений на область.

Изображения высокого разрешения позволяют наблюдать пигментацию, синехии, неоваскуляризацию сосудов, дренажные системы и прочее.

Наличие системы активного слежения за глазом и автостарта значительно упрощает обследование.

При работе на Гониоскопе используется гель для бесконтактного исследования.

ГОНИОСКОП GS-1 обеспечит:

- уникальные возможности диагностики: цветные фотографии высокого разрешения повышают качество оценки угла передней камеры и Шлеммова канала, позволяют проводить всестороннее наблюдение
- удобство использования прибора и удобство пациента
- скорость работы и высвобождение времени врачей для оценки и планирования лечения
- документирование и сохранность данных
- возможность экспортировать изображения, полученные с прибора

Забота о зрении как искусство



ООО «МД ВИЖН» — эксклюзивный дистрибьютор японской компании NIDEK в России и СНГ

117312, Москва, ул. Губкина, д. 14
+7 (495) 988-22-67 • www.nidek.ru



BAUSCH + LOMB

Офтальмологическая хирургическая система Stellaris




ТОПСОП

Офтальмологический трехмерный оптический когерентный томограф DRI OCT Triton



**A.R.C.
LASER**

Лазерный фотодеструктор «Q-Las»




ТОПСОП

Операционный микроскоп OMS-800

Интраокулярная линза
ENVISTA® / ENVISTA® TORIC

Линза Akreos AO

Линза Akreos AO MI60

optinol.ru



ОПТИНОЛ®

МАКСИМУМ ЗАБОТЫ В КАЖДОЙ КАПЛЕ
ПРИ СУХОСТИ ГЛАЗ

ОДНО НАЖАТИЕ — ОДНА КАПЛЯ

350 КАПЕЛЬ ВО ФЛАКОНЕ

СТЕРИЛЕН 180 ДНЕЙ*

БЕЗ КОНСЕРВАНТОВ



ГЛУБОКОЕ
УВЛАЖНЕНИЕ

ЭКСПРЕСС
УВЛАЖНЕНИЕ

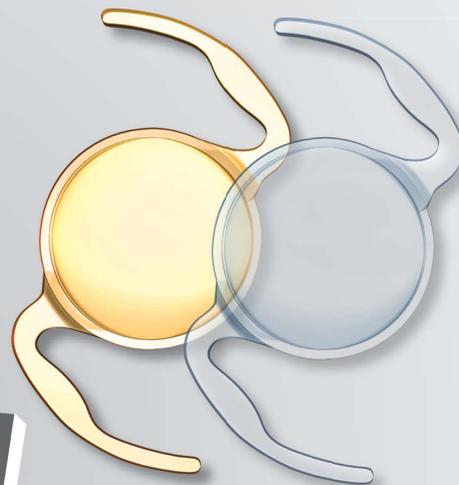
МЯГКОЕ
ВОССТАНОВЛЕНИЕ

* С момента первого применения. РУ № РЗН 2015/3398 от 22.02.2018 г., №РЗН 2019/8704 от 29.07.2019 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

 EyeCee*
PRELOADED ONE

 EyeCee
CRYSTAL PRELOADED ONE



Гидрофобная акриловая ИОП

Полностью
готова к имплантации

Асферическая абберационно-
корректирующая (-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

ПРЕДЗАГРУЖЕННАЯ



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

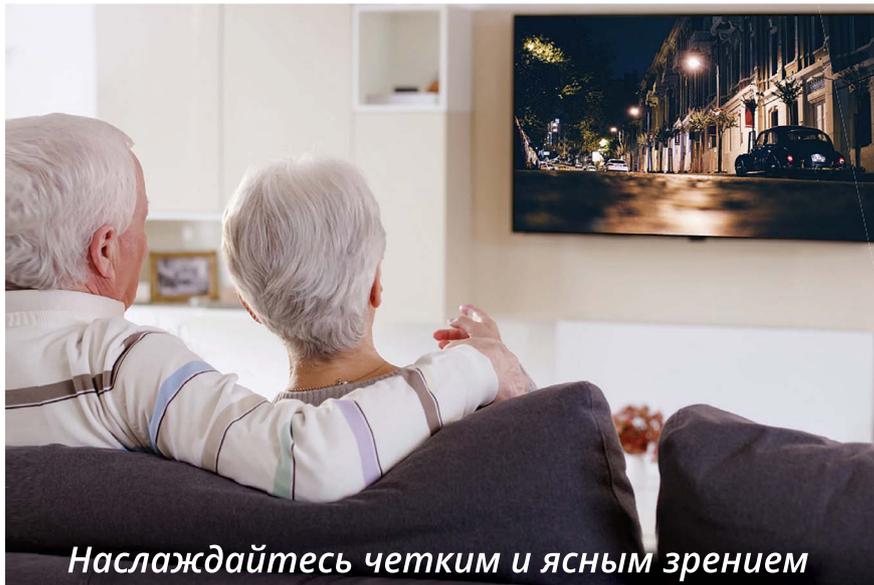
*EyeCee One preloaded - Ай-Си уан прелоадед, EyeCee One crystal preloaded - Ай-Си уан кристал прелоадед,
See better, Live better - Видеть лучше, Жить лучше

BAUSCH + LOMB
See better. Live better.

RUS-SRG4OL-IOL-06-2021-3029



АСФЕРИЧЕСКАЯ ИОЛ CLAREON® В ОДНОРАЗОВОЙ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЕ ИМПЛАНТАЦИИ AUTONOME®¹



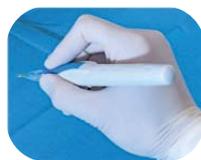
Наслаждайтесь четким и ясным зрением



Преимущества

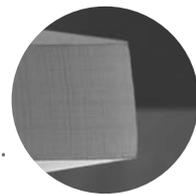
БЕЗОПАСНОСТЬ

Одноразовая автоматизированная система имплантации предназначена для точной установки ИОЛ, позволяет **улучшить контроль хирургического доступа** через предсказуемый разрез 2,2 мм, минимизировать риски нарушения стерильности^{1,5,6}.



ИННОВАЦИОННОСТЬ

Запатентованный улучшенный дизайн края уменьшает рассеяние света и его отражение от края оптики⁴.



ЧЕТКОСТЬ ЗРЕНИЯ

ИОЛ Clareon® создана из **нового гидрофобного биоматериала** и способна обеспечивать высокую четкость зрения за счет асферичной и **полностью используемой оптики в 6 мм** с высокой рефракционной предсказуемостью²⁻⁴.



КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ИОЛ Clareon® с запатентованным желтым фильтром надежно **защищает сетчатку от воздействия УФ** излучения и фильтрует опасную часть видимого света, исходящего от экранов гаджетов.



© 2021 Alcon Inc.
RU-CLA-2100017

ООО «Алкон Фармацевтика»
125315, г. Москва, просп. Ленинградский, д. 72, корп. 3.
Тел.: +7 (495) 961-13-33, факс: +7 (495) 961-13-39.

1. Инструкция по применению устройства для имплантации AutoNoMe® с предзагруженной ИОЛ Clareon®. 2. Werner L, Thatthamla I, Ong M, et al. Evaluation of clarity characteristics in a new hydrophobic acrylic IOL. J Cataract Refract Surg. 2019;45:1490-1497. 3. Das KK, Werner L, Collins S, Hong X. In vitro and schematic model eye assessment of glare or positive dysphotopsia-type photic phenomenon: Comparison of a new material IOL to other monofocal IOLs. J Cataract Refract Surg. 2019;45(2):219-227. 4. Ursell P et al. 5 year incidence of YAG capsulotomy and PCO after cataract surgery with single-piece monofocal intraocular lenses: a real-world evidence study of 20,763 eyes. Eye (Lon) Eye 2019 Oct 15. 5. Comparative Assessment of IOL Deployment Performance of Clareon® AutoNoMe, UltraSoft, Tec, Vivix™ iSert® and MONARCH® III Delivery Systems. Неопубликованные данные компании «Алкон». TDOC-0054440. 6. Cennamo M, Favazza E, Salvatici MC, Giuranno G, Buzzi M, Mencucci R. Effect of manual, preloaded, and automated preloaded injectors on corneal incision architecture after IOL implantation. J Cataract Refract Surg. 2020 Oct;46(10):1374-1380. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.



SENJU

Произведено в Японии



НА ВЕРШИНЕ ИННОВАЦИЙ, НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ

НАКВАН® оригинальный японский препарат для борьбы с воспалением, содержащий минимальное количество консерванта и обладающий максимальной силой эффекта и удобством применения.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ