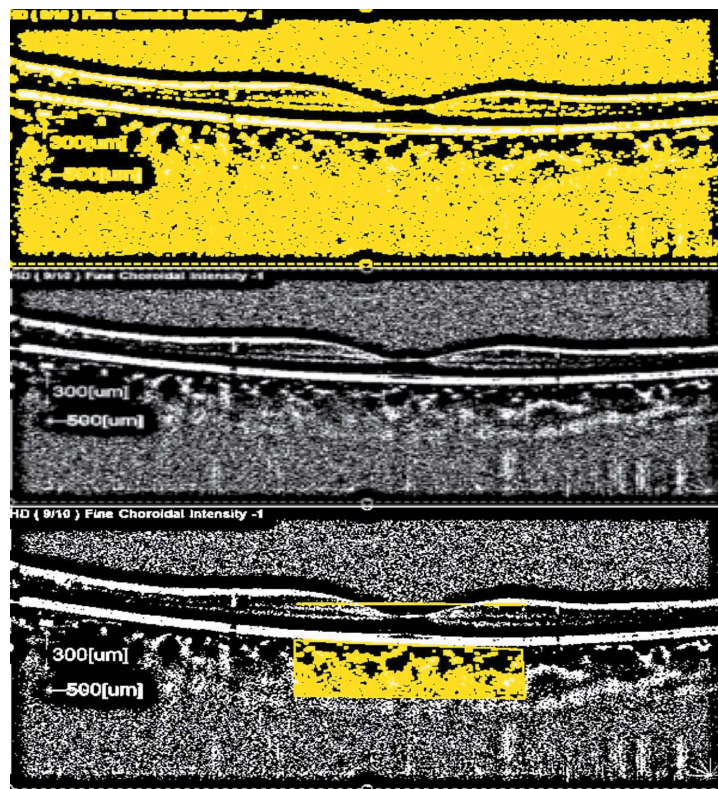


ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY IN RUSSIA

Volume 20, Number 4 (December), 2023

Том 20, номер 4 (декабрь), 2023 год



Расчет индекса васкуляризации хориоидеи (CVI) с бинаризацией (SD-OCT) с увеличенной глубиной изображения (EDI). CVI рассчитывается путем деления площади просвета на общую площадь хориоидеи
Choroidal vascularity index (CVI) calculation with binarization of enhanced-depth imaging (EDI) spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) image.
The CVI is calculated dividing luminal area by total choroidal area (p. 733)



ДОРЗОПРОСТ

дорзоламид 2% + латанопрост 0,005%
капли глазные 2,5 мл

Впервые вместе!



- ✓ Без тимолола – безопасен для пациентов с коморбидными заболеваниями – артериальной гипертензией, нарушениями ритма сердца, бронхиальной астмой, ХОБЛ и другими
- ✓ Без консервантов – не оказывает цитотоксического влияния на ткани глаза и комфортно переносится
- ✓ Содержит увлажняющий компонент – гипромеллозу
- ✓ Дополнительное снижение ВГД на 17% в сравнении с монотерапией латанопростом
- ✓ Инстилляція 1 раз в сутки – надёжный контроль ВГД 24 часа
- ✓ Фармацевтическая субстанция дорзоламид-латанопрост (Италия, Испания)
- ✓ Современный флакон Novelia® (Франция) сохраняет стерильность препарата в течение месяца после вскрытия

Производитель: К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния
Представительство в РФ: Rompharm Company
121596, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, стр. 3, офис 612В
Тел./факс: (495) 787-78-44, (495) 269-00-39
www.rompharma.ru



ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY IN RUSSIA

Том 20, номер 4, 2023

Volume 20, Number 4, 2023

© журнал «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ»

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

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

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

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

Периодичность издания 4 номера в год.

Тираж 1000 экземпляров.

Адрес редакции:

121609 Москва, Рублевское шоссе, 48/1

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

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

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

Научный редактор:

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

Реклама и распространение:

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

ПОДПИСНА НА ЖУРНАЛ «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ»

Подписку на журнал «Офтальмология» можно оформить в интернет-каталоге www.pressa-rrf.ru и www.akc.ru или

через ГК Урал-Пресс, связавшись с отделом подписки по электронной почте/телефону. Подписной индекс — 84205

Свободная цена

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.

Выход в свет: 29.12.2023

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

Иностранные члены редакционной коллегии

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

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

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

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

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

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

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

Том 20, номер 4, 2023

Volume 20, Number 4, 2023

© "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 Price: Flexible.

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.
Publication date: December 29, 2023.

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, 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 20, номер 4, 2023

Volume 20, Number 4, 2023

ОБЗОРЫ

Н.И. Курышева, В.Е. Ким, Х.М. Плиева, В.Ю. Ким Глаукома нормального давления: эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение. Обзор литературы. Часть 2. Роль сосудистой дисрегуляции и хориокапиллярного кровотока в патогенезе. Лечение	585
О.В. Шиловских, В.О. Пономарев, В.Л. Тимофеев Прибывковый кератит. Часть 2. Диагностика и лечение	593
Б.Э. Малюгин, С.А. Борзенко, О.Н. Нефедова, М.Ю. Герасимов К вопросу о трансплантации лимбальных эпителиальных стволовых клеток при одностороннем синдроме лимбальной недостаточности. Обзор литературы	601
Г.В. Воронин, М.К. Берсункаев, А.В. Волжанин Влияние фактозулсификации на внутриглазное давление в глазах с глаукомой. Обзор	610
А.В. Дога, С.А. Борзенко, И.А. Мушкова, А.Н. Каримова, М.Р. Образцова, М.Х. Хубецова, Д.С. Островский Синдром сухого глаза у пациентов рефракционного профиля. Обзор литературы	617
Ю.В. Кудрявцева, А.Н. Семёнов Патогенетические аспекты развития и течения регматогенной отслойки сетчатки на фоне пролиферативной витреоретинопатии. Обзор литературы	624
И.А. Лоскутов, О.М. Андрюхина Латанопрост в лечении первичной открытоугольной глаукомы. Обзор	634
С.И. Макогон, Д.И. Иванова, А.Л. Онищенко Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: вопросы взаимодействия у пациентов с глаукомой и артериальной гипертензией. Обзор	641
Ж.Г. Оганезова, В.В. Кадышев, Е.А. Егоров Генетическая эпидемиология первичной врожденной глаукомы в мире. Часть I	647

ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ

Мариан Солиман, Амр Осман, Шериф А. Эйсса, Мохамед Анис, Омар А. Баррада, Мохамед Хасабалла Оценка безопасности, эффективности применения трифокальной интраокулярной линзы. Сравнение эффективности ИОЛ PanOptix и монофокальной ИОЛ	656
В.Н. Казайкин, Н.С. Демченко, А.Ю. Клейменов Оптимизация выбора фракции, богатой тромбоцитами плазмы, для хирургического лечения макулярных разрывов	664
С.Н. Сахнов, О.А. Клокова, П.А. Карагодина, Т.И. Арланова, А.А. Леонова Стратегия хирургического лечения при синдроме пигментной дисперсии и миопии	675
М.Е. Коновалов, А.В. Моренко Сравнительная оценка кривой дефокусировки монофокальной ИОЛ, ИОЛ с расширенной глубиной фокуса и трифокальной ИОЛ	683

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.А. Плахотный, А.Г. Шичкова, О.С. Кузнецова, А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова, Н.Н. Юдина, Н.М. Шилов Изучение взаимодействия заместителей стекловидного тела с поверхностью акриловых интраокулярных линз	688
А.С. Апостолова, А.В. Малышев, А.А. Бойко, А.А. Сергиенко, В.А. Шипилов Особенности биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза у пациентов после радиальной кератотомии	696
Д.Д. Аржуханов, Д.В. Петрачков Оценка качества зрительных функций и жизни пациентов с диабетическим макулярным отеком при нативном стекловидном теле и авитрии на фоне стероидной терапии	704
Т.А. Жигальская, О.И. Кривошеина, В.П. Хажиева Патоморфологические изменения сетчатки при хроническом повышении внутриглазного давления	708
Л.А. Катаргина, А.С. Галкина, Т.Б. Круглова, С.В. Милаш Роль роговичных aberrаций в развитии и прогрессировании артефактической миопии после экстракции врожденной катаракты в грудном возрасте	714
Н.В. Помыткина, Е.Л. Сорокин, Я.Е. Пашенцев, О.В. Данилов Исследование гемодинамики глаз у беременных женщин с нарушениями углеводного обмена	723
Неслихан Куте, Умит Чалли, Фатин Кобат Влияние сезонного аллергического конъюнктивита и его лечения на хориоидальный сосудистый индекс	731
Э.М. Юнусова, Т.Р. Мухаммадиев, Б.А. Бакиров, Г.М. Идрисова Исследование кровоснабжения макулярной области сетчатки при хронических миелопролиферативных заболеваниях	737
О.В. Шиловских, В.О. Пономарев, В.Н. Казайкин, К.А. Ткаченко, Е.Г. Коваленко, А.С. Вохминцев, Ю.В. Кузнецова, И.А. Вайнштейн Исследование проникающей способности квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 650 в переднюю камеру глаза при топическом применении. Экспериментальное исследование	743

ОФТАЛЬМОФАРМАКОЛОГИЯ

Р.Н. Амиркулиева, Е.Н. Хомякова, И.А. Лоскутов Первые результаты полной нагрузочной дозы брелуцизумаба при лечении ДМО	753
---	-----

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ОФТАЛЬМОЛОГУ

А.А. Антонов, А.А. Витков, И.В. Козлова, А.А. Комаров, Е.Д. Семенов Сравнительная оценка эффективности и безопасности дженериков бримонидина в комбинированной терапии глаукомы	761
А.А. Антонов, А.А. Витков, Д.А. Дорофеев, А.В. Волжанин Возможности бесконсервантной терапии первичной открытоугольной глаукомы	767
С.В. Янченко, А.В. Малышев, Ш.Ж. Тешаев, Л.М. Петросян, Ш.Ш. Рамазонова Эффективность и безопасность терапии хронического блефарита	772
С.В. Янченко, А.В. Малышев, Ш.Ж. Тешаев, Л.М. Петросян, Р.Р. Бобоева, Г.Б. Жураева Возможности бесконсервантной терапии первичной открытоугольной глаукомы	780

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ю.Н. Юсеф, Н.В. Фисенко, Т.А. Демура, Г.А. Осипян Клинико-морфологический анализ осложнений эндотелиальной кератопластики (клинические наблюдения)	787
Н.В. Машенко, А.Ю. Худяков, О.В. Коленко, Е.Л. Сорокин Удаление крупного фрагмента металлической проволоки из полости глазного яблока с использованием эндовитреальной хирургии. Клинический случай	799
Н.И. Давлетшина, А.Н. Самойлов Послеоперационная инфекционная кристаллическая кератопатия. Клинический случай	806
А.А. Касьянов Билатеральная имплантация дифракционной ИОЛ с расширенной глубиной фокуса у пациента с кераторефракционной экстерлазерной хирургией в анамнезе. Клинический случай	812

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

IN RUSSIA

Том 20, номер 4, 2023

Volume 20, Number 4, 2023

OVERVIEW

N.I. Kuryшева, V.E. Kim, H.M. Plieva, V.Yu. Kim Normal-Tension Glaucoma: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Literature Review. Part 2. Role of Vascular Dysregulation in the Pathogenesis. Treatment of Normal Tension Glaucoma	585
O.V. Shilovskikh, V.O. Ponomarev, V.L. Timofeev Fungal Keratitis. Part 2. Diagnosis and Treatment	593
B.E. Malyugin, S.A. Borzenok, O.N. Nefedova, M.Yu. Gerasimov Limbal Epithelial Stem Cells Transplantation in Cases with Unilateral Limbal Stem Cell Deficiency Syndrome	601
G.V. Voronin, M.K. Bersunkaev, A.V. Volzhanin Influence of Phacoemulsification on Intraocular Pressure in Patients with Glaucoma	610
A.V. Doga, S.A. Borzenok, I.A. Mushkova, A.N. Karimova, M.R. Obratsova, M.Kh. Khubetsova, D.S. Ostrovskiy Dry Eye Syndrome in Refractive Patients. Literature Review	617
Yu.V. Kudryavtseva, A.N. Semyonov Pathogenetic Aspects of the Development and Course of Rhegmatogenous Retinal Detachment against the Background of Proliferative Vitreoretinopathy. Literature Review	624
I.A. Loskutov, O.M. Andryukhina Xalatan in the Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. Review	634
S.I. Makogon, D.I. Ivanova, A.L. Onishchenko Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Interaction Issues in Patients with Glaucoma and Arterial Hypertension. Review	641
Zh.G. Oganezova, V.V. Kadyshchev, E.A. Egorov Genetic Epidemiology of Primary Congenital Glaucoma in the World. Part I	647

OPHTHALMOSURGERY

Marian Soliman, Amr Osman, Sherif A. Eissa, Mohamed Anis, Omar A. Barrada, Mohamed Hasaballah Assessment of Safety, Efficacy and Predictability of a Trifocal Intraocular Lens. Performance of PanOptix Trifocal Versus Monofocal IOL	656
V.N. Kazaykin, N.S. Demchenko, A.Yu. Kleimenov Optimization of Platelet-Rich Plasma Fraction Selection for Surgical Treatment of Macular Holes	664
S.N. Sakhnov, O.A. Klokova, P.A. Karagodina, T.I. Arlanova, A.A. Leonova Strategy of Surgical Treatment of Patients with Pigment Dispersion Syndrome and Myopia	675
M.E. Kononov, A.V. Morenko Comparative Evaluation of the Defocus Curve of Monofocal IOL, Extended Depth of Focus IOL, and Trifocal IOL	683

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES

M.A. Plakhotniy, A.G. Shchikova, O.S. Kuznetsova, A.V. Tereschenko, I.G. Trifanenkova, N.N. Yudina, N.M. Shilov Studying the Interaction of Vitreal Substitutes with the Surface of Acrylic Intraocular Lenses	688
A.S. Apostolova, A.V. Malyshev, A.A. Boiko, A.A. Sergienko, V.A. Shipilov Features of the Biomechanical Parameters of the Fibrous Capsule of the Eye in Patients after Radial Keratotomy	696
D.D. Arzhukhanov, D.V. Petrachkov Evaluation of the Quality of Visual Function and Life of Patients with Diabetic Macular Edema with Vitrectomized and Non-Vitrectomized Eyes on Steroid Therapy	704
T.A. Zhigalskaya, O.I. Krivosheina, V.P. Khazhieva Pathomorphological Changes of the Retina in Chronic Intraocular Pressure Increase	708
L.A. Katargina, A.S. Galkina, T.B. Kruglova, S.V. Milash The Role of Corneal Aberrations in the Development and Progression of Pseudophakic Myopia after Congenital Cataract Extraction in Infancy	714
N.V. Pomytkina, E.L. Sorokin, I.E. Pashentsev, O.V. Danilov Study Ocular Hemodynamics in Pregnant Women with Disorders of Carbohydrate Metabolism	723
Neslihan Sevimli, Ümit Çallı, Fatin Çoban The Influence of Seasonal Allergic Conjunctivitis and Its Treatment on Choroidal Vascular Index	731
E.M. Yunusova, T.R. Mukhamadeev, B.A. Bakirov, G.M. Idrisova Investigation of Blood Supply to the Macular Region of the Retina in Chronic Myeloproliferative Diseases	737
O.V. Shilovskikh, V.O. Ponomarev, V.N. Kazaikin, K.A. Tkachenko, E.G. Kovalenko, A.S. Vokhmintsev, I.A. Vainshtein, Y.V. Kuznetsova Investigation of the Penetration Ability of InP/ZnSe/ZnS 650 Quantum Dots into the Anterior Chamber of the Eye by Topical Application. Experimental Study	743

OPHTHALMOPHARMACOLOGY

R.N. Amirkulieva, E.N. Khomyakova, I.A. Loskutov The First Results of a Full Loading Dose of Brolucizumab in the Treatment of DME	753
--	-----

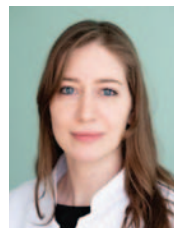
TIPS FOR OPHTHALMOLOGIST

A.A. Antonov, A.A. Vitkov, I.V. Kozlova, A.A. Komarov, E.D. Semenov Comparative Evaluation of the Efficacy and Safety of Brimonidine Generics in Glaucoma Therapy	761
A.A. Antonov, A.A. Vitkov, D.A. Dorofeev, A.V. Volzhanin Possibilities of Preservative-Free Therapy for Primary Open-Angle Glaucoma	767
S.V. Yanchenko, A.V. Malyshev, Sh.Zh. Teshayev, L.M. Petrosyan, Sh.Sh. Ramazonova Efficacy and Safety of Chronic Blepharitis Treatment	772
S.V. Yanchenko, A.V. Malyshev, Sh.Zh. Teshayev, L.M. Petrosyan, R.R. Boboeva, G.B. Juraeva Possibilities of Preservative-Free Therapy for Primary Open-Angle Glaucoma	780

CLINICAL CASE

Y.N. Yusef, N.V. Fisenko, T.A. Demura, G.A. Osipyan Clinicopathologic Analyses of Failed Endothelial Keratoplasty (the Clinical Cases)	787
N.V. Mashchenko, A.Yu. Khudiyakov, O.V. Kolenko, E.L. Sorokin Removal Large Fragment of Metal Wire from Eye Using Vitrectomy. Clinical Case	799
N.I. Davletshina, A.N. Samoylov Clinical Case of Postoperative Infectious Crystalline Keratopathy	806
A.A. Kasyanov A Case of Bilateral Implantation of Diffraction IOL with Extended Depth of Focus in a Patient with a History of Keratorefractive Excimer Laser Surgery	812

Глаукома нормального давления: эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение. Обзор литературы. Часть 2. Роль сосудистой дисрегуляции и хориокапиллярного кровотока в патогенезе. Лечение

Н.И. Курышева^{1,2,3}В.Е. Ким^{1,2}Х.М. Плиева^{1,2}В.Ю. Ким^{1,2}

¹ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Живописная, 46, стр. 8, Москва, 123098, Российская Федерация

² Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии 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 ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):585–592

В патогенезе глаукомы нормального давления (ГНД) значительную роль играет нарушение регуляции вегетативной нервной системы, первичная сосудистая дисрегуляция, снижение перфузионного давления в сосудах сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи и эндотелиальная дисфункция. Учитывая важность показателей глазного кровотока при ГНД, особую диагностическую и прогностическую значимость имеет исследование хориокапилляров с помощью ОКТ-ангиографии. Одним из важных критериев лечения ГНД является снижение внутриглазного давления (ВГД), которое достигается как консервативными методами лечения, так и лазерными, а также хирургическими вмешательствами. При своевременной диагностике, контроле ВГД и отслеживании морфофункциональных изменений в глазах с ГНД появляется возможность приостановить развитие глаукомной оптической нейропатии и сохранить зрение пациента на длительный срок.

Ключевые слова: глаукома нормального давления, сосудистая дисрегуляция, глазной кровоток, ОКТА, лечение

Для цитирования: Курышева Н.И., Ким В.Е., Плиева Х.М., Ким В.Ю. Глаукома нормального давления: эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение (обзор литературы). Часть 2. Роль сосудистой дисрегуляции и хориокапиллярного кровотока в патогенезе. Лечение. *Офтальмология*. 2023;20(4):585–592. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-585-592>

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

Конфликт интересов отсутствует



Normal-Tension Glaucoma: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Literature Review. Part 2. Role of Vascular Dysregulation in the Pathogenesis. Treatment of Normal Tension Glaucoma

N.I. Kuryшева^{1,2,3}, V.E. Kim^{1,2}, H.M. Plieva^{1,2}, V.Yu. Kim^{1,2}

¹ Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal State Budgetary University the State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
Zhivopisnaya str., 46/8, Moscow, 123098, Russian Federation

² Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation —
Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

³ Department of Ophthalmology of the Postgraduate Education Academy of the Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):585–592

Insufficient blood supply, vascular dysregulation, perfusion pressure and endothelial dysfunction may account for the pathogenic mechanism. OCT angiography (OCTA) measurements have been reported to be useful for glaucoma diagnostics. OCTA microvasculature could serve as a potential biomarker for glaucoma diagnosis. One of the important criteria for the treatment of NTG is the reduction of IOP, which is achieved by both conservative methods of treatment and laser and surgical interventions. With timely diagnosis, control of IOP and monitoring of morphofunctional changes in the eyes with NTG, it becomes possible to suspend the development of glaucoma optic neuropathy and preserve the patient's vision for a long time.

Keywords: normal-tension glaucoma, vascular dysregulation, eye hemoperfusion, OCTA, treatment

For citation: Kuryшева N.I., Kim V.E., Plieva H.M., Kim V.Yu. Normal-Tension Glaucoma: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Literature Review. Part 2. Role of Vascular Dysregulation in the Pathogenesis. Treatment of Normal Tension Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):585–592. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-585-592>

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

There is no conflict of interests

СОСУДИСТАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЛАУКОМЫ НОРМАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Впервые предположение о том, что повреждение диска зрительного нерва при офтальмогипертензии может быть следствием нарушения сосудистой перфузии, а не прямой механической компрессии, было высказано еще в 1858 году Эдуардом Ягером в его книге «Глаукома и ее лечение с помощью иридэктомии» [1].

Дальнейшие исследования подтвердили, что недостаточное кровоснабжение приводит к истончению ГКС [2].

В 1985 г. С. Phelps и J. Corbett описали первичную сосудистую дисрегуляцию (ПСД) как возможный механизм развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН), в том числе при глаукоме нормального давления (ГНД) [3]. Под сосудистой дисрегуляцией понимают нестабильное кровоснабжение органов или тканей. Поскольку глазное перфузионное давление складывается из разницы между артериальным давлением (АД) и внутриглазным (ВГД), то при колебаниях того или иного изменяется и перфузия глаза. Было замечено, что при снижении перфузионного давления <30 мм рт. ст. риск первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) возрастает в 6 раз. Особую роль в этом играют флуктуации ВГД. Велика также роль иных факторов, регулирующих просвет сосудов (артериол и капилляров). Например, на фоне

дисфункции сосудистого эндотелия при избыточной секреции вырабатываемого им эндотелина-1 наступает вазоконстрикция. К аналогичному эффекту ведет недостаточная продукция оксида азота эндотелием сосудов. Как правило, сосудистая дисрегуляция тесно связана с эндотелиальной дисфункцией, что имеет место при ГНД [4]. Согласно данным литературы, важным фактором риска развития глаукомной оптиконейропатии является не столько снижение глазного кровотока, сколько его нестабильность, вызванная первичной сосудистой дисрегуляцией (ПСД) [5].

Роль сосудистой дисрегуляции при ГОН сводится к нарушению глазной гемоперфузии, по крайней мере, у части больных глаукомой [6]. Пациенты с ГНД часто страдают мигренью, что было подтверждено другими исследованиями [3, 7].

Нестабильный кровоток, как известно, лежит в основе ишемии или реперфузии, при которых образуются активные формы кислорода, происходит усиление местного митохондриального окислительного стресса, повреждающего ГКС. Повышенное образование активных форм кислорода приводит к выраженным изменениям клеточного баланса медиаторов, вырабатываемых эндотелиальными клетками, а также к нарушению баланса между эндотелином-1 (ЕТ-1) и оксидом азота (NO),

Н.И. Кuryшева, В.Е. Ким, Х.М. Плиева, В.Ю. Ким

что лежит в основе эндотелиальной дисфункции, о которой речь шла выше, и в итоге замыкается порочный круг повреждения нейронов.

Особую роль в нестабильном глазном кровотоке играет дисбаланс вегетативной нервной системы. Это обусловлено богатой вегетативной иннервацией сосудистой оболочки глаза, которая играет существенную роль в кровоснабжении преламинарной порции зрительного нерва (ЗН). Выявлена связь у больных с ишемическими заболеваниями ЗН с регуляцией глазного кровотока, с показателями сердечного и дыхательного ритма, а точнее, параметрами, характеризующими вариабельность сердечного ритма (ВСР). Naureh и соавт. установили, что у пациентов с ГНД вариабельность пульса ниже, чем у здоровых людей [8].

В литературе неоднократно было показано влияние нарушения регуляции вегетативной нервной системы (ВНС) на развитие глаукомы нормального давления [9, 10]. Одна из важнейших функций ВНС — регуляция работы кровеносных сосудов. Нарушение регуляции ВНС может вызывать снижение кровотока в ДЗН, что ведет к повреждению структур нерва, а также выпадению полей зрения [11].

Избыточная активность симпатического звена вегетативной нервной системы — одна из возможных причин, обуславливающих снижение перфузионного давления в сосудах сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи [12].

Исследование вариабельности сердечного ритма у пациентов с ГНД выявило существенные нарушения в балансе симпатического и парасимпатического звена вегетативной нервной системы, а именно, было отмечено явное преобладание симпатической иннервации [6].

Сбой ауторегуляции ретинального кровообращения лучше всего определяется в условиях провокационных тестов. В исследованиях Feke было показано, что это наиболее выражено именно у больных ГНД, но не у здоровых лиц [13]. Аналогичным образом выявляется отличие больных ГНД от пациентов, страдающих глаукомой высокого давления [14].

Как указано выше, нестабильный кровоток лежит в основе ишемии или реперфузии, при которых образуются активные формы кислорода, происходит усиление местного митохондриального окислительного стресса, повреждающего ГКС [15]. Следует отметить, что ГКС имеют длинные аксоны с высокой плотностью митохондрий, что делает их более чувствительными к окислительному стрессу [16]. Нередко о наличии ПСД у больных глаукомой судят на основе данных анамнеза (холодные руки, ноги, пониженное чувство жажды и т.д.). Однако эта информация не всегда является достоверной, тем более в отсутствие основного признака ПСД: повышенного уровня ЕТ-1 в крови. Более надежным диагностическим критерием являются показатели проб с локальным охлаждением [17]. Дело в том, что в нормальных условиях глазной кровоток при ПСД может быть не нарушен,

однако сбой происходит в условиях провокационных тестов, например холодного. Поскольку при ПСД сосуды сетчатки в целом менее склонны к дилатации, сохраняя напряженность сосудистой стенки, при нагрузочных тестах не происходит достаточного расширения артерий [13]. Этим обстоятельством и объясняется нестабильность глазной перфузии у лиц, страдающих ПСД. Вместе с тем ни в одном исследовании ранее не приводились доказательства достоверных отличий вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных ГНД по сравнению со здоровыми обследуемыми.

В 2011 году Н.И. Курышева и соавт. провели исследование вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных ГНД путем определения показателей вариабельности сердечного ритма, применив холодовой тест для исследования ВСР. Результаты продемонстрировали преобладание тонуса симпатической нервной системы над парасимпатической у больных ГНД по сравнению с больными глаукомой повышенного давления и здоровыми лицами [18].

Некоторые авторы предполагают, что существует связь вегетативной нейрогенной и миогенной регуляции общего и глазного кровотока у больных ГНД. Экспериментально выявлено, что при этом на первый план выходят локальные причины, приводящие к спазму глазных артерий. Так, П.П. Бакшинским и соавт. было отмечено, что у больных с нормальным ВГД может иметь место спастический тип глазной микроциркуляции [19]. При этом нарушение глазной гемодинамики связано с изменениями работы пассивных механизмов регуляции общего кровотока, определяемых сердечными и дыхательными ритмами. Сравнивая плотность сосудов сетчатки у пациентов с ГНД, ПОУГ и у здоровых лиц до и во время хватательной пробы на гидравлическом динамометре, исследователи пришли к выводу, что при ПОУГ и ГНД средняя перипапиллярная плотность хориокапилляров ниже, чем у здоровых пациентов, и выше при ГНД, чем при ПОУГ [20].

Известно, что сама по себе ПСД не приводит к дефициту кровообращения в ДЗН, но реализуется через нарушение ауторегуляции. Многочисленными исследованиями было подтверждено, что развитие ГНД связано с изменением глазного кровотока и нарушением его ауторегуляции [21]. Низкое диастолическое перфузионное давление может развиваться при системной гипотензии или при снижении АД на фоне системной гипертензии [9].

Нарушения вегетативной нервной системы могут также играть роль в сбое нормального регулирования АД и ВГД. Именно это было показано М.И. Думским в ходе обследования пациентов с вегетативной дисфункцией: при изменении положения тела у них происходили более выраженные сдвиги как ВГД, так и АД [22].

Ж. Flammer и соавт. была сформулирована теория о роли ПСД в развитии глаукомы и ряда других глазных заболеваний. Хотя Ж. Flammer не отождествляет понятия

ПСД с дисфункцией автономной нервной системы, в этих двух состояниях много общего, в частности, реакция сосудов на провокационные тесты, такие как охлаждение. Синдром Фламмера характеризует неадекватную сосудистую реакцию в ответ на целый ряд раздражителей, таких как холод, механический или эмоциональный стресс [15]. Указанный синдром встречается в норме, причем чаще у женщин, у лиц с небольшой массой тела, занятых в основном умственным трудом. При этом, как правило, отмечаются низкое АД, пониженное чувство жажды, повышенная чувствительность к некоторым лекарствам и болевым раздражителям. В крови часто обнаруживается уровень эндотелина-1, превышающий нормальные значения.

Предполагают, что имеются генетические предпосылки к развитию указанного синдрома, который нередко наблюдается при ГНД.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛАЗНОГО КРОВОТОКА ПРИ ГЛАУКОМЕ НОРМАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Признавая роль глазного кровотока в развитии ГНД, многие авторы пытались исследовать его различными методами [23]. Большая часть работ по этому поводу выполнена с помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК) ретробульбарных сосудов [24]. Метод представляет собой ультразвуковое сканирование и позволяет измерить скорость кровотока в глазной артерии, центральной артерии сетчатки и задних цилиарных артериях (ЗЦА), получить представление как о линейной скорости кровотока в них, так и о сопротивлении кровотоку (индекс резистентности). Недостатком метода является ограниченная доступность мелких сосудов (например, ЗЦА) для проведения сканирования. В отличие от ЦДК, метод ОКТ-ангиографии (ОКТА) не позволяет непосредственно судить о скорости кровотока, проходящего через сосуд за единицу времени, а также не несет информации о сопротивлении кровотоку. Однако ОКТА позволяет визуализировать мельчайшие сосуды, вплоть до капилляров, в различных областях сетчатки и на разной глубине, в том числе в области ДЗН [25], перипапиллярной [25], макулярной [26] и фовеолярной аваскулярной зоне [27]. С помощью этого метода возможно определение площади выпадения капилляров, однако без получения данных о линейной скорости кровотока в микроциркуляторном русле сетчатки и хориоидеи [11, 28]. Таким образом, оба метода — ЦДК и ОКТА — дают возможность оценивать глазную гемоперфузию, но по-разному [29]. В различных исследованиях была доказана диагностическая значимость ОКТА в диагностике ГНД [30].

Данные литературы свидетельствуют о том, что при ГНД имеется более выраженное выпадение сосудов в перипапиллярной сетчатке по сравнению с макулярной областью [31]. Вместе с тем было отмечено, что перфузионная плотность поверхностного сосудистого сплетения макулы при ГНД не отличается от таковой

при офтальмогипертензии [32]. Многие авторы отмечают высокую корреляцию между плотностью микроциркуляторного русла сетчатки, особенно в перипапиллярной зоне, и морфофункциональными нарушениями у больных ГНД [33]. Согласно исследованию Y.H. Lin и соавт. снижение сосудистой плотности в перипапиллярной области по результатам ОКТА достоверно коррелирует с истончением СНВС, ГКС, а также с индексами САП на всех стадиях ГНД [34]. J.W. Shin и соавт. показали отличия, касающиеся выпадения хориокапилляров, выявленные с помощью ОКТА, у пациентов с ГНД и передней ишемической оптической нейропатией, что следует учитывать в дифференциальной диагностике данных заболеваний [35].

Проведя обследование методом ОКТА и наблюдение в динамике в течение пяти лет за пациентами с подозрением на ГНД, Jung и соавт. установили, что развитие данного заболевания чаще отмечалось у пациентов с большим выпадением капилляров на уровне решетчатой мембраны склеры и в глубоком сосудистом сплетении макулы [36].

Ранее было показано, что фокальные дефекты РМС также вызваны дефицитом хориокапиллярного кровотока [37].

Y. Sun и соавт., исследовав 70 пациентов с ГНД, показали, что фокальные дефекты РМС чаще встречались в глазах с лучшими показателями полей зрения по сравнению с парным глазом того же пациента. Однако при отсутствии фокальных дефектов РМС более косой ход ДЗН был фактором риска развития дефектов ПЗ [38].

ЛЕЧЕНИЕ

Одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска для всех типов глаукомы остается медикаментозный контроль ВГД.

Аналоги простагландинов (АП) снижают ВГД путем улучшения увеосклерального оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ). АП показали наиболее высокую гипотензивную эффективность по сравнению со всеми другими классами антиглаукомных препаратов местного применения, таких как β -адреноблокаторы, α -адренергические агонисты и ингибиторы карбоангидразы [39]. Во многих исследованиях была продемонстрирована эффективность и безопасность применения аналогов простагландинов у пациентов с ГНД [40].

С другой стороны, многие авторы подчеркивают целесообразность использования фиксированных комбинаций в лечении ГНД, например описано гипотензивное действие сочетания аналогов простагландинов и бета-блокаторов при ГНД [41]. В других исследованиях было показано, что фиксированная комбинация препаратов «дорзоламид+тимолол» снижала исходное ВГД на 23,7 % у пациентов с ГНД, не получавших ранее лечение [42], а комбинированные капли «бримонидин+тимолол» снижали ВГД на 4,1 мм рт. ст. после 12 месяцев применения [43].

Еще одну группу антиглаукомных препаратов, показанных для лечения ГНД, составляют ингибиторы карбоангидразы (ИКА). Механизм их гипотензивного действия объясняется способностью угнетать секрецию водянистой влаги [44, 45]. Эффективность бринзоламида была изучена в нескольких клинических исследованиях [46], показавших, что данный ИКА можно рассматривать в качестве препарата для длительного использования при глаукоме, включая ГНД. Ацетазоламид, системный ИКА, обычно используется в провокационных пробах для исследования цереброваскулярной вазомоторной реактивности. Действие системных ИКА по расширению сосудов головного мозга хорошо известно и часто используется для проверки сосудорасширяющего резервного потенциала [47]. Ацетазоламид, как известно, увеличивает ретинальный кровоток, повышая оксигенацию тканей глаза [48]. В частности, Reber и соавт. обнаружили, что ацетазоламид способен расслаблять перикциты, а это способствует улучшению кровотока в сетчатке [48]. Подавляющее большинство исследований говорит об увеличении показателей глазной гемодинамики на фоне использования системных ИКА.

Многие авторы исследовали действие ИКА и их фиксированных комбинаций (ФК) на ретробульбарный кровоток методом цветового доплеровского картирования [49, 50]. Результаты показали, что данные препараты повышают кровоток в центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артериях, но не влияют на кровоток в глазной артерии. По данным литературы, ИКА имеют преимущества перед другими препаратами в отношении улучшения перфузии глаза в диастолу при том, что различие между препаратами в снижении ВГД, изменении сердечного ритма, среднего АД или систолического АД не отмечалось [51].

Методом спектральной лазерной офтальмоскопии было показано, что местно применяемые ИКА снижают артериовенозный пассаж, тем самым повышая ретинальную микроциркуляцию [52]. В подавляющем большинстве исследований по воздействию указанных препаратов на глазной кровоток были продемонстрированы положительные результаты, что подчеркивает важную роль ИКА и их ФК в лечении глаукомы нормального давления.

Исходя из вышесказанного представляется привлекательным назначение фиксированной комбинации ИКА с аналогами простагландинов. Впервые в мире такая комбинация зарегистрирована для ФК дорзоламида и латанопроста — препарат «Дорзопрост». Разные механизмы действия активных компонентов связывают с синергическим эффектом в отношении снижения ВГД. Особенно важным является тот факт, что в данной фиксированной комбинации не содержатся бета-блокаторы. Это позволяет назначать препарат пациентам с кардиологической патологией, принимающим пероральные лекарства этой группы, или пациентам,

имеющим противопоказания к применению бета-блокаторов (бронхиальная астма, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада, выраженная брадикардия и т.д.). Дорзопрост не содержит консерванты, не препятствует регенеративным процессам в послеоперационном периоде, не оказывает существенного влияния на глазную поверхность. В настоящее время проводятся пострегистрационные исследования, позволяющие оценить данный препарат в разных клинических ситуациях.

В связи с вопросом лечения ГНД следует упомянуть также селективный α_2 -агонист бримонидин, который зарекомендовал себя как эффективное средство с точки зрения не только гипотензивного действия, но и прямого нейропротекторного эффекта в лечении ГОН. Нейропротекторный эффект бримонидина был показан в целом ряде экспериментальных работ и описан в ходе метаанализа имеющихся публикаций [53, 54]. В известном многоцентровом исследовании по лечению ГНД, проведенном в 2011 году, было показано, что у пациентов, получавших бримонидин 0,2%, ухудшение полей зрения было меньше (9%) по сравнению с теми, кто лечился тимололом 0,5% (39%), несмотря на одинаковый уровень контроля ВГД [55]. Исследователи также предположили, что местные глазные капли бета-блокаторов вызывают значительное снижение среднего диастолического АД в ночное время и что у пациентов с ГНД, получавших бета-блокаторы, прогрессирование повреждения полей зрения наблюдалось чаще, чем у тех, кто не получал глазные капли этого класса [56].

Для достижения нейропротекторного эффекта при ГНД показано назначение витамина B₃ (Никотинамид) [57], коэнзима Q10 и Цитиколина [58]. Анализ результатов длительного лечения указанными препаратами проводится в настоящее время в ряде многоцентровых исследований.

Наряду с местным медикаментозным лечением при ГНД также прибегают к лазерным методам, в частности, к селективной лазерной трабекулопластике (СЛТ) [59]. В нескольких исследованиях описана эффективность применения СЛТ у пациентов с ГНД [60]. W.Y. Jacky, Lee и соавт. сообщают, что после СЛТ более чем у 60 % пациентов ВГД снизилось более чем на 20 %, данный гипотензивный эффект сохранялся больше месяца [60], спустя год оценка однократного проведения СЛТ у тех же пациентов показала снижение ВГД на 15 % при использовании на 27 % меньшего количества гипотензивных капель [61].

Ряду пациентов с ГНД для более значительного снижения ВГД приходится прибегать к хирургическим методам лечения. Так, была показана целесообразность проведения глубокой склерэктомии у пациентов с прогрессирующей ГНД [62]. В другом исследовании авторами также продемонстрировано эффективное снижение ВГД у пациентов с ГНД в отдаленном периоде

наблюдения [63]. В нескольких ретроспективных исследованиях и метаанализах была доказана эффективность синус-трабекулэктомии (СТЭК) в лечении данной формы глаукомы. Авторы подчеркивают, что СТЭК у пациентов с прогрессирующей ГНД позволяет снизить ВГД, уменьшить количество применяемых местных гипотензивных препаратов, а также замедлить прогрессирование заболевания [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для глаукомы нормального давления, по сравнению с первичной открытоугольной глаукомой с высоким ВГД, характерны большая распространенность среди лиц азиатского происхождения, генетическая предрасположенность к развитию и прогрессированию

заболевания, а также особенности вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы. Лечение ГНД включает в себя контроль ВГД с помощью лекарственных средств, лазерной трабекулопластики или хирургических методов. Как и в случае с любой другой формой глаукомы, ранняя диагностика, повышение информированности пациентов, регулярная оценка структурных и функциональных состояний и соблюдение комплексного лечения являются лучшим подходом в стабилизации зрительных функций.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Курешева Н.И. — концепция и дизайн исследования, написание статьи, редактирование;
 Ким В.Е. — сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование;
 Плиева Х.М. — сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование;
 Ким В.Ю. — сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jaeger E. Über Glaukom und seine Heilung durch Iridektomie. Z Ges Aertze Wein. 1858;14:465–491.
- Katai N, Yoshimura N. Apoptotic retinal neuronal death by ischemia-reperfusion is executed by two distinct caspase family proteases. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999 Oct;40(11):2697–2705.
- Phelps CD, Corbett JJ. Migraine and low-tension glaucoma. A case-control study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1985 Aug;26(8):1105–1108.
- Курешева Н.И., Иртегова Е.Ю., Ясаманов А.Н. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании глаукомной оптической нейропатии. Российский офтальмологический журнал. 2015;14(2):34–39.
 Kurysheva NI, Irtegov EYu, Yasamanov AN. The role of endothelial dysfunction in glaucomatous optic neuropathy progression. Russian ophthalmological journal 2015;14(2):34–39 (In Russ.).
- Flammer J, Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. Can J Ophthalmol. 2008 Jun;43(3):317–321. doi: 10.3129/j08-056.
- Anders D, Vollenweider S, Cann J, Hofstetter M, Flammer J, Orgül S, Kräuchi K. Heart-rate variability in women during 40-hour prolonged wakefulness. Chronobiol Int. 2010 Sep;27(8):1609–1628. doi: 10.3109/07420528.2010.504317.
- Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z; EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. 2007 Nov;114(11):1965–1972. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.016.
- Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. Ophthalmologica. 1999;213(2):76–96. doi: 10.1159/000027399.
- Leung DY, Tham CC. Normal-tension glaucoma: Current concepts and approaches-A review. Clin Exp Ophthalmol. 2022 Mar;50(2):247–259. doi: 10.1111/ceo.14043.
- Pasquale LR. Vascular and autonomic dysregulation in primary open-angle glaucoma. Curr Opin Ophthalmol. 2016 Mar;27(2):94–101. doi: 10.1097/ICU.0000000000000245.
- Курешева Н.И. Глазная гемоперфузия и глаукома. М.: Гринлайт; 2014; 128 с.
 Kurisheva N.I. Eye hemoperfusion and glaucoma. Moscow: Grenglight Publ., 2014. 128 p. (In Russ.).
- Takahashi N, Kiyota N, Kunikata H, Yamazaki M, Nishimura T, Shiga Y, Aoyagi H, Shidomi M, Tsuda T, Ohtsuka T, Tomida T, Nakazawa T. Vasoreactivity of the optic nerve head, nailfold, and facial skin in response to cold provocation in normal-tension glaucoma patients. BMC Ophthalmol. 2023 Jul 12;23(1):316. doi: 10.1186/s12886-023-03059-0.
- Fekete GT, Pasquale LR. Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects. Ophthalmology. 2008 Feb;115(2):246–252. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.04.055.
- Kurysheva NI, Ryabova TY, Shlapak VN. Heart rate variability: the comparison between high tension and normal tension glaucoma. EPMA J. 2018 Feb 22;9(1):35–45. doi: 10.1007/s13167-017-0124-4.
- Konieczka K, Ritch R, Traverso CE, Kim DM, Kook MS, Gallino A, Golubnitschaja O, Erb C, Reitsamer HA, Kida T, Kurysheva N, Yao K. Flammer syndrome. EPMA J. 2014 Jul 8;5(1):11. doi: 10.1186/1878-5085-5-11.
- Chang KC, Liu PF, Chang CH, Lin YC, Chen YJ, Shu CW. The interplay of autophagy and oxidative stress in the pathogenesis and therapy of retinal degenerative diseases. Cell Biosci. 2022 Jan 3;12(1):1. doi: 10.1186/s13578-021-00736-9.
- Almeida INF, Taniguchi E, Tito CVA, Dias DT, Ushida M, Dorairaj S, Ritch R, Teixeira SH, Paranhos A Jr, Gracitelli CPB, Kayser C, Prata TS. Vascular parameters and endothelin-1 measurements in glaucoma patients with low- and high-tension optic disc hemorrhages. Sci Rep. 2023 Mar 28;13(1):5023. doi: 10.1038/s41598-023-31682-w.
- Курешева Н.И., Царегородцева М.А., Рябова Т.Я., Шлапак В.Н. Перфузионное давление и первичная сосудистая дисрегуляция у больных глаукомой нормального давления. РМЖ: Клиническая офтальмология 2011;12(1):9–12.
- Kurysheva NI, Tsaregorodtseva MA, Ryabova TYa, Shlapak VN. Perfusion pressure and primary vascular dysregulation in patients with normal tension glaucoma. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology. 2011; 12 (1): 9–12. (in Russ.).
- Бакшинский П.П. Механизмы интегральной регуляции глазного кровотока. Глаукома. 2007;1:47–58.
 Bakshinsky P.P. Mechanisms of ocular blood flow integral regulation. Glaucoma. 2007;1:47–58 (In Russ.).
- Van Eijgen J, Heintz A, van der Pluijm C, Delparte M, De Witte D, Molenberghs G, Barbosa-Breda J, Stalmans I. Normal tension glaucoma: A dynamic optical coherence tomography angiography study. Front Med (Lausanne). 2023 Jan 6;9:1037471. doi: 10.3389/fmed.2022.1037471.
- Wang YM, Shen R, Lin TPH, Chan PP, Wong MOM, Chan NCY, Tang F, Lam AKN, Leung DY, Tham CCY, Cheung CY. Optical coherence tomography angiography metrics predict normal tension glaucoma progression. Acta Ophthalmol. 2022 Nov;100(7):e1455–e1462. doi: 10.1111/aos.15117.
- Dumskyj MJ, Mathias CJ, Doré CJ, Bleasdale-Barr K, Kohner EM. Postural variation in intraocular pressure in primary chronic autonomic failure. J Neurol. 2002 Jun;249(6):712–718. doi: 10.1007/s00415-002-0697-1.
- Котляр К.Е., Дроздова Г.А., Шамшинова А.М. Гемодинамика глаза и современные методы исследования. Часть I. Глазное кровообращение и его количественная оценка. Глаукома. 2003;3:62–73.
 Kotlyar KE, Drozdova GA, Shamshinova AM. Hemodynamics of the eye and modern research methods. Part I. Ocular blood circulation and its quantitative assessment. Glaucoma. 2003;3:62–73 (In Russ.).
- Rusia D, Harris A, Pernic A, Williamson KM, Moss AM, Shoshani YZ, Siesky B. Feasibility of creating a normative database of colour Doppler imaging parameters in glaucomatous eyes and controls. Br J Ophthalmol. 2011 Sep;95(9):1193–1198. doi: 10.1136/bjo.2010.188219.
- Chung JK, Hwang YH, Wi JM, Kim M, Jung JJ. Glaucoma Diagnostic Ability of the Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density Parameters. Curr Eye Res. 2017 Nov;42(11):1458–1467. doi: 10.1080/02713683.2017.1337157.
- Penteado RC, Zangwill LM, Daga FB, Saunders LJ, Manalastas PIC, Shoji T, Aka-gi T, Christopher M, Yarmohammadi A, Moghimi S, Weinreb RN. Optical Coherence Tomography Angiography Macular Vascular Density Measurements and the Central 10-2 Visual Field in Glaucoma. J Glaucoma. 2018 Jun;27(6):481–489. doi: 10.1097/IJG.0000000000000964.
- Kwon J, Choi J, Shin JW, Lee J, Kook MS. Glaucoma Diagnostic Capabilities of Foveal Avascular Zone Parameters Using Optical Coherence Tomography Angiography According to Visual Field Defect Location. J Glaucoma. 2017 Dec;26(12):1120–1129. doi: 10.1097/IJG.0000000000000800.
- Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. Retina. 2015 Nov;35(11):2196–2203. doi: 10.1097/IAE.0000000000000635.
- Курешева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Фомин А.В. ОКТ-ангиография и цветное доплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. Офтальмология. 2016;13(2):102–110.
 Kurysheva NI, Maslova EV, Trubilina AV, Fomin AV. OCT angiography and Color Doppler Imaging in the study of hemoperfusion in the retina and optic nerve in POAG. Ophthalmology in Russia. 2016;13(2):102–110 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2016-2-102-110.
- Lee J, Park CK, Park HL. Determinants of vessel defects in superficial and deep vascular layers in normal-tension glaucoma using optical coherence tomography angiography. Sci Rep. 2021 May 11;11(1):9941. doi: 10.1038/s41598-021-89428-5.
- Xu H, Zhai R, Zong Y, Kong X, Jiang C, Sun X, He Y, Li X. Comparison of retinal microvascular changes in eyes with high-tension glaucoma or normal-tension glaucoma: a quantitative optical coherence tomography angiographic study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018 Jun;256(6):1179–1186. doi: 10.1007/s00417-018-3930-z.

32. Mursch-Edlmayr AS, Waser K, Podkowinski D, Bolz M. Differences in swept-source OCT angiography of the macular capillary network in high tension and normal tension glaucoma. *Curr Eye Res.* 2020 Sep;45(9):1168–1172. doi: 10.1080/02713683.2020.1722178.
33. Toshev AP, Schuster AK, Ul Hassan SN, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc in Eyes With Primary Open-angle Glaucoma and Normal-Tension Glaucoma. *J Glaucoma.* 2019 Mar;28(3):243–251. doi: 10.1097/IJG.0000000000001184. PMID: 30624391.
34. Lin YH, Huang SM, Yeung L, Ku WC, Chen HS, Lai CC, Chuang LH. Correlation of Visual Field With Peripapillary Vessel Density Through Optical Coherence Tomography Angiography in Normal-Tension Glaucoma. *Transl Vis Sci Technol.* 2020 Dec 17;9(13):26. doi: 10.1167/tvst.9.13.26.
35. Shin JW, Lee JY, Lee BJ, Lim HT, Kook MS. Clinical characteristics of choroidal microvasculature dropout in normal-tension glaucoma versus nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: an optical coherence tomography angiography study. *Sci Rep.* 2021 Nov 1;11(1):21391. doi: 10.1038/s41598-021-00868-5.
36. Jung Y, Park HL, Shin H, Oh SE, Kim SA, Lee JY, Shin DY, Jeon SJ, Kim YC, Shin HY, Choi JA, Lee NY, Park CK. Microvasculature Dropout and Development of Normal Tension Glaucoma in Glaucoma Suspects: The Normal Tension Glaucoma Suspect Cohort Study. *Am J Ophthalmol.* 2022 Nov;243:135–148. doi: 10.1016/j.ajo.2022.07.020.
37. Lee S.H., Kim T.W., Lee E.J., Girard, M.J.A. Focal lamina cribrosa defects are not associated with steep lamina cribrosa curvature but with choroidal microvascular dropout. *Scientific reports.* 2020;10:6761. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63681-6>.
38. Sun Y, Guo Y, Xie Y, Cao K, Liu X, Yang Y, Shi Y, Fan S, Wang H, Wang N. Intereye Comparison of Focal Lamina Cribrosa Defect in Normal-Tension Glaucoma Patients with Asymmetric Visual Field Loss. *Ophthalmic Res.* 2021;64(3):447–457. doi: 10.1159/000512925.
39. Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, Wormald R, Dickersin K. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016 Jan;123(1):129–140. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005.
40. Kim JM, Sung KR, Kim HK, Park SW, Lee EJ, Jeoung JW, Park HL, Ahn J, Yoo C, Kim CY. Long-Term Effectiveness and Safety of Tafluprost, Travoprost, and Latanoprost in Korean Patients with Primary Open-Angle Glaucoma or Normal-Tension Glaucoma: A Multicenter Retrospective Cohort Study (LOTUS Study). *J Clin Med.* 2021 Jun 19;10(12):2717. doi: 10.3390/jcm10122717.
41. Kitamura K, Chiba T, Mabuchi F, Ishijima K, Omoto S, Kashiwagi F, Godo T, Kogure S, Goto T, Shibuya T, Tanabe J, Tsukahara S, Tsuchiya T, Tsumura T, Tokunaga T, Hosaka O, Saito T, Kashiwagi K. Efficacy and Safety of Switching Prostaglandin Analog Monotherapy to Tafluprost/Timolol Fixed-Combination Therapy. *J Ophthalmol.* 2018 Feb 21;2018:8456764. doi: 10.1155/2018/8456764.
42. Kim TW, Kim M, Lee EJ, Jeoung JW, Park KH. Intraocular pressure-lowering efficacy of dorzolamide/timolol fixed combination in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma.* 2014 Jun-Jul;23(5):329–332. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182741f4d.
43. Park SW, Kim JM, Lee JW, Maglambayan J, Simonyi S, Park KH. Efficacy and safety of fixed-combination brimonidine tartrate/timolol maleate in primary open-angle glaucoma, including normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2021 Mar;65(2):295–305. doi: 10.1007/s10384-020-00796-3.
44. Курышева Н.И. Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 1. Офтальмология. 2020;17(3s):542–549. Kurysheva NI. Carbonic Anhydrase Inhibitors in the Treatment of Glaucoma. Review. Part I. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3s):542–549. (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2020-3S-542-549.
45. Курышева Н.И. Ингибиторы карбоангидразы в лечении глаукомы. Обзор. Часть 2. Офтальмология. 2020;17(4):676–682. Kurysheva NI. Carbonic Anhydrase Inhibitors in the Treatment of Glaucoma. Review. Part II. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(4):676–682 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2020-4-676-682.
46. Iester M. Brinzolamide ophthalmic suspension: a review of its pharmacology and use in the treatment of open angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol.* 2008 Sep;2(3):517–523. doi: 10.2147/oph.s3182.
47. Petropoulos IK, Pournaras JA, Munoz JL, Pournaras CJ. Effect of acetazolamide on the optic disc oxygenation in miniature pigs. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2004 May;221(5):367–370. doi: 10.1055/s-2004-812816.
48. Reber F, Gersch U, Funk RW. Blockers of carbonic anhydrase can cause increase of retinal capillary diameter, decrease of extracellular and increase of intracellular pH in rat retinal organ culture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003 Feb;241(2):140–148. doi: 10.1007/s00417-002-0560-1.
49. Martínez A, Sánchez M. A comparison of the effects of 0.005% latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulbar haemodynamics in previously untreated glaucoma patients. *Curr Med Res Opin.* 2006 Jan;22(1):67–73. doi: 10.1185/030079906X80215.
50. Курышева Н.И., Апостолова А.С., Иртегова Е.Ю., Киселева Т.Н. Бринзоламид/ тимолол и латанопрост в лечении псевдоэкзофиативной глаукомы: сравнительное исследование. Национальный журнал Глаукома. 2014;13(3):52–62. Kurysheva NI, Apostolova AS, Irtegovaya EYu, Kiseleva TN. Brinzolamid/timolol and latanoprost in pseudoexfoliative glaucoma: a comparative study. *National Journal glaucoma.* 2014;13(3):52–62 (In Russ.).
51. Iester M, Altieri M, Michelson G, Vittone P, Traverso CE, Calabria G. Retinal peripapillary blood flow before and after topical brinzolamide. *Ophthalmologica.* 2004 Nov-Dec;218(6):390–396. doi: 10.1159/000080942.
52. Arend O, Harris A, Wolter P, Remky A. Evaluation of retinal haemodynamics and retinal function after application of dorzolamide, timolol and latanoprost in newly diagnosed open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003 Oct;81(5):474–479. doi: 10.1034/j.1600-0420.2003.00122.x.
53. Conti F, Romano GL, Eandi CM, Toro MD, Rejda R, Di Benedetto G, Lazzara F, Bernardini R, Drago F, Cantarella G, Bucolo C. Brimonidine is Neuroprotective in Animal Paradigm of Retinal Ganglion Cell Damage. *Front Pharmacol.* 2021 Jul 21;12:705405. doi: 10.3389/fphar.2021.705405.
54. Курышева Н.И. Селективные α2-агонисты в лечении глаукомы: фармакологические свойства, эффективность и безопасность. Вестник офтальмологии. 2019;135(2):144–150. Kurysheva NI. Selective α2-agonists in the treatment of glaucoma: pharmacology, efficacy and safety. *Annals of Ophthalmology* 2019;135(2):144–150 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2019135021144.
55. Lee JWY, Chan PP, Zhang X, Chen LJ, Jonas JB. Latest Developments in Normal-Pressure Glaucoma: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, Etiology, Causes and Mechanisms to Management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019 Nov-Dec;8(6):457–468. doi: 10.1097/01.APO.0000605096.48529.9c.
56. Esporcatte BL, Tavares IM. Normal-tension glaucoma: an update. *Arq Bras Oftalmol.* 2016 Jul-Aug;79(4):270–276. doi: 10.5935/0004-2749.20160077.
57. Tribble JR, Otmani A, Sun S, Ellis SA, Cimaglia G, Vohra R, Jöe M, Lardner E, Venkataraman AP, Dominguez-Vicent A, Kokkali E, Rho S, Jóhannesson G, Burgess RW, Fuerst PG, Brautaset R, Kolko M, Morgan JE, Crowston JG, Votruba M, Williams PA. Nicotinamide provides neuroprotection in glaucoma by protecting against mitochondrial and metabolic dysfunction. *Redox Biol.* 2021 Jul;43:101988. doi: 10.1016/j.redox.2021.101988.
58. Martucci A, Mancino R, Cesareo M, Pinazo-Duran MD, Nucci C. Combined use of coenzyme Q10 and citicoline: A new possibility for patients with glaucoma. *Front Med (Lausanne).* 2022 Dec 15;9:1020993. doi: 10.3389/fmed.2022.1020993.
59. Wong MO, Lee JW, Choy BN, Chan JC, Lai JS. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2015 Jan-Feb;60(1):36–50. doi: 10.1016/j.survophthal.2014.06.006.
60. Lee JWY, Liu CCL, Chan JCH, Lai JSM. Predictors of success in selective laser trabeculoplasty for normal tension glaucoma. *Medicine (Baltimore).* 2014 Dec;93(28):e236. doi: 10.1097/MD.0000000000000236.
61. Lee JW, Ho WL, Chan JC, Lai JS. Efficacy of selective laser trabeculoplasty for normal tension glaucoma: 1 year results. *BMC Ophthalmol.* 2015 Jan 8;15:1. doi: 10.1186/1471-2415-15-1.
62. Suominen S, Harju M, Kurvinen L, Vesti E. Deep sclerectomy in normal-tension glaucoma with and without mitomycin-c. *Acta Ophthalmol.* 2014 Nov;92(7):701–706. doi: 10.1111/aos.12305.
63. Harju M, Suominen S, Allinen P, Vesti E. Long-term results of deep sclerectomy in normal-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2018 Mar;96(2):154–160. doi: 10.1111/aos.13529.
64. Lai C, Shao SC, Chen YH, Kuo YK, Lai CC, Chuang LH. Trabeculectomy With Antimetabolite Agents for Normal Tension Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 28;9:932232. doi: 10.3389/fmed.2022.932232.

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 ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Курешева Наталья Ивановна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней; руководитель консультативно-диагностического отделения
ул. Живописная, 46, корп. 8, Москва, 123098, Российская Федерация
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

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 ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Ким Валерия Энгириевна
врач-офтальмолог
ул. Живописная, 46, корп. 8, Москва, 123098, Российская Федерация
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-8400-2817>

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 ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Плиева Хава Магамедовна
врач-офтальмолог
ул. Живописная, 46, корп. 8, Москва, 123098, Российская Федерация
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
<https://orcid.org/0009-0004-9171-1955>

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 ФГБУ «ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Ким Виталий Юрьевич
врач-офтальмолог
ул. Живописная, 46, корп. 8, Москва, 123098, Российская Федерация
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7861-5863>

ABOUT THE AUTHORS

Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan
Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency
Kuryshcheva Natalia I.
MD, Professor, head of the Ophthalmology department; head of the Consultative and diagnostic department
Zhivopisnaya str., 46, bld. 8, Moscow, 123098, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan
Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency
Kim Valeriya E.
ophthalmologist
Zhivopisnaya str., 46, bld. 8, Moscow, 123098, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8400-2817>

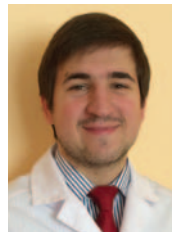
Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan
Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency
Plieva Hava M.
ophthalmologist
Zhivopisnaya str., 46, bld. 8, Moscow, 123098, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0004-9171-1955>

Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan
Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency
Kim Vitaliy Yu.
ophthalmologist
Zhivopisnaya str., 46, bld. 8, Moscow, 123098, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7861-5863>

Грибковый кератит. Часть 2. Диагностика и лечение



О.В. Шиловских



В.О. Пономарев

В.Л. Тимофеев

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):593–600

Проблема диагностики и лечения грибковых кератитов (ГК) стоит очень остро. Часто из-за медленного развития клинических проявлений и отсутствия выраженных патогномичных признаков этого заболевания характерно позднее начало введения адекватной этиотропной терапии. Зачастую это приводит к развитию крупных дефектов роговицы, требующих хирургического вмешательства. Методы диагностики разделяются на инвазивные и неинвазивные. К инвазивным методам можно отнести исследование соскоба с поверхности роговицы из места изъязвления, биоптата стромы роговицы или влаги передней камеры с помощью микроскопического, культурального метода или полимеразной цепной реакции (ПЦР). К неинвазивным методам относятся конфокальная микроскопия и оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза, которые позволяют динамически отслеживать течение патологического процесса и ответ на проводимую терапию. Перспективными методами также являются обнаружение $[1,3]\text{-}\beta\text{-D-глюканов}$ в слезе, возбудителя с помощью MALDI-TOF MS. «Золотым стандартом» лечения ГК в мире является местное применение 5 % Натамицина (одобрен FDA, однако в России недоступен). Широко применение имеют Флуконазол, Вориконазол и Амфотерицин Б, доступные в России, но их местное применение возможно только в формате off label. При наличии гипопиона или увеличении размера и глубины инфильтрата, несмотря на проводимое лечение, требуется немедленное проведение хирургического лечения для сохранения целостности глазного яблока. К такому лечению относятся сквозная кератопластика, передняя послойная кератопластика, трансплантация амниотической мембраны, наложение конъюнктивальных лоскутов, проведение кросслинкинга роговичного коллагена (с недоказанной эффективностью) и применение аргонного лазера. Перспективным методом лечения ГК может стать применение квантовых точек $\text{Ag}(10\%):\text{InP}/\text{ZnS}$ MPA в качестве монотерапии либо в составе биокоъюгата с известными противогрибковыми препаратами.

Ключевые слова: грибковый кератит, полимеразная цепная реакция, конфокальная микроскопия, натамицин, вориконазол, амфотерицин Б, квантовые точки

Для цитирования: Шиловских О.В., Пономарев В.О., Тимофеев В.Л. Грибковый кератит. Часть 2. Диагностика и лечение. *Офтальмология*. 2023;20(4):593–600. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-593-600>

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

Конфликт интересов отсутствует



Fungal Keratitis. Part 2. Diagnosis and Treatment

O.V. Shilovskikh, V.O. Ponomarev, V.L. Timofeev

Ekaterinburg Center Eye Microsurgery

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):593–600

The problem of diagnosis and treatment of fungal keratitis (FK) is very acute. Due to the slow development of clinical features and the absence of clear pathognomonic signs, this disease is characterized by a late start of the introduction of adequate etiotropic therapy. Often this leads to the development of large corneal defects requiring surgical intervention. Diagnostic methods are divided into invasive and non-invasive. Invasive methods include the study of scrapings from the surface of the cornea from the site of ulceration, biopsy of the corneal stroma or moisture of the anterior chamber using microscopic, cultural methods or polymerase chain reaction (PCR). Non-invasive techniques include confocal microscopy and optical coherence tomography of the anterior segment. They allow you to dynamically monitor the course of the pathological process and the response to ongoing therapy. Promising methods are also the detection of (1,3)- β -D-glucans in tears, the detection of the pathogen using MALDI-TOF MS. The gold standard for the treatment of FK in the world is the topical application of 5 % Natamycin (approved by the FDA, but not available in Russia). Fluconazole, Voriconazole and Amphotericin B, available in Russia, are also widely used, but their topical use is possible only in off label format. In the presence of hypopyon or an increase in the size and depth of the infiltrate, despite ongoing treatment, immediate surgical treatment is required in order to preserve the integrity of the eyeball. Such treatments include penetrating keratoplasty, anterior lamellar keratoplasty, amniotic membrane transplantation, conjunctival flaps, corneal collagen cross-linking (with unproven efficacy), and argon laser. A promising method for the treatment of FK can be the use of Ag(10 %):InP/ZnS MPA quantum dots as monotherapy or as a bioconjugate with known antifungal drugs.

Keywords: fungal keratitis, polymerase chain reaction, confocal microscopy, natamycin, voriconazole, amphotericin B, quantum dots

For citation: Shilovskikh O.V., Ponomarev V.O., Timofeev V.L. Fungal Keratitis. Part 2. Diagnosis and Treatment. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):593–600. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-593-600>

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

There is no conflict of interests

ДИАГНОСТИКА

Несмотря на характерные особенности заболевания роговицы, вызванных грибковой микрофлорой, в клинической практике может быть затруднительным отличить грибковый кератит (ГК) от бактериального кератита (БК). Еще труднее определить возбудителя грибкового процесса. В исследовании 2012 года по фотографии дифференцировать этиологию процесса (грибковой или бактериальной природы) удалось лишь в 66 % случаев [1].

Несомненно, методы лабораторной и инструментальной диагностики необходимы для установки правильного диагноза ГК.

Золотым стандартом, особенно в странах с высокой частотой встречаемости кератомикозов, является прямое микроскопическое исследование. Материалом может служить соскоб с поверхности роговицы из места изъязвления, биоптат стромы роговицы или даже влага передней камеры. Наиболее часто используются методы окрашивания по Граму, Романовскому — Гимзе, используют серебряный метенамин, калькофлуор белый, лактофенол хлопковый синий, раствор гидроксида калия. Чувствительность окрашивания по данным различных исследований варьирует от 61 до 99 % [2–4]. Недостатками микроскопического исследования могут быть наличие артефактов или отсутствие элементов гриба в исследуемом материале. Иногда за гифы или клетки грибов принимают окрашенный роговичный коллаген или кератоциты [2]. Неопытный наблюдатель может вообще не обнаружить грибковых структур в исследуемом

материале, кроме того, редко удается точно идентифицировать род и вид гриба [5].

Большей специфичностью в выявлении вида возбудителя обладает культуральное исследование. Его можно проводить на таких средах, как кровяной агар, глюкозо-неопептонный агар Сабуро, тиогликолевый агар, бульон с сердечно-мозговым экстрактом и др. По данным P. Thomas, при использовании этих сред рост грибов был выявлен в течение 2 дней у 54 %, в течение 3 дней — у 83 % и в течение 1 недели у 97 % пациентов с ГК. Так как для получения положительного результата обычно требуется не менее 48 часов, своевременное назначение адекватной этиотропной терапии зачастую невозможно [6].

В связи с этим метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) обладает выгодным преимуществом. Время, необходимое для выделения возбудителя, варьирует в пределах 4–8 часов, причем в ряде исследований отмечается его более высокая чувствительность и специфичность по сравнению с культуральным методом [7, 8]. Однако ПЦР не дает возможности отличить жизнеспособные грибы от нежизнеспособных, что ограничивает возможности его использования как маркера успешности проводимой терапии. Кроме того, имеются данные, что непатогенные микроорганизмы могут быть расценены как патогенные, а это может привести к постановке неверного диагноза [9]. При этом методика ПЦР достаточно дорогая, что ограничивает ее применение в рутинной врачебной практике.

Широкое распространение в клинической практике получают неинвазивные методы диагностики, такие

О.В. Шиловских, В.О. Пономарев, В.Л. Тимофеев

Контактная информация: Тимофеев Владимир Леонидович vltimof92@gmail.com

Грибковый кератит. Часть 2. Диагностика и лечение

как конфокальная микроскопия (КМ) и оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего отрезка глаза. КМ — метод послойной визуализации слоев роговицы, обладающий относительно высокой чувствительностью и специфичностью по отношению к возбудителям кератомикозов. В исследовании J. Hoffman и соавт. (2022) была выявлена большая чувствительность конфокальной микроскопии в отношении грибковых и акантамбных кератитов по сравнению с методом ПЦР [10]. Плесневые грибы (*Fusarium* spp., *Aspergillus* spp.) на снимках КМ представлены в виде высококонтрастных нитей (гиф) шириной от 3 до 10 мкм и длиной 200–400 мкм, однако, несмотря на особенности роста, они не имеют значительных различий между собой [11]. Дрожжевые грибы (*Candida* spp.) имеют вид высококонтрастных удлиненных частиц длиной 10–40 мкм и шириной 5–10 мкм [12]. Помимо возбудителя заболевания, с помощью КМ можно определить воспалительные клетки вокруг очага инфекции, эпителиальную и стромальную дезорганизацию [12]. Метод КМ позволяет отличать гифы от суббазальных нервов, имеющих диаметр 0,3–0,8 мкм, и стромальных нервов, для которых характерны линейная форма, толщина 0,5–5 мкм и ветвление под острым углом. Кроме того, гифы, в отличие от стромальных нервов, локализуются только в пределах очага поражения и на любой глубине стромы [13].

С помощью ОКТ можно обнаруживать как неспецифические признаки (отек, утолщение роговицы на ранних стадиях процесса, рубец и истончение на поздних стадиях [14]), так и признаки, позволяющие предположить грибковый характер поражения. Специфическими ОКТ-признаками агрессивных форм ГК являются рано возникающие единичные или множественные некротические стромальные кисты [15]. При наличии эндотелиальных бляшек ОКТ помогает визуализировать границу между ними и эндотелием роговицы. Если граница гладкая, такая картина характерна для бактериального либо герпетического кератита, если шероховатая с неровными краями — для грибкового [16].

Важное клиническое значение неинвазивных методик диагностики состоит в том, что они позволяют динамически высокоинформативно отслеживать течение патологического процесса и ответ на проводимую терапию.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ВОПРОСАХ ДИАГНОСТИКИ КЕРАТОМИКОЗОВ

Несмотря на существование эффективных методик диагностики кератомикозов, они остаются недоступны во многих клиниках мира, в первую очередь в тех странах, в которых частота встречаемости ГК находится на самом высоком уровне, что снижает эффективность проводимого лечения и ухудшает ожидаемый прогноз. В связи с этим разработка экономически доступных, быстрых и чувствительных методов диагностики — важная проблема, требующая решения.

В качестве эффективного экспресс-метода, позволяющего подтвердить грибковую этиологию поражения роговицы, можно использовать определение концентрации в слезе (1,3)- β -D-глюкана (компонент клеточной стенки грибов) при помощи теста с лизатом амебоцитов *Limulus* (ЛАЛ) [17]. ЛАЛ-тест используется в медицине как способ быстрого и качественного определения бактериальных эндотоксинов (БЭ) в лекарственных средствах. ЛАЛ — реактив, приготовленный из клеток крови мечехвоста, способный к свертыванию и гелеобразованию при воздействии на него БЭ и (1,3)- β -D-глюкана. При воздействии на него БЭ запускается фактор свертывания С, а (1,3)- β -D-глюкана — фактор свертывания G. Количественное определение различных факторов свертывания позволяет достоверно определять концентрацию воздействующих на него веществ [18]. Концентрация (1,3)- β -D-глюкана в слезе, определяемая при помощи этого теста, варьирует в диапазоне от 56 (без соскоба с роговицы) до 1000 и более пг/мл (с соскобом), в то время как при отсутствии ГК его концентрация не превышает 10 пг/мл. Однако определить видовую принадлежность грибка с помощью данного способа не представляется возможным [17].

Перспективным методом в диагностике кератитов является времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS). Это относительно новый быстрый и надежный высокопроизводительный инструмент для идентификации микроорганизмов, позволяющий определить грибковые изоляты в течение нескольких минут. Низкая стоимость расходных материалов делает способ потенциально подходящим инструментом в странах с низким и средним доходом. [19, 20].

В недавней работе А.К. Ghosh и соавт. (2022) изучалась способность современных нейронных сетей анализировать различные типы кератитов и определять грибковую либо бактериальную природу воспаления на основе изображений. Чувствительность достигала 83 %, что дает оптимистичные прогнозы в вопросах использования этой методики как экспресс-метода определения этиологии инфекционного кератита [21].

ТЕРАПИЯ

Эффективность терапии ГК очень вариабельна и зависит от многих факторов. Недоступность эффективных и быстрых диагностических методик в одних регионах, низкая настороженность врачей по отношению к ГК в других либо сочетание этих факторов зачастую становятся причинами позднего начала проведения этиотропного лечения [22].

Несмотря на то что применение местных антибиотиков (АБ) достаточно эффективно в качестве средства профилактики развития ГК при небольших травмах роговицы [23], продолжительная терапия кератомикоза с помощью АБ не дает нужного эффекта и приводит к ухудшению клинической картины.

Основные противогрибковые препараты, используемые для лечения ГК, относятся к следующим классам препаратов: полиены, азолы, пиримидины и эхинокандины [24]. Применять препараты можно как местно в виде капель либо субконъюнктивальных или стромальных инъекций, так и системно — перорально или путем внутривенного введения [25]. Однако в Российской Федерации любое местное применение противогрибковых препаратов для лечения ГК возможно только в формате off label.

В настоящее время в мире золотым стандартом лечения ГК, особенно вызванного плесневыми грибами, является местное применение 5 % Натамицина, относящегося к классу полиенов. Натамицин был одобрен FDA для местной терапии кератомикозов в 1960 годах, однако в России он недоступен. Чувствительность к нему имеют грибы родов *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., *Acremonium* spp., и, в меньшей степени, *Candida* spp. [24]. В качестве монотерапии препарат эффективен только в 45 % случаев [26]. За счет своего строения препарат характеризуется низкой проникаемостью в глубокие слои стромы и переднюю камеру глаза, поэтому более эффективен в лечении поверхностных кератомикозов [27]. Рекомендуются инстилляции каждые 1–2 часа с уменьшением частоты в течение 4–6 недель [28]. Для лечения глубоких ГК препарат может быть введен интрастромально, что значительно повышает его эффективность [29]. Субконъюнктивальное введение натамицина не рекомендуется из-за возможного развития склерита и некроза конъюнктивы [30].

Другой полиен, Амфотерицин Б, обладая более широким спектром антимикотической активности [31, 32], менее эффективен, чем Натамицин, в отношении кератитов, вызванных *Fusarium* spp. и *Aspergillus* spp., но более эффективен в отношении *Candida* spp. [33]. Действие Амфотерицина Б обусловлено связыванием эргостерола и, вследствие этого, лизисом клеточной стенки. Рекомендуются инстилляции 0,05–0,25 % препарата каждые 30 мин. в течение первых 24 часов, далее — каждый час в течение следующих 24 часов с постепенным уменьшением кратности в зависимости от терапевтического ответа [28]. Амфотерицин Б достаточно токсичен и при местном использовании может стать причиной появления точечных эрозий эпителия и депигментации радужки [24]. При системном применении проникновение препарата в ткани глаза является низким [32]. Однако Амфотерицин Б — один из немногих антимикотиков, доступных в России, хотя и в качестве лиофилизата, который путем смешивания его с 5 % раствором глюкозы можно использовать для местного применения в качестве капель (off label) [34].

Еще один полиен — Нистатин в настоящее время используется редко, так как обладает низкой проникающей способностью и слабой чувствительностью к нему большинства грибов, а также токсичностью при местном применении [32]. Однако недавно проведенный в России анализ клинических случаев показал

чувствительность к Нистатину и его эффективность в отношении патогенных грибов *Fusarium* spp., *Candida* spp. и *Penicillium* spp. [22].

Другие препараты, эффективные в отношении ГК и доступные в России, относятся к классу азолов (флуконазол, вориконазол, итраконазол, кетоконазол, клотримазол). В отличие от Амфотерицина Б, азолы обладают высокой проникаемостью в ткани глаза, поэтому системное применение этих препаратов широко используется в офтальмологии [33]. Азолы, благодаря хорошей проникаемости, эффективны в отношении глубоких кератитов как при системном, так и при местном применении. Флуконазол при пероральном приеме (200 мг/сутки) определяется в высоких концентрациях в передней камере и строме роговицы, поэтому его целесообразно применять при лечении глубокого ГК в течение не менее 12 недель [35]. Вориконазол обладает большим спектром активности в отношении как плесневых, так и дрожжевых грибов. Антимикотическое действие Вориконазола обусловлено ингибированием образования эргостерола, одного из компонентов клеточной стенки грибов, путем воздействия на процесс деметилирования фермента 14 α -ланостерола. Недостатком этого лекарственного средства является наличие у грибов нескольких механизмов резистентности к препарату (активация систем выведения из клетки, точечная мутация гена-мишени), что особенно характерно для *Candida* spp., но также и других видов. При системном применении Вориконазол обладает меньшей активностью, чем флуконазол [35]. Местное применение 1 % раствора Вориконазола по ряду исследований показывает не меньшую эффективность в отношении лечения кератитов, чем 5 % Натамицин, причем как при инстилляциях, так и при интрастромальном введении [29, 36]. Однако в другом исследовании в группе, получавшей терапию Вориконазолом, значительно выше было число перфораций роговицы, а средняя итоговая острота зрения по итогу оказалась значительно ниже [37]. В России 1 % раствор Вориконазола получают путем добавления 20 мл дистиллированной воды к 200 мг Вориконазола в коммерчески доступной форме лиофилизата для приготовления раствора для инфузий (off label) [34].

Препаратом из другой группы, тем не менее обладающим антимикотической активностью, является хлоргексидина биглюконат, который вызывает смещение осмотического равновесия, нарушая целостность клетки и, как следствие, ее гибель. По данным некоторых авторов, общая чувствительность грибковой инфекции к хлоргексидину выявляется в 41 % случаев [24]. Недавнее исследование из Непала, однако, показало меньшую эффективность 0,2 % раствора хлоргексидина в сравнении с 5 % Натамицином [38]. Тем не менее хлоргексидин смело можно рассматривать в качестве компонента комбинированной терапии при кератитах грибковой этиологии. Комбинированная терапия ГК, несомненно, эффективнее монотерапии, поскольку

может охватить больший спектр возбудителей и создать большую концентрацию антимикотических препаратов в тканях глаза.

Однако, несмотря на своевременное начало лечения, подбор наиболее эффективных имеющихся препаратов в нужной концентрации и высокий комплаенс пациента, грибковая инфекция роговицы может прогрессировать до перфорации и потери глаза в 25 % случаев [37, 39].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В связи с вышеизложенным высокую значимость приобретают хирургические методы лечения ГК.

Сквозная кератопластика (СК) является важным этапом в лечении значительной доли пациентов с ГК. Преимущественно это пациенты с перфорацией либо угрозой перфорации роговицы, а также отсутствием улучшения состояния, несмотря на применение максимальной медикаментозной терапии [40]. Целью операции является сохранение целостности глазного яблока при одновременном снижении инфекционной нагрузки. В исследовании MUTT-II (2016) факторами риска, угрожающими перфорацией роговицы и требующими проведения СК, были наличие гипопиона, увеличение размера и глубины инфильтрата, несмотря на проводимое лечение [39]. Есть мнение, что следует приложить все усилия, чтобы продлить медикаментозную терапию на максимально возможный срок, чтобы сделать инфицирующий грибок нежизнеспособным еще до операции и тем самым снизить риск послеоперационного рецидива инфекции в трансплантате [2]. Однако наличие перфорации, гипопиона, поражения лимба повышают риск рецидива, поэтому ряд авторов считают, что хирургическое лечение следует рассматривать уже на ранних стадиях заболевания [40]. К сожалению, выживаемость трансплантата у пациентов с ГК часто бывает невысокой из-за активности инфекционного процесса, что увеличивает вероятность отторжения трансплантата, повторного инфицирования и вторичной глаукомы [40]. О рецидивах внутри трансплантата сообщалось в 0–47 % случаев, о вторичной глаукоме — в 2–64 % случаев [41]. Успех СК можно рассматривать с точки зрения анатомической целостности, прозрачности трансплантата и улучшения зрения. По данным некоторых исследований, в результате операции анатомическая целостность находится в пределах 64–97 %, прозрачность трансплантата — 26–94 %, а улучшение зрения — в 6–88 % случаев [41]. СК зачастую играет решающую роль в лечении ГК. Однако доступность донорского материала, а также техническая возможность проведения такой операции во многих странах мира и во многих регионах России остаются в наше время очень невысокими.

Передняя послойная кератопластика (ППК) является альтернативой СК в качестве хирургического вмешательства для лечения грибковой инфекции [42]. В отличие от СК, которая чаще всего выполняется при перфорации роговицы или при ее угрозе, ППК обычно проводится

для хирургической резекции инфицированной ткани, не распространяющейся в переднюю камеру. ППК имеет преимущество перед СК в том, что донорский материал роговицы может быть сохранен в глицерине или дегидратированном состоянии [43] на более долгий срок, что увеличивает количество донорского материала и, следовательно, доступность. Есть несколько опубликованных серий случаев использования бесклеточной донорской свиной роговицы с низкой частотой рецидивов и хорошим восстановлением зрительных функций [44]. Минусом ППК является то, что это технически более сложная процедура, чем СК.

Амниотическая мембрана (АМ) представляет собой самый внутренний слой плаценты, состоящий из одного слоя эпителия, толстой базальной мембраны и аваскулярного стромального матрикса. АМ обладает, в том числе, противовоспалительными и антимикробными свойствами, а также способствует заживлению ран. В отличие от ткани роговицы донорская ткань АМ легко хранится и не подвержена отторжению. При лечении микробного кератита трансплантат АМ обычно используется в качестве терапии второй линии для ускорения заживления роговицы в случаях стойкого дефекта эпителия. Имеются данные о преимуществах ранней трансплантации АМ с точки зрения более быстрого заживления роговицы и улучшения зрения при ГК [45].

Наложение конъюнктивальных лоскутов также часто используется при резистентном ГК, поскольку это относительно простая, недорогая процедура, не требующая использования донорской ткани, и является защитой от небольших перфораций. Считается, что заживлению при этом способствует размещение лоскута с сосудами над язвой [46].

С начала 2000-х годов определенное распространение в плане лечения инфекционных кератитов как за рубежом, так и в России получила методика кроссликинга роговичного коллагена. Ряд авторов отмечали положительную динамику, купирование воспаления, снижение процента перфораций роговицы относительно стандартной фармакотерапии [47–50]. Однако в недавних крупных проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях не были обнаружены преимущества использования кроссликинга в сочетании с терапией Натамицином или Амфотерицином Б и монотерапии этими препаратами [51].

Интерес представляет использование аргоновых лазеров для дополнительного лечения рефрактерного ГК, не отвечающего на местную и системную терапию. Предполагается, что аргонный лазер усиливает проникновение противогрибковых препаратов, а также может оказывать фунгицидное действие в результате термического воздействия на инфицированную ткань [52]. В рандомизированных контролируемых исследованиях, изучающих вспомогательное воздействие аргонного лазера в сочетании с интрастромальным введением вориконазола и с трансплантацией АМ, было выявлено

значительно более быстрое заживление при использовании аргонного лазера, но с одинаковыми результатами по зрению [53, 54].

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ВОПРОСАХ ТЕРАПИИ КЕРАТОМИКОЗОВ

Основной проблемой в терапии кератомикозов является относительная неэффективность современных лекарственных препаратов и их недоступность во многих странах мира, включая Россию. Грибы, обладая факторами множественной лекарственной устойчивости, часто не отвечают на проводимое лечение. Невозможность полностью побороть инфекционный процесс приводит к тому, что и хирургическое лечение ГК не дает результатов, вследствие этого теряется надежда на сохранение зрительных функций, а зачастую и глаза как органа.

Возможным решением может стать терапия воспалительных заболеваний с использованием квантовых точек. Квантовые точки представляют собой полупроводниковые нанокристаллы размером несколько нанометров (нм) с контролируемыми оптическими и электронными свойствами за счет изменения их размера, морфологии и покрытия. Диаметр ядра, количество оболочек (одна, две, три) на поверхности квантовой точки, характер пассивации (покрытие на границе раздела ядра и оболочки для устранения электронных ловушек, как правило, за счет материала с большей шириной энергии запрещенной зоны), функционализация (специфическое покрытие для связывания с биологически активными молекулами, белками, пептидами, нуклеиновыми кислотами — так называемое биоконъюгирование) позволяют использовать квантовые точки в различных областях науки и техники. Под действием света видимой области спектра КТ способны к участию

в реакциях окисления-восстановления и моделируемому образованию активных форм кислорода (АФК) путем изменения электронных взаимодействий с атомами окружения. За счет этих процессов возможно нарушение в работе всей электронно-транспортной цепи инфекционного агента с увеличением его чувствительности по отношению к активному веществу. Более того, сверхмалые размеры КТ позволяют им с легкостью проникать в структуры объекта [55–57]. В недавнем исследовании В.О. Пономарева и соавт. (2022) синтезированные КТ Ag(10 %):InP/ZnS MPA показали высокую антиинфекционную активность в отношении резистентной дрожжевой микробиоты *Candida spp.* в лабораторных условиях, вследствие этого авторы после ограниченных клинических испытаний в различных вариациях все-таки пришли к выводу, что необходимо рассматривать КТ Ag(10 %):InP/ZnS MPA как одну из альтернатив для лечения резистентных офтальмомикозов, в частности кератомикозов [58].

В 2023 году получен патент на изобретение RU 2790703 «Лекарственное средство для лечения резистентного ГК и способ его применения». Лекарственное средство на основе КТ Ag(10 %):InP/ZnS MPA в качестве монотерапии и в качестве биоконъюгатов с препаратами Амфотерицин Б 0,25 % и Вориконазол 1 % показало значительно более высокую эффективность в отношении ГК, вызванных у кроликов грибковой флорой (*Candida spp.* и *Fusarium spp.*) по сравнению с монотерапией стандартными противогрибковыми препаратами [59].

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Шиловских О.В. — научное редактирование текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;
Пономарев В.О. — научное редактирование текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;
Тимофеев В.Л. — написание, научное редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dalmon C, Porco TC, Lietman TM, Prajna NV, Prajna L, Das MR, Kumar JA, Mascarenhas J, Margolis TP, Whitcher JP, Jeng BH, Keenan JD, Chan ME, McLeod SD, Acharya NR. The clinical differentiation of bacterial and fungal keratitis: a photographic survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Apr 2;53(4):1787–1791. doi: 10.1167/iov.11-8478.
- Thomas PA, Kiamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Mar;19(3):210–220. doi: 10.1111/1469-0691.12126.
- Sharma S, Kunimoto DY, Gopinathan U, Athmanathan S, Garg P, Rao GN. Evaluation of corneal scraping smear examination methods in the diagnosis of bacterial and fungal keratitis: a survey of eight years of laboratory experience. *Cornea.* 2002 Oct;21(7):643–647. doi: 10.1097/00003226-200210000-00002.
- Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Meenakshi R, Mittal S, Shivakumar C, Srinivasan M. Microbiological diagnosis of infective keratitis: comparative evaluation of direct microscopy and culture results. *Br J Ophthalmol.* 2006 Oct;90(10):1271–1276. doi: 10.1136/bjo.2006.096230.
- Alfonso EC. Genotypic identification of *Fusarium* species from ocular sources: comparison to morphologic classification and antifungal sensitivity testing (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008;106:227–239.
- Thomas PA. Current perspectives on ophthalmic mycoses. *Clin Microbiol Rev.* 2003 Oct;16(4):730–797. doi: 10.1128/CMR.16.4.730-797.2003.
- Ferrer C, Alió JL. Evaluation of molecular diagnosis in fungal keratitis. Ten years of experience. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2011 Feb 23;1(1):15–22. doi: 10.1007/s12348-011-0019-9.
- Vengayil S, Panda A, Satpathy G, Nayak N, Ghose S, Patanaik D, Khokhar S. Polymerase chain reaction-guided diagnosis of mycotic keratitis: a prospective evaluation of its efficacy and limitations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jan;50(1):152–156. doi: 10.1167/iov.07-1283.
- Kim E, Chidambaram JD, Srinivasan M, Lalitha P, Wee D, Lietman TM, Whitcher JP, Van Gelder RN. Prospective comparison of microbial culture and polymerase chain reaction in the diagnosis of corneal ulcer. *Am J Ophthalmol.* 2008 Nov;146(5):714–723, 723.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2008.06.009.
- Hoffman JJ, Dart JKG, De SK, Carnt N, Cleary G, Hau S. Comparison of culture, confocal microscopy and PCR in routine hospital use for microbial keratitis diagnosis. *Eye (Lond).* 2022 Nov;36(11):2172–2178. doi: 10.1038/s41433-021-01812-7.
- Chidambaram JD, Prajna NV, Larke N, Macleod D, Srikanth P, Lanjewar S, Shah M, Lalitha P, Elakkiya S, Burton MJ. In vivo confocal microscopy appearance of *Fusarium* and *Aspergillus* species in fungal keratitis. *Br J Ophthalmol.* 2017 Aug;101(8):1119–1123. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309656.
- Brasnu E, Bourcier T, Dupas B, Degorge S, Rodallec T, Laroche L, Borderie V, Baudouin C. In vivo confocal microscopy in fungal keratitis. *Br J Ophthalmol.* 2007 May;91(5):588–591. doi: 10.1136/bjo.2006.107243.
- Скрябина Е.В., Астахов Ю.С., Коненкова Я.С., Касымов Ф.О., Зумбулдизе Н.Г., Варганова Т.С., Петухов В.П., Пиргунова А.А., Масян Я., Клишко Н.Н., Богомолова Т.С., Десятки Е.А. Диагностика и лечение грибкового кератита. Часть I. Офтальмологические ведомости. 2018;11(3):63–73. doi: 10.17816/OV11363-73.
- Скрябина Е.В., Астахов Ю.С., Коненкова Я.С., Касымов Ф.О., Зумбулдизе Н.Г., Варганова Т.С., Петухов В.П., Пиргунова А.А., Масян Я., Клишко Н.Н., Богомолова Т.С., Десятки Е.А. Диагностика и лечение грибкового кератита. Часть II. Офтальмологические ведомости. 2018;11(3):63–73 (In Russ.). doi: 10.17816/OV11363-73.
- Hixson A, Blanc S, Sowka J. Monitoring keratitis resolution with optical coherence tomography. *Optom Vis Sci.* 2014 Apr;91(4 Suppl 1):S40–45. doi: 10.1097/OPX.0000000000000189.
- Soliman W, Fathalla AM, El-Sebaity DM, Al-Hussaini AK. Spectral domain anterior segment optical coherence tomography in microbial keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Feb;251(2):549–553. doi: 10.1007/s00417-012-2086-5.

16. Takezawa Y, Suzuki T, Shiraishi A. Observation of Retrocorneal Plaques in Patients With Infectious Keratitis Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Cornea*. 2017 Oct;36(10):1237–1242. doi: 10.1097/ICO.0000000000001286.
17. Kaji Y, Hiraoka T, Oshika T. Increased level of (1,3)-beta-D-glucan in tear fluid of mycotic keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Jul;247(7):989–992. doi: 10.1007/s00417-008-1032-z.
18. Iwanaga S. Biochemical principle of Limulus test for detecting bacterial endotoxins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2007 May;83(4):110–119. doi: 10.12183/pjab.83.110.
19. Atalay A, Koc AN, Suel A, Sav H, Demir G, Elmali F, Cakir N, Seyedmousavi S. Conventional Morphology Versus PCR Sequencing, rep-PCR, and MALDI-TOF-MS for Identification of Clinical Aspergillus Isolates Collected Over a 2-Year Period in a University Hospital at Kayseri, Turkey. *J Clin Lab Anal*. 2016 Sep;30(5):745–750. doi: 10.1002/jcla.21932.
20. Шиловских О.В., Пономарев В.О., Казакин В.Н., Куликов А.Н., Демченко Н.С., Ткаченко К.А., Бейкин Я.Б., Розанова С.М., Кырф М.В. Современные технологии микробиологических исследований в офтальмологии. Офтальмохирургия. 2023;1:97–102. doi: 10.25276/0235-4160-2023-1-97-102. Shilovskikh OV, Ponomarev VO, Kazakin VN, Kulikov AN, Demchenko NS, Tkachenko KA, Beikin YaB, Rozanova SM, Kyrf MV. Modern technologies of microbiological research in ophthalmology. Part 1. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2023;1:97–102 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2023-1-97-102.
21. Ghosh AK, Thammasudjarit R, Jongkhajornpong P, Attia J, Thakkestian A. Deep Learning for Discrimination Between Fungal Keratitis and Bacterial Keratitis: Deep-Keratitis. *Cornea*. 2022 May 1;41(5):616–622. doi: 10.1097/ICO.0000000000002830.
22. Самойлов А.Н., Давлетшина Н.И. Анализ этиологии и антимикробной чувствительности возбудителей грибковых кератитов в серии клинических случаев. Офтальмохирургия. 2020;1:71–76. Samoylov AN., Davletshina NI. Analysis of etiology and antimicrobial sensitivity of fungal keratitis pathogens in a series of clinical cases. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2020;1:71–76 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2020-1-71-76.
23. Srinivasan M, Upadhyay MP, Priyadarsini B, Mahalakshmi R, Whitcher JP. Corneal ulceration in south-east Asia III: prevention of fungal keratitis at the village level in south India using topical antibiotics. *Br J Ophthalmol*. 2006 Dec;90(12):1472–1475. doi: 10.1136/bjo.2006.103028.
24. Обрубов А.С., Бельская К.И. Фармакотерапия грибковых кератитов (обзор литературы) Офтальмохирургия. 2018;1:98–102. doi: 10.25276/0235-4160-2018-1-98-102. Obrubov AS, Belskaia KI. Pharmacotherapy of Fungal Keratitis. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2018;1:98–102 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2018-1-98-102.
25. Ong HS, Fung SSM, Macleod D, Dart JKG, Tuft SJ, Burton MJ. Altered Patterns of Fungal Keratitis at a London Ophthalmic Referral Hospital: An Eight-Year Retrospective Observational Study. *Am J Ophthalmol*. 2016 Aug;168:227–236. doi: 10.1016/j.ajo.2016.05.021.
26. Arora R, Gupta D, Goyal J, Kaur R. Voriconazole versus natamycin as primary treatment in fungal corneal ulcers. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Jul;39(5):434–440. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02473.x.
27. Kaur IP, Rana C, Singh H. Development of effective ocular preparations of anti-fungal agents. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008 Oct;24(5):481–493. doi: 10.1089/jop.2008.0031.
28. Давлетшина Н.И., Самойлов А.Н. Эпидемиология и методы лечения грибковых кератитов. Вестник офтальмологии. 2020;136(4):138–145. doi: 10.17116/oftalma2020136041138. Davletshina NI, Samoylov AN. Epidemiology and treatment of fungal keratitis. *Annals of Ophthalmology* 2020;136(4):138–145 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2020136041138.
29. Saluja G, Sharma N, Agarwal R, Sharma HP, Singhal D, Kumar Maharana P, Sinha R, Agarwal T, Velpandian T, Titiyal JS, Satpathy G. Comparison of Safety and Efficacy of Intrastromal Injections of Voriconazole, Amphotericin B and Natamycin in Cases of Recalcitrant Fungal Keratitis: A Randomized Controlled Trial. *Clin Ophthalmol*. 2021 Jun 14;15:2437–2446. doi: 10.2147/OPTH.S301878.
30. O'Day DM. Selection of appropriate antifungal therapy. *Cornea*. 1987;6(4):238–245. doi: 10.1097/00003226-198706040-00002.
31. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*. 2013 Jun;73(9):919–934. doi: 10.1007/s40265-013-0069-4.
32. Muller GG, Kara-Jose N, Castro RS. Antifungals in eye infections: drugs and routes of administration. *Rev Bras Oftalmol*. 2013;72(2):132–141. doi: 10.1590/S0034-72802013000200014.
33. Manzouri B, Vafidis GC, Wyse RK. Pharmacotherapy of fungal eye infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Nov;2(11):1849–1857. doi: 10.1517/14656566.2.11.1849.
34. Bhadange Y, Shah B, Takkar B, Sinha R. Review of Doses of Important Drugs in Ophthalmology. *The Official Scientific Journal of Delhi Ophthalmological Society*. 2011;21:23–27.
35. Ross M, Palomino AMF, Deschênes J. Fungal Keratitis Treatment & Management. 19.07.2019. Update 06.04.2023. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1194167-treatment>
36. Parchand S, Gupta A, Ram J, Gupta N, Chakrabarty A. Voriconazole for fungal corneal ulcers. *Ophthalmology*. 2012 May;119(5):1083. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.11.034.
37. Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, Rajaraman R, Prajna L, Srinivasan M, Raghavan A, Oldenburg CE, Ray KJ, Zegans ME, McLeod SD, Porco TC, Acharya NR, Lietman TM; Mycotic Ulcer Treatment Trial Group. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Apr;131(4):422–429. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.1497.
38. Hoffman JJ, Yadav R, Sanyam SD, Chaudhary P, Roshan A, Singh SK, Singh SK, Mishra SK, Arunga S, Hu VH, Macleod D, Leck A, Burton MJ. Topical Chlorhexidine 0.2 % versus Topical Natamycin 5 % for the Treatment of Fungal Keratitis in Nepal: A Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Ophthalmology*. 2022 May;129(5):530–541. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.12.004.
39. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, Patel S, Srinivasan M, Das M, Ray KJ, O'Brien KM, Oldenburg CE, McLeod SD, Zegans ME, Porco TC, Acharya NR, Lietman TM, Rose-Nussbaumer J; Mycotic Ulcer Treatment Trial II Group. Effect of Oral Voriconazole on Fungal Keratitis in the Mycotic Ulcer Treatment Trial II (MUTT II): A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Dec 1;134(12):1365–1372. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.4096.
40. Mundra J, Dhakal R, Mohamed A, Jha G, Joseph J, Chaurasia S, Murthy S. Outcomes of therapeutic penetrating keratoplasty in 198 eyes with fungal keratitis. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Oct;67(10):1599–1605. doi: 10.4103/ijo.IJO_1952_18.
41. Hoffman JJ, Arunga S, Mohamed Ahmed AHA, Hu VH, Burton MJ. Management of Filamentous Fungal Keratitis: A Pragmatic Approach. *J Fungi (Basel)*. 2022 Oct 11;8(10):1067. doi: 10.3390/jof8101067.
42. Chen X, Li X, Zhang X, Guo X, Qi X, Li S, Shi W, Gao H. Comparison of complications and visual outcomes between big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for fungal keratitis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Aug;49(6):550–559. doi: 10.1111/ceo.13951.
43. Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty: surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane. *Cornea*. 2002 May;21(4):374–383. doi: 10.1097/00003226-200205000-00009.
44. Zheng Q, Zhang Y, Ren Y, Zhao Z, Hua S, Li J, Wang H, Ye C, Kim AD, Wang L, Chen W. Deep anterior lamellar keratoplasty with cross-linked acellular porcine corneal stroma to manage fungal keratitis. *Xenotransplantation*. 2021 Mar;28(2):e12655. doi: 10.1111/xen.12655.
45. Ting DSJ, Henein C, Said DG, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for infectious keratitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Jun 21;11(1):13007. doi: 10.1038/s41598-021-92366-x.
46. Sharma A, Mohan K, Sharma R, Nirankari VS. Repositioning of pedicle conjunctival flap performed for refractory corneal ulcer. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014 Jan-Mar;21(1):89–91. doi: 10.4103/0974-9233.124118.
47. Guliás-Cañizo R, Benatti A, De Wit-Carter G, Hernández-Quintela E, Sánchez-Huerta V. Photoactivated Chromophore for Keratitis-Corneal Collagen Cross-Linking (PACK-CXL) Improves Outcomes of Treatment-Resistant Infectious Keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2020 Dec 21;14:4451–4457. doi: 10.2147/OPTH.S284306.
48. Panda A, Krishna SN, Kumar S. Photo-activated riboflavin therapy of refractory corneal ulcers. *Cornea*. 2012 Oct;31(10):1210–1213. doi: 10.1097/ICO.0b013e31823f8f48.
49. Ченцова Е.В., Вериге Е.Н., Хазамова А.И. Дифференцированный подход к комплексному лечению язв роговицы. Офтальмология. 2018;15(3):256–263. Chentsova EV, Verigo EN, Hazamova AI. A Differentiated Approach to the Complex Treatment of Cornea Ulcers. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(3):256–263 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2018-3-256-263.
50. Каспарова Е.А., Федоров А.А., Бяо Ян. Клинические результаты модифицированного кроссликинга в лечении гнойных кератитов и язв роговицы. Вестник офтальмологии. 2020;136(3):64–73. doi: 10.17116/oftalma202013603164. Kasparova EA, Fedorov AA, Biao Yang. Clinical results of modified crosslinking in the treatment of purulent keratitis and corneal ulcers. *Annals of Ophthalmology* 2020;136(3):64–73 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202013603164.
51. Prajna NV, Radhakrishnan N, Lalitha P, Austin A, Ray KJ, Keenan JD, Porco TC, Lietman TM, Rose-Nussbaumer J. Cross-Linking-Assisted Infection Reduction: A Randomized Clinical Trial Evaluating the Effect of Adjuvant Cross-Linking on Outcomes in Fungal Keratitis. *Ophthalmology*. 2020 Feb;127(2):159–166. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.08.029.
52. Pellegrino F, Carrasco MA. Argon laser phototherapy in the treatment of refractory fungal keratitis. *Cornea*. 2013 Jan;32(1):95–97. doi: 10.1097/ICO.0b013e318256140e.
53. Khater MM, El-Shorbagy MS, Selima AA. Argon laser photocoagulation versus intrastromal voriconazole injection in treatment of mycotic keratitis. *Int J Ophthalmol*. 2016 Feb 18;9(2):225–229. doi: 10.18240/ijo.2016.02.07.
54. Khater MM. Amniotic Membrane Graft with Argon Laser Photocoagulation Versus Amniotic Membrane Graft with Tissue Debridement for Treatment of Mycotic Keratitis. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(3):348–352. doi: 10.3109/08820538.2015.1090613.
55. Пономарев В.О., Казакин В.Н., Лизунов А.В., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Дежуров С.В. Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование (1-й этап). Офтальмология. 2021;18(3):476–487. Ponomarev VO, Kazaykin VN, Lizunov AV, Vokhmintsev AS, Vainshtein IA, Dezhurov SV. Evaluation of the Ophthalmotoxic Effect of Quantum Dots and Bioconjugates Based on Them in Terms of the Prospects for the Treatment of Resistant Endophthalmitis. *Experimental Research (Stage 1)*. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3):476–487 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2021-3-476-487.
56. Пономарев В.О., Казакин 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.
- Ponomarev VO, Kazaykin VN, Lizunov AV, Vokhmintsev AS, Vainshtein IA, Dezhurov SV. 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 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2021-4-876-884.
57. Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Лизунов А.В., Розанова С.М., Кырф М.В., Ткаченко К.А. Лабораторный анализ антиинфекционной активности квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в отношении потенциальной глазной синегнойной инфекции. Экспериментальное исследование (часть 4). Офтальмология. 2022;19(2):429–433.
- Ponomarev VO, Kazaykin VN, Lizunov AV, Rozanova SM, Kirf MV, Tkachenko KA. Laboratory Analysis of the Anti-Infectious Activity of Quantum Dots and Bioconjugates Based on Them against a Potential Eye Pseudomonas Aeruginosa Infection. Experimental Research (Part 4). Ophthalmology in Russia. 2022;19(2):429–433 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2022-2-429-433.
58. Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Дежуров С.В., Розанова С.М., Кырф М.В., Тимофеев В.Л. Перспективы применения наночастиц Ag(10 %):InP/ZnS MPA в лечении дрожжевых кератомикозов. Офтальмохирургия. 2022;4:66–73.
- Ponomarev VO, Kazaykin VN, Dezhurov SV, Rozanova SM, Kyrf MV, Timofeev VL. Perspectives of Ag(10 %):InP/ZnS MPA nanoparticles application in the treatment of yeast keratomycosis. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2022;3:66–73 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-66-73.
59. Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Тимофеев В.Л., Ткаченко К.А. Екатеринбургский центр МНТК Микрохирургия глаза. Лекарственное средство для лечения резистентного грибкового кератита и способ его применения. Патент RU 2790703, 28.02.2023.
- Ponomarev VO, Kazaykin VN, Timofeev VL, Tkachenko KA. Ekaterinburg Center IRTC Eye microsurgery. A drug for the treatment of resistant fungal keratitis and a method for its use. Patent RU 2790703, 28.02.2023 (In Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза”»
 Шиловских Олег Владимирович
 кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, главный внештатный офтальмолог Свердловской области, генеральный директор
 ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4931-8266>

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза”»
 Пономарев Вячеслав Олегович
 кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, заместитель генерального директора по научно-клинической работе
 ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза”»
 Тимофеев Владимир Леонидович
 врач-офтальмохирург
 ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-7372-3870>

ABOUT THE AUTHORS

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
 Shilovskikh Oleg V.
 PhD, ophthalmic surgeon, chief freelance ophthalmologist of the Sverdlovsk region, general director
 Akademika Bardina str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4931-8266>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
 Ponomarev Vyacheslav O.
 PhD, ophthalmic surgeon, deputy general director for scientific and clinical work
 Akademika Bardina str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
 Timofeev Vladimir L.
 ophthalmic surgeon
 Akademika Bardina str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-7372-3870>

К вопросу о трансплантации лимбальных эпителиальных стволовых клеток при одностороннем синдроме лимбальной недостаточности. Обзор литературы

Б.Э. Малюгин¹С.А. Борзенок^{1,2}О.Н. Нефедова¹М.Ю. Герасимов¹

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):601–609

В данном обзоре представлены известные хирургические техники, направленные на лечение одностороннего синдрома лимбальной недостаточности. Среди множества имеющихся методик особенно следует выделить так называемую «простую лимбальную эпителиальную трансплантацию», которая зарекомендовала себя как эффективный, безопасный и общедоступный метод лечения одностороннего синдрома лимбальной недостаточности (СЛН). Следует констатировать, что риски рецидива СЛН остаются значительными, а механизмы приживления трансплантированных лимбальных эпителиальных стволовых клеток на глазу реципиента до конца не изучены. В обзоре также рассмотрены варианты новых перспективных подходов к возможному решению существующих проблем в трансплантации лимбальных эпителиальных стволовых клеток.

Ключевые слова: лимбальные эпителиальные стволовые клетки, лимбальные мезенхимальные стволовые клетки, синдром лимбальной недостаточности, простая лимбальная эпителиальная трансплантация, фемтосекундный лазер

Для цитирования: Малюгин Б.Э., Борзенок С.А., Нефедова О.Н., Герасимов М.Ю. К вопросу о трансплантации лимбальных эпителиальных стволовых клеток при одностороннем синдроме лимбальной недостаточности. *Офтальмология*. 2023;20(4):601–609. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-601-609>

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

Конфликт интересов отсутствует



Limbal Epithelial Stem Cells Transplantation in Cases with Unilateral Limbal Stem Cell Deficiency Syndrome

B.E. Malyugin¹, S.A. Borzenok^{1,2}, O.N. Nefedova¹, M.Yu. Gerasimov¹

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

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):601–609

This review presents well-known surgical techniques aimed at the treatment of unilateral limbal insufficiency syndrome. Among the many available techniques, one should especially highlight the so-called "simple limbal epithelial transplantation", which has proven to be an effective, safe and generally available method of treating unilateral limbal insufficiency syndrome (SLN). It should be noted that the risks of recurrence of SLN remain significant, and the mechanisms of engraftment of transplanted limbal epithelial stem cells on the recipient's eye are not fully understood. The review also considers options for new promising approaches to the possible solution of existing problems in the transplantation of limbal epithelial stem cells.

Keywords: limbal epithelial stem cells, limbal mesenchymal stem cells, limbal stem cell deficiency, simple limbal epithelial transplantation, femtosecond laser

For citation: Malyugin B.E., Borzenok S.A., Nefedova O.N., Gerasimov M.Yu. Limbal Epithelial Stem Cells Transplantation in Cases with Unilateral Limbal Stem Cell Deficiency Syndrome. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):601–609. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-601-609>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В ряде ведущих клиник нашей страны и за рубежом накоплен богатый опыт лечения одностороннего синдрома лимбальной недостаточности (СЛН), позволяющий в значительной мере решить проблему лечения пациентов с «безнадёжным» бельмом, при котором не показана оптическая трансплантация роговицы. Восстановление эпителиального покрова методом трансплантации лимбальных эпителиальных стволовых клеток (ЛЭСК) является самостоятельной операцией, но может быть и подготовительным этапом для последующей послойной или сквозной кератопластики. Существует целый ряд факторов, препятствующих успешному исходу данной операции. Этот факт вынуждает продолжать поиск возможных путей решения существующих проблем, а именно более детально изучать процессы, влияющие на приживание трансплантированных ЛЭСК, разрабатывать модификации существующих техник и внедрять новые методики, направленные на восстановление эпителиального покрова роговицы.

СИНДРОМ ЛИМБАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Базовая функция ЛЭСК заключается в поддержании целостности эпителия роговицы и обеспечении его перманентной регенерации. Обновление роговичного эпителия происходит за счет миграции ЛЭСК из их тканевой ниши, локализуемой в криптах Вогта, расположенных в лимбе роговицы [1, 2]. Находясь на поверхности базальной мембраны в тесном контакте, ЛЭСК взаимодействуют с меланоцитами и мультипотентными стволовыми клетками, мигрируя и трансформируясь в транзиторные амплифицирующие клетки, которые

затем созревают в окончательно дифференцированные эпителиальные клетки [3]. Лимб роговицы представляет собой своеобразный барьер, в составе которого имеются бокаловидные клетки и кровеносные сосуды, препятствующий миграции конъюнктивального эпителия [4]. При обширном разрушении палисадов Вогта либо развитии дефектов ЛЭСК формируется заболевание глазной поверхности, называемое «синдром лимбальной недостаточности» (англ. limbal stem cell deficiency, LSCD) [5, 6]. Данное заболевание может иметь одно- или двусторонний характер поражения. Среди причин, вызывающих СЛН, выделяют наследственные и приобретенные факторы. К первым относятся заболевания, связанные с дефектом гена PAX 6 [7], такие как аниридия и аномалия Петерса [8], синдром ЕЕС (эктродактилия, эктодермальная дисплазия, расщелина губы и нёба) [9], KID-синдром (кератит-ихтиоз-тугоухость) [10], пигментная ксеродерма [11], наследственный кератит [12], синдром Тернера [13] и врожденный дискератоз [14]. Наиболее распространенными приобретенными причинами заболевания являются химические и термические ожоги [15]; хронические лимбиты на фоне ношения мягких контактных линз [16], синдром Стивенса — Джонсона [17], рубцовый пемфигоид [18], реакция «трансплантат против хозяина» [19], хронические длительные кератиты и кератоконъюнктивиты [15], нейротрофические и буллезные кератопатии [20], токсико-аллергические реакции, опухоли глазной поверхности [21] и др.

Биомикроскопически картина СЛН проявляется наличием мутного нестабильного эпителия, покрывающего роговицу, с точечными либо обширными

Б.Э. Малиugin, С.А. Борзенко, О.Н. Нефедова, М.Ю. Герасимов

Контактная информация: Нефедова Ольга Николаевна dr.olganefedova@gmail.com

дефектами поверхности роговицы, эрозиями, выявляемыми при окрашивании флюоресцеином, обильным ростом новообразованных сосудов, конъюнктивизацией роговицы. На более поздних стадиях заболевания происходит формирование на поверхности роговицы фиброваскулярного pannus, рубцов и кальцификатов [22]. Клинически данное состояние сопровождается болевым синдромом, слезотечением, покраснением глаза, светобоязнью и в дальнейшем может привести к изъязвлению и перфорации роговицы [15].

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ ЛЕЧЕНИЯ СЛН

С момента осознания значимости ЛЭСК в поддержании гомеостаза глазной поверхности (70-е годы прошлого столетия) ученые находятся в поиске наиболее эффективного и доступного способа лечения пациентов с СЛН. Трансплантация лимбальных стволовых клеток (ЛСК) может предотвратить конъюнктивизацию роговицы путем переноса здоровой лимбальной ткани, содержащей ЛСК, со здорового глаза-донора на больной глаз-реципиент. В зависимости от источника донорской ткани трансплантация ЛСК может быть аутологичной (из неповрежденного парного глаза) или аллогенной (из глаза другого человека). Со временем появилось несколько различных хирургических методов трансплантации ЛСК.

Впервые в мире методику хирургической реконструкции эпителия роговицы при СЛН предложили последовательно J. Barraquer (1964) и R. Thorft (1977). Операция получила название «роговично-конъюнктивальная лимбальная трансплантация со здорового глаза» [23] и «конъюнктивальная пересадка с последующей трансплантацией поверхностных слоев периферической части роговицы» [24, 25]. Однако данные методы не показали высокой эффективности на практике, так как в послеоперационном периоде стабильной регенерации эпителия роговицы добиться не удавалось.

Позднее K. Kenyon и S. Tseng предложили метод «конъюнктивально-лимбальной аутоотрансплантации» (англ. conjunctival limbal autograft, CLAU), заключающийся в пересадке двух конъюнктивально-роговичных лоскутов протяженностью по лимбу 3–6 часов со здорового глаза на пораженный [26, 27]. Данный способ достаточно использовали многие хирурги, и он на протяжении ряда лет оставался ведущим методом лечения СЛН [26]. По мере накопления опыта, количества наблюдений за результатами и появления ряда модификаций данной методики было замечено, что совместное использование лимбальных аутоотрансплантатов с амниотической мембраной повышает эффективность восстановления глазной поверхности [28]. Несмотря на то что размер конъюнктивального аутоотрансплантата при CLAU имеет протяженность 6 и менее часов (по условному циферблату), риск развития СЛН на здоровом глазу полностью не может быть исключен. Для предотвращения подобного осложнения был предложен метод трансплантации

культивированного лимбального эпителия (англ. cultivated limbal epithelial transplantation, CLET) как альтернативный вариант, успешно вошедший в практику [29]. Но потребность в высокоспециализированной и оснащенной лаборатории для культивации эпителиальных клеток в условиях *ex vivo* значительно увеличивает расходы на проведение данной операции, ограничивая ее повсеместное использование.

В 2012 году индийский врач V. Sangwan и соавт. описали метод, названный ими «простая лимбальная эпителиальная трансплантация» (англ. simple limbal epithelial transplantation, SLET), как новую хирургическую технику восстановления глазной поверхности при СЛН, доказав эффективность методики в пилотном исследовании на 6 пациентах, а позднее опубликовав результаты наблюдений за 125 пациентами в течение двух лет после проведенной операции [30–32]. Сочетая в себе элементы техник CLAU и CLET, простая лимбальная эпителиальная трансплантация сводит возможные осложнения на донорском глазу к минимуму.

Следует отметить, что первым шагом к рациональному выбору хирургической методики лечения СЛН является правильно построенный алгоритм диагностики, основанный на лабораторных и инструментальных методах обследования пациента [33].

ПРОСТАЯ ЛИМБАЛЬНАЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Суть метода SLET заключается в пересадке лимбального аутоотрансплантата размерами 2×2 мм, выделенного из верхней части лимба здорового глаза, на заранее очищенную от фиброваскулярной ткани поверхность поврежденного глаза [30]. Технически пересадка ЛСК осуществляется путем механической фрагментации полученного лимбального аутоотрансплантата на 8–10 равных фрагментов, их фиксации фибриновым клеем к поверхности амниотической мембраны, уложенной на поверхность пораженного глаза, с последующим укрытием пересаженных фрагментов мягкой контактной линзой. Амниотическая мембрана используется в данной операции, поскольку содержит факторы роста и обладает антиангиогенными, противовоспалительными, противомикробными и антифиброзными свойствами, что в совокупности способствует пролиферации стволовых клеток и их миграции.

По данным сравнительного исследования CLAU и SLET, оба метода показали достаточную эффективность в обеспечении регенерации и стабилизации эпителиальной поверхности, а также в уменьшении числа новообразованных сосудов роговицы. Значительно меньший объем пересаживаемой ткани при SLET (2×2 мм), по сравнению с CLAU, обеспечивал практически полную элиминацию риска развития СЛН на здоровом глазу. За счет отсутствия потребности в использовании специальной лаборатории с дорогостоящим оборудованием данный метод имеет значительные преимущества

по сравнению со CLET и может быть широко использован как у детей, так и у взрослых. Было также показано, что CLET менее эффективен у детей [34]. В целом анатомо-функциональная результативность составляет у SLET — 78 %, CLAU — 81 %, CLET — 61,4 % [35]. В недавнем исследовании по изучению генетического профиля эпителиального слоя роговицы, восстановленного путем выполнения аллогенной SLET ($n = 8$) и аллогенной CLET ($n = 4$) у 12 пациентов (8 пациентов с полным СЛН и 4 пациента с частичным СЛН) выявлено, что аллогенные ЛСК донора выживали при проведении обеих методик в течение длительного периода после операции (в среднем 30 месяцев) благодаря длительному использованию системных иммунодепрессантов. ЛСК донора, возможно, не являются единственным фактором выживаемости трансплантата, поскольку в большинстве успешных случаев определялся генетический профиль реципиента. Это дает основание предполагать, что присутствие ЛСК донора в течение определенного времени может способствовать повторному заселению лимбальных ниш реципиента собственными ЛСК, особенно при частичном СЛН [36].

Преимущества SLET заключаются в снижении риска ятрогенного СЛН, возникающего на здоровом глазу после аутопсии лимбального трансплантата, при этом прямой перенос ЛСК на поврежденный глаз осуществляется без необходимости культивирования клеток в лаборатории. Имеется возможность выполнять забор ЛСК и осуществлять их трансплантацию на поврежденный глаз в ходе одной операции.

В ходе моноцентрового проспективного исследования, проведенного с участием 125 пациентов, среди которых было 65 взрослых и 60 детей, выявлено, что трансплантация лимбального эпителия по технологии SLET при сроке наблюдения 12 месяцев у взрослых пациентов характеризуется восстановлением эпителия в 80 % случаев с увеличением остроты зрения на 2 строчки в 65,7 % случаев. Среди детей восстановление эпителия наблюдали в 72 % случаев с увеличением остроты зрения на 2 строчки в 75,2 % случаев. Очевидно, что наиболее позитивный результат проведенного лечения следовало ожидать среди детей ввиду их большего потенциала в отношении тканевой регенерации [31].

К сожалению, SLET не лишен специфических осложнений. Так, S. Basu и соавт. отметили следующие наиболее распространенные осложнения. Во-первых, это прогрессивная конъюнктивизация роговицы (18,4 %). Необходимо подчеркнуть, что в случае ограниченного нарастания конъюнктивы чаще всего требуется только динамическое наблюдение. А вот при более выраженной конъюнктивизации авторы считают возможным выполнение повторной SLET. Образование симблефарона (16,8 %) является осложнением, возникающим из-за плохого приживления пересаженных лоскутов. Асептический и бактериальный кератит (6,4 %) при их возникновении лечат консервативно с обязательным

использованием местных инстилляций антибиотиков. Кровоизлияние под амниотическую мембрану (8 %) обычно рассасывается самостоятельно, но возможно выполнение пункции инъекционной иглой 27G для эвакуации крови. Отслойка амниотической мембраны либо потеря пересаженных лоскутов (5,6 %) являются прогностически неблагоприятными признаками в отношении успешного результата операции. Наиболее редко встречаются эпителиальная гиперплазия, прогрессирование неоваскуляризации роговицы и стойкие дефекты эпителия, а также расплавление роговицы (1,6 %). На глазу донора каких-либо осложнений не наблюдали, при этом период полного заживления места забора трансплантата составлял около недели. Субконъюнктивальное кровоизлияние, наблюдавшееся в 28 % случаев, рассасывалось примерно в течение 1 месяца [29]. Ни в одном исследовании не сообщалось о серьезных неблагоприятных исходах для донорского глаза. В двух случаях отмечено локализованное, не прогрессирующее локальное проявление СЛН в области биопсии лимбального трансплантата на здоровом глазу, что не влияло на остроту зрения [37].

В литературе приводятся клинические случаи применения технологии SLET при других нозологиях. Так, например, данная операция была выполнена при птеригиуме [38] и новообразованиях, затрагивающих лимбальную зону [39]. Трансплантацию ЛЭСК проводили после основной операции для профилактики ятрогенного СЛН при широком иссечении тканей лимба и конъюнктивы.

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ SLET И ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Анестезиологическое пособие для детей при лимбальной трансплантации подразумевает обязательное введение в наркоз, в то время как у взрослых на глазу донора достаточно проведения парабульбарной или субтеноновой анестезии и парабульбарной блокады на глазу-реципиенте. Перед операцией использование двух-трехкратного закапывания 0,15 % бримонидина и 5 % фенилэфрина в оба глаза снижает вероятность интраоперационного кровотечения [40].

Глаз-донор: после отделения конъюнктивы с теноновой оболочкой в области лимба на 12 часах условного циферблата производится разметка будущего трансплантата. Лимб не маркируют напрямую ни маркером, ни чернилами, поскольку спирт, содержащийся в них, способен повредить ЛСК, поэтому разметку лучше всего наносить в области склеры. Выкраивание лимбального трансплантата производится лезвием и расслаивателем начиная со склеральной стороны и по направлению к роговице до тех пор, пока в зоне роговицы не покажется острое расслаивателя. Далее лимбальный трансплантат отделяют от подлежащих тканей при помощи ножниц Vannas или Westcott и сохраняют в сбалансированном солевом растворе (BSS). Эту ткань нельзя обезвоживать.

Глаз-реципиент: для удаления фиброваскулярного паннуса производят перитомию на 360 градусов вокруг роговицы примерно в 2–3 мм за пределами предполагаемого лимба. Затем выполняют диссекцию конъюнктивы в паралимбальной зоне склеры для ее рецессии в дистальном от роговицы направлении. Паннус, находящийся на роговице, удаляют, комбинируя острое и тупое рассечение. Амниотическую мембрану помещают и расправляют от складок на роговице поврежденного глаза и фиксируют при помощи фибринового клея, края на периферии располагают под конъюнктивой. Лимбальный трансплантат вынимают из раствора BSS и нарезают примерно на 8–10 частей с помощью ножниц Vannas. Эти кусочки располагают (эпителиальной стороной наружу) на периферии роговицы концентрически над амниотической мембраной. Правильную ориентацию мелких кусочков можно определять по пигментации и/или гладкой поверхности эпителиальной (верхней) стороны и белым волокнистым тяжам на стромальной (внутренней) стороне. Необходимо следить за тем, чтобы кусочки лимбальной ткани не располагались над зрачковой областью или на лимбе. Каплю фибринового клея помещают на каждый кусочек, чтобы убедиться, что они фиксируются к амниотической мембране. Подождя не менее одной минуты, пока фибриновый клей полимеризуется над кусочками лимба, на глаз надевают мягкую контактную линзу (МКЛ).

Послеоперационный период: послеоперационные инстилляций глазных капель, наряду с увлажняющими препаратами, в оба глаза в виде дексаметазона 0,4 % используют 6 раз в день на протяжении 1 недели, далее дозировку снижают на одну кратность приема. 0,5 % Моксифлоксацин применяют 4 раза в день в оба глаза до полного заживления эпителиального дефекта. МКЛ удаляют на 1-й неделе послеоперационного визита. Роговицу окрашивают флюоресцеином, и если полной регенерации эпителия не произошло, то заменяют МКЛ на следующие 7 дней. Крайне важно также одновременно проверять заживление места биопсии лимбального трансплантата на донорском глазу. За состоянием глаза-реципиента наблюдают до полного заживления дефекта эпителия. После первых 6 недель следует полностью отменить все инстилляций капель в донорский глаз, а в реципиентный глаз при необходимости продолжать введение увлажняющих препаратов. При поверхностном помутнении роговицы используют инстилляций циклоsporина 0,05 % в течение нескольких месяцев. В длительном местном применении кортикостероидов нет необходимости, и его следует избегать при аутологичной трансплантации. Если на реципиентном глазу применена временная блефарофакция, назначают пероральные стероиды (для уменьшения отека окологлазничной ткани) и местные антибиотико-стероидные мази (вместо глазных капель до момента снятия швов, как правило, в течение 1–2 недель [40]).

КРИТЕРИИ УСПЕШНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ SLET И ЕЕ МОДИФИКАЦИЙ

Благоприятный исход проведения аутологичной SLET и ее модификаций зависит от многих факторов. Подходящими условиями для проведения данной методики являются случаи тотального или частичного одностороннего синдрома лимбальной недостаточности с глазной поверхностью поврежденного без выраженного синдрома «сухого» глаза, без патологии век, с минимальным симблефароном и относительно интактной подлежащей стромой роговицы. В обзоре S. Shanbhag и соавт. была представлена классификация случаев SLET по различным прогностическим категориям на основе признаков глаза-реципиента (табл.) [40].

В случаях с **превосходным** прогнозом после SLET обычно повышается острота зрения и достигается косметический эффект, при этом операцию может выполнять любой офтальмолог. В случаях с **хорошим** прогнозом достигается косметический эффект операции, но может не восстановиться оптимальное зрение, в связи с этим рекомендуется обращаться к роговичному хирургу для оптической трансплантации роговицы. Случаи с **удовлетворительным** прогнозом потребуют дополнительных вмешательств для оптимального косметического и функционального восстановления, поэтому SLET в таких случаях рекомендуется проводить специалистам с опытом работы по реконструкции глазной поверхности; случаи с **плохим** прогнозом — это случаи, когда SLET лучше не применять.

Наличие любого из следующих признаков в пораженном глазу следует рассматривать как абсолютные противопоказания для SLET: выраженный синдром сухого глаза (тест Ширмера I менее 10 мм, наличие кератинизации роговицы или бульбарной конъюнктивы), отсутствие зрительного потенциала глаза, наличие массивного спаечного процесса в области переднего сегмента глазного яблока и патологии век, таких как лагофтальм, эктропион, энтропион, трихиаз, а также наличие хронического дакриоцистита.

Случаи тотального двустороннего СЛН, не подлежащие проведению SLET, требуют проведения более сложных реконструктивных операций, таких как трансплантация культивированного эпителия слизистой губы [41] либо кератопротезирование [42].

Несмотря на то что SLET является операцией, направленной на реконструкцию эпителиального слоя роговицы, ее эффективность также зависит от степени помутнения роговицы. В таком случае дополнением может служить передняя послойная либо сквозная кератопластика, проведенные одновременно либо отдаленно вторым этапом. Результаты вторично проведенных операций сквозной кератопластики и передней послойной кератопластики после успешно проведенной SLET были опубликованы рядом авторов [43, 44]. У 7 пациентов (7 глаз) после проведенной сквозной кератопластики, выполненной спустя $9,5 \pm 11,9$ месяца после SLET,

Таблица. Прогностические категории исхода проведения простой лимбальной эпителиальной трансплантации (SLET) на основе особенностей пораженного глаза [40]

Table. Prognostic categorization for simple limbal epithelial transplantation (SLET) based on presenting features in the affected eye [40]

Особенность пораженного глаза / Presenting feature of the affected eye	Превосходно / Excellent	Хорошо / Good	Удовлетворительно / Fair	Плохо / Poor
Анамнез / History				
Ранее использованная амниотическая мембрана / Prior amniotic membrane	+	+	-	-
Ранее перенесенная ГППК или СКП / Prior PK or LK	-	-	+	+
Ранее перенесенный SLET or LSCT / Prior SLET or LSCT	-	+	+	+
Предшествующее расплавление или перфорация роговицы / Prior corneal melting or perforation	-	-	+	+
Предыдущие множественные операции / Prior multiple surgeries	-	-	+	+
Глаукома / Prior glaucoma	-	-	-	+
Клинические особенности / Clinical features				
Веки / Eyelids				
Энтропион или эктропион / Entropion or ectropion	-	-	-	+
Неравномерный край века / Irregular margin	-	-	-	+
Мейбомии / Tarsal papillae	-	-	+	+
Лагофthalmos / Lagophthalmos	-	-	+	+
Смыкание век / Blink	Полное / Complete	Полное / Complete	Неполное / Incomplete	Отсутствие смыкания век / Poor blink rate
Конъюнктивa / Conjunctiva				
Конъюнктивит / Inflammation	Минимальный / Minimal	Незначительный / Mild	Умеренный / Moderate	Тяжелый / Severe
Симблефарон / Symblepharon	Отсутствует / Grade 0	1 степень / Grade 1	2 степень / Grade 2	3 степень / Grade 3
Кератинизация / Keratinization	Отсутствует / Absent	Отсутствует / Absent	Отсутствует / Absent	Присутствует / Present
Синдром «сухого» глаза / Dryness	Отсутствует / Absent	Отсутствует / Absent	Отсутствует / Absent	Присутствует / Present
Роговица / Cornea				
Толщина стромы / Stromal thickness	Нормальная (400–500 мкм) / Normal (400–500 μ)	Адекватная (300–400 мкм) / Adequate (300–400 μ)	Тонкая (200–300 мкм) / Thin (200–300 μ)	Истончение / отек (<200 / >600 мкм) / Thin / edema (<200 / >600 μ)
Помутнение / Opacification	Минимальное / Minimal	Незначительное / Mild	Умеренное / Moderate	Значительное / Severe
Целостность роговицы / Integrity	Интakтна / Intact	Интakтна / Intact	Интakтна / Intact	Нарушена / Distorted
Другие особенности / Other features				
Анатомия переднего сегмента глаза / Anterior segment	Не изменена / Organized	Не изменена / Organized	Нарушена / Disorganized	Нарушена / Disorganized
Уровень ВГД / Digital IOP	Нормотония / Normal	Нормотония / Normal	Нормотония / Normal	Гипер-/Гипотонус / Hard/Soft

Примечание: ГППК — глубокая передняя послойная кератопластика; СКП — сквозная кератопластика; ВГД — внутриглазное давление; СЛН — синдром лимбальной недостаточности; SLET — простая трансплантация лимбального эпителия; LSCT — трансплантация лимбальных стволовых клеток.

Note: LK — lamellar keratoplasty; PK — penetrating keratoplasty; IOP — intraocular pressure; LSCT — limbal stem cell deficiency syndrome; SLET — simple limbal epithelial transplantation; LSCT — limbal stem cell transplantation.

наблюдался адаптированный трансплантат с полной эпителизацией в 6 глазах на сроке наблюдения $15,1 \pm 5,4$ месяца [43]. В другом исследовании у 11 детей провели переднюю послойную кератопластику через 5–6 месяцев после проведения SLET. Спустя $13,0 \pm 4,6$ месяца анатомический успех наблюдался у 8 детей (72 %), а повышение остроты зрения получено на 6 глазах (54 %) [43].

Другой вопрос у хирургов заключается в том, можно ли сочетать SLET с передней послойной или сквозной кератопластикой. В случаях очевидной потери объема ткани роговицы в момент удаления фиброваскулярного паннуса рекомендуется глубокая передняя кератопластика (ГППК) или сквозная кератопластика (СКП) вместе со SLET. У пациентов с СЛН на фоне неуспешного результата

СКП сначала может быть выполнена SLET, а затем повторная СКП в более поздние сроки [45]. Однако следует учитывать, что СКП, проведенная одновременно со SLET, в 95 % случаев является высоким фактором риска ранней неудачи хирургического лечения [31].

В построении плана операции значимую роль играет проведение предоперационной оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка поврежденного глаза. Благодаря высокой разрешающей способности данное диагностическое исследование позволяет не только измерить толщину фиброваскулярного паннуса и роговицы (в том числе исключить экстремально тонкие участки роговицы с потенциальной угрозой перфорации), но и наличие и степень помутнения стромы роговицы [40].

Тем не менее механизмы, ответственные за вторичную конъюнктиализацию роговицы и образование симблефарона, остаются до конца не изученными. Вероятнее всего, причинами могут быть процессы нарушения приживления пересаженных лоскутов с ЛСК, травматизации либо неполноценности клеточного состава в сформированном лимбальном трансплантате. По данным некоторых исследований благоприятный исход операции возможен лишь при трансплантации всех трех популяций клеток, расположенных в палисадах Вогта: ЛЭСК, меланоцитов и мезенхимальных стволовых клеток [46]. С целью получения положительного эффекта от операции исключительно важным является формирование лимбального ауто трансплантата необходимой толщины и с равномерной структурой внутренней поверхности. Этот факт заставляет продолжить поиск путей совершенствования операции SLET.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ SLET

На территории Российской Федерации технология SLET долгое время была невозможна, поскольку фибриновый клей «Туссил» и его аналоги, использованные в подавляющем большинстве зарубежных работ, не имеют регистрации в РФ. При этом известно, что потеря пересаженных лимбальных лоскутов при использовании фибринового клея создает высокий риск неприживления эпителиального слоя роговицы в ближайшем послеоперационном периоде [31].

Методика «бесклеевой простой лимбальной эпителиальной трансплантации» (англ. glueless simple limbal epithelial transplantation, G-SLET) не предусматривает применение фибринового клея [47, 48]. После удаления фиброваскулярного паннуса с поверхности поврежденного глаза фиксация полученных лимбальных лоскутов происходит за счет размещения их в «карманах», сформированных микрохирургическим лезвием, в виде радиальных насечек длиной 1 мм с углублением в сторону, расположенных на периферии стромы роговицы. Таким способом формируется своеобразное «депо» ЛСК, физиологично расположенное на периферической части роговицы. Появление данной технологии значительно упрощает проведение трансплантации лимбальных стволовых клеток, полностью исключает применение фибринового клея, позволяя уменьшить стоимость операции и делая ее доступной для лечения пациентов с односторонним СЛН повсеместно.

Безопасность выделения лимба на интактном глазу при операциях по его пересадке является важным вопросом. Все манипуляции при выкраивании и фрагментации трансплантата проводят механически с использованием микрохирургических инструментов (расслаиватель, дозированный алмазный нож, пинцет). При механическом выкраивании трансплантата 2×2 мм на здоровом глазу далеко не всегда можно добиться геометрической равномерности на всем протяжении. Излишняя глубина

может послужить причиной возможной перфорации роговицы в зоне разреза, и наоборот, слишком поверхностное или неравномерное расслаивание не позволит получить ЛЭСК в достаточном количестве. Кроме этого, на этапе фрагментации трансплантата на 8–10 маленьких лоскутов и последующих манипуляций не исключено повреждение и гибель части ЛСК к моменту трансплантации.

Внедрение в практику фемтосекундных технологий, обеспечивающих формирование равномерных и дозированных резов, является перспективным направлением офтальмохирургии. Наличие высокоточных систем визуализации позволяет получать максимально предсказуемый результат. В настоящее время фемтосекундные лазеры применяют при хирургии катаракты [49], в рефракционной хирургии при коррекции аметропий и пресбиопии, при трансплантации роговицы (сквозная, передняя и задняя послойная пересадка роговицы) [50], а также в хирургии птеригиума [51].

Первые результаты применения фемтосекундных лазеров в кератолимбальной аллотрансплантации (KLAL) были описаны корейскими учеными в 2010 году. При этом проводилось формирование кератолимбального трансплантата по типу кольца для дальнейшей пересадки реципиенту. Было отмечено, что использование фемтосекундного лазера (IntraLase, США) обеспечивает более точное расслоение кератолимбального трансплантата [52].

В настоящее время в клинической практике используются лазерные системы различных конструктивных особенностей и работающие на различных энергиях. В частности, в широкой клинической практике распространены установки, генерирующие импульсы с низкой энергией в диапазоне миллиджоулей (μ J), например VisuMax (Carl Zeiss Meditec, Германия), IntraLase (Abbott medical optics, США), LensX и WaveLight (Alcon, США), Фемто Визум (Оптосистемы, Россия) и наноджоулей (n J) — Femto LDV Z8 (Ziemer, Швейцария). Последний представляет наибольший интерес применимо к технологии трансплантации ЛСК.

Особенность работы ФСЛ Femto LDV Z8 при формировании разреза заключается в использовании низкой энергии в диапазоне нДж (n J) и генерации высокочастотных импульсов (точек), располагаемых так, что край одной точки накладывается на край следующей. В момент контакта энергетических импульсов с тканью образуется плазма, которая является основной движущей силой в процессе рассечения ткани. Данная плазма стремительно преобразуется в углекислый газ и воду, что и позволяет производить расслаивание ткани. Поскольку Femto LDV Z8 не зависит от образования кавитационных пузырьков, результат реза очень похож на рез лезвия микрокератома. Обнаружено также, что более низкие импульсы энергии, создаваемые Femto LDV, позволяют производить диссекцию с меньшей ответной реакцией ткани на воздействие лазера и меньшим количеством

апоптотических клеток [53]. Мобильная рукоятка данного лазера может быть позиционирована на глазу под любым необходимым углом, в том числе в периферическом направлении в проекции лимба. Встроенная в своем интерфейсе интраоперационная система визуализации на основе ОКТ позволяет производить разрезы с максимальной точностью.

С нашей точки зрения, применение фемтолазерных систем для формирования лимбального трансплантата на глубину, соответствующую уровню расположения дна ниш Вогта, позволит получить полноценный лимбальный трансплантат с наличием всех необходимых клеток, а также минимизировать их повреждение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что технология простой лимбальной трансплан-

тации в различных ее модификациях является достаточно безопасной, эффективной и доступной операцией по сравнению с другими вариантами техники. Она может быть с успехом применена при одностороннем СЛН как у взрослых, так и у детей. Применение фемтосекундных низкоэнергетических лазеров оправдано при трансплантации ЛСК и имеет потенциал повышения результативности данной операции. При этом вопросы степени повреждения ЛСК при воздействии фемтосекундного лазера, разработки технологии выкраивания лимбального трансплантата, подбора энергетических параметров лазера требуют дальнейшего изучения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Малюгин Б.Э. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Борзенко С.А. — научное редактирование;
Нефедова О.Н. — сбор и обработка материала, написание текста;
Герасимов М.Ю. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Davanger M, Evensen A. Role of the pericorneal psapillary Structure in renewal of corneal epithelium. *Nature*. 1971;229(5286):560–561. doi: 10.1038/229560a0.
- Shortt AJ, Secker GA, Munro PM, Khaw PT, Tuft SJ, Daniels JT. Characterization of the limbal stem cell niche: novel imaging techniques permit in vitro observation and targeted biopsy of limbal epithelial stem cells. *Stem Cells*. 2007;25:1402–1409. doi: 10.1634/stemcells.2006-0580.
- Афанасьева Ю.И., Юрина Н.А. Гистология. М.: Медицина, 2002. 146 с.
- Afanasyeva Yul, Yurina NA. *Gistologia*. Moscow: Medicina, 2002. 146 p. (In Russ.).
- Van Buskirk EM. The anatomy of the limbus. *Eye (Lond)*. 1989;3:101–108.
- Ahmad S, Osei-Bempong C, Dana R, Jurkunas U. The culture and transplantation of human limbal stem cells. *Journal of cellular physiology*. 2010;225(1):15–19. doi: 10.1002/jcp.22251.
- Sangwan VS. Limbal stem cells in health and disease. *Bioscience reports*. 2001;21(4):385–405. doi: 10.1023/a:1017935624867.
- Skeens HM, Brooks BP, Holland EJ. Congenital aniridia variant: minimally abnormal irides with severe limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1260–1264. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.021.
- Hatch KM, Dana R. The structure and function of the limbal stem cell and the disease states associated with limbal stem cell deficiency. *International ophthalmology clinics*. 2009;49(1):43–52. doi: 10.1097/IIO.0b013e3181924e54
- Di Iorio E, Kaye SB, Ponzin D. Limbal stem cell deficiency and ocular phenotype in ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome caused by p63 mutations. *Ophthalmology*. 2012;119(1):74–83. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.06.044.
- Messmer EM, Kenyon KR, Rittinger O, Janecke AR, Kampik A. Ocular manifestations of keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome. *Ophthalmology*. 2005;112(2):e1–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.07.034.
- Fernandes M, Sangwan VS, Vemuganti GK. Limbal stem cell deficiency and xeroderma pigmentosum: a case report. *Eye*. 2004;18(7):741–743. doi: 10.1038/sj.eye.6700717.
- Lim P, Fuchsluger TA, Jurkunas UV. Limbal stem cell deficiency and corneal neovascularization. *Seminars in ophthalmology*. 2009;24(3):139–148. doi: 10.1080/08820530902801478.
- Strungaru MH, Mah D, Chan CC. Focal limbal stem cell deficiency in Turner syndrome: report of two patients and review of the literature. *Cornea*. 2014;33(2):207–209. doi: 10.1097/ICO.0000000000000040.
- Aslan D, Ozdek S, Camurdan O, Bideci A, Cinaz P. Dyskeratosis congenita with corneal limbal insufficiency. *Pediatric blood & cancer*. 2009;53(1):95–97. doi: 10.1002/pbc.21960.
- Dua HS, Saini JS, Azuara-Blanco A, Gupta P. Limbal stem cell deficiency: concept, aetiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian journal of ophthalmology*. 2000;48(2):83–92.
- Lee SC, Hyon JH, Hyun SJ. Contact lens induced limbal stem cell deficiency: clinical features in corneal patients. *Korean J Ophthalmol*. 2019;33(6):500–505.
- Puangsrirachern V, Tseng SC. Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1476–1485.
- Tsai RJ, Li LM, Chen JK. Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells. *The New England journal of medicine*. 2000;343(2):86–93. doi: 10.1056/NEJM200007133430202.
- Meller D, Fuchsluger T, Pauklin M, Steuhl KP. Ocular surface reconstruction in graft-versus-host disease with HLA-identical living-related allogeneic cultivated limbal epithelium under hematopoietic stem cell transplantation from the same donor. *Cornea*. 2009;28(2):233–236. doi: 10.1097/ICO.0b013e31818526a6.
- Uchino Y, Goto E, Takano Y. Long-standing bullous keratopathy is associated with peripheral conjunctivalization and limbal deficiency. *Ophthalmology*. 2006;113(7):1098–1101. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.01.034.
- Sangwan VS. Limbal stem cells in health and disease. *Bioscience reports*. 2001;21(4):385–405.
- Dua HS, Joseph A, Shanmuganathan VA, Jones RE. Stem cell differentiation and the effects of deficiency. *Eye*. 2003;17(8):877–885. doi: 10.1038/sj.eye.6700573.
- Holland EJ. Management of limbal stem cell deficiency: a historical perspective, past, present, and future. *Cornea*. 2015;34:...
- Thoft RA. Conjunctival transplantation. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(8):1425–1427. doi: 10.1001/archophth.1977.04450080135017.10.
- Thoft RA. Keratoepithelioplasty. *Ophthalmology*. 1984;97(1):1–6. doi: 10.1016/0002-9394(84)90438-0.
- Kenyon KR, Tseng SC. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 1989;96(5):709–722; discussion 722–703. doi: 10.1016/S0161-6420(89)32833-8.17.
- Kenyon KR. Limbal autograft transplantation for chemical and thermal burns. *Dev Ophthalmol*. 1989;18:53–58.
- Baradaran-Rafii A, Eslani M, Jamali H, Karimian F, Tailor UA, Djalilian AR. Postoperative complications of conjunctival limbal autograft surgery. *Cornea*. 2012;31(8):893–899. doi: 10.1097/ICO.0b013e31823f095d.
- Pellegrini G, Traverso CE, Franzi AT, Zingirian M, Caceda R, de Luca M. Long term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet*. 1997;349:990–993. doi: 10.1016/S0140-6736(96)11188-0.
- Sangwan VS, Basu S, MacNeil S, Balasubramanian D. Simple limbal epithelial transplantation (SLET): A novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(7):931–934. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301164.
- Basu S, Sureka SP, Shanbhag SS. Simple limbal epithelial transplantation: long-term clinical outcomes in 125 cases of unilateral chronic ocular surface burns. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1000–1010.
- Малюгин Б.Э., Герасимов М.Ю., Борзенко С.А., Головин А.В. Клеточная хирургия при дисфункции стволовых клеток лимба. *Офтальмохирургия*. 2019;1:77–86.
- Малюгин Б.Э., Борзенко С.А., Герасимов М.Ю., Головин А.В. Simple limbal epithelial transplantation (a literature review). *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2019;1:77–86 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2019-1-77-86
- Малюгин Б, Калинин С, Исабеков Р, Островский Д, Кныазер В, Герасимов М. Diagnostic Algorithm for Surgical Management of Limbal Stem Cell Deficiency. *J. Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):199. doi: 10.3390/diagnostics13020199.
- Sejpal K, Ali MH, Maddileti S. Cultivated limbal epithelial transplantation in children with ocular surface burns. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(6):731–736. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2308.
- Shanbhag SS, Nikpoor N, Rao Donthineni P. Autologous limbal stem cell transplantation: a systematic review of clinical outcomes with different surgical techniques. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:247–253.
- Chotikavanich S, Poriswanish N, Luangaram A, Numnoi P, Thamphithak R, Pinitpuwadol W, Uprasertkul M, Chirapapaisan C, Sikarinkul R, Prabhasawat P. Genetic analysis of allogeneic donor cells after successful allo-limbal epithelial transplantation in simple and cultivated limbal epithelial transplantation procedures. *Sci Rep*. 2023 Mar 15;13(1):4290. doi: 10.1038/s41598-023-31261-z.
- Vazirani J, Ali MH, Sharma N, Gupta N, Mittal V, Atallah M. Autologous simple limbal epithelial transplantation for unilateral limbal stem cell deficiency: Multicentre results. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:1416–1420.
- Mednick Z, Boutin T, Einan-Lifshitz A. Simple limbal epithelial transplantation for recurrent pterygium: A case series. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018;12:5–8.
- Narang P, Mittal V, Menon V. Primary limbal stem cell transplantation in the surgical management of extensive ocular surface squamous neoplasia involving the limbus. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66:1569–1573.

Б.Э. Малюгин, С.А. Борзенко, О.Н. Нефедова, М.Ю. Герасимов

Контактная информация: Нефедова Ольга Николаевна dr.olganefedova@gmail.com

40. Shanbhag SS, Patel CN, Goyal R, Donthineni PR, Singh V, Basu S. Simple limbal epithelial transplantation (SLET): Review of indications, surgical technique, mechanism, outcomes, limitations, and impact. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Aug;67(8):1265–1277. doi: 10.4103/ijo.IJO_117_19.
41. Малиюгин Б.Э., Борзенко С.А., Герасимов М.Ю. Клинические результаты трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта при дисфункции стволовых клеток лимба роговицы. *Офтальмохирургия*. 2020;4:77–85.
Malyugin BE, Borzenok SA, Gerasimov MYu. Clinical outcomes of autologous cultured oral mucosal epithelium transplantation for treatment of limbal stem cell deficiency. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2020;4:77–85 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2020-4-77-85.
42. Aravena C, Bozkurt TK, Yu F, Aldave AJ. Long-Term Outcomes of the Boston Type I Keratoprosthesis in the Management of Corneal Limbal Stem Cell Deficiency. *Cornea*. 2016 Sep; 35(9):1156–1164. doi: 10.1097/ICO.0000000000000933.
43. Gupta N, Farooqui JH, Patel N, Mathur U. Early results of penetrating keratoplasty in patients with unilateral chemical injury after simple limbal epithelial transplantation. *Cornea*. 2018;37:1249–1254.
44. Singh D, Vanathi M, Gupta C, Gupta N, Tandon R. Outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty following autologous simple limbal epithelial transplant in pediatric unilateral severe chemical injury. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65:217–222.
45. Singh A, Sangwan VS. Mini-Review: Regenerating the Corneal Epithelium with Simple Limbal Epithelial Transplantation. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 28;8:673330. doi: 10.3389/fmed.2021.673330. eCollection 2021. PMID: 34124103.
46. Dziasko MA, Armer HE, Levis HJ, Shortt AJ, Tuft S. Localisation of Epithelial Cells Capable of Holoclone Formation In Vitro and Direct Interaction with Stromal Cells in the Native Human Limbal Crypt. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94283. doi: 10.1371/journal.pone.0094283.
47. Malyugin BE, Gerasimov MY, Borzenok SA. Glueless Simple Limbal Epithelial Transplantation: The Report of the First 2 Cases. *Cornea*. 2020;39(12):1588–1591. doi: 10.1097/ICO.0000000000002467.
48. Малиюгин Б.Э., Борзенко С.А., Герасимов М.А., Неведова О.Н. Способ восстановления эпителиального слоя роговицы при одностороннем синдроме лимбальной недостаточности. Патент RU 2741411, 30.07.2020.
Malyugin BE, Borzenok SA, Gerasimov MA, Nefedova ON. A method for restoring the epithelial layer of the cornea in unilateral limbal insufficiency syndrome. Patent RU 2741411, 07/30/2020 (In Russ.).
49. Agarwal K, Hatch K, Semin. Femtosecond Laser Assisted Cataract Surgery: A Review. *Ophthalmol*. 2021 Nov 17;36(8):618–627. doi: 10.1080/08820538.2021.1890792.
50. Kim TI, Alió Del Barrio JL, Wilkins M, Cochener B, Ang M. Refractive surgery. *Lancet*. 2019 May 18;393(10185):2085–2098. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33209-4.
51. Ting DSJ, Liu YC, Lee YF, Ji AJS, Tan TE, Htoon HM, Mehta. Cosmetic outcome of femtosecond laser-assisted pterygium surgery. *JS Eye Vis (Lond)*. 2021 Mar 6;8(1):7. doi: 10.1186/s40662-021-00230-w.
52. Choi S, Kim J, Lee D. A New Surgical Technique: A Femtosecond Laser-Assisted Keratolimbal Allograft Procedure. *Cornea*. 2010;29:924–929.
53. Riau AK, Liu Y-C, Lwin NC/ Comparative study of nJ — and μ J-energy level femtosecond lasers: evaluation of flap adhesion strength, stromal bed quality, and tissue responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55:3186–3194. doi: 10.1167/iov.14-14434.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Малиюгин Борис Эдуардович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заместитель генерального директора по научной работе
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-5666-3493>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Борзенко Сергей Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, руководитель центра фундаментальных прикладных и медико-биологических проблем
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9160-6240>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Нефедова Ольга Николаевна
аспирант, врач-офтальмолог
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2126-000X>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Герасимов Максим Юрьевич
врач-офтальмолог, младший научный сотрудник лаборатории трансплантологии и клеточной биологии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3433-8352>

ABOUT THE AUTHORS

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Malyugin Boris E.
MD, Professor, deputy director general for science
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5666-3493>

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Borzenok Sergey A.
MD, Professor, academician of the RANS, head of the Center for fundamental applied and biomedical problems
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9160-6240>

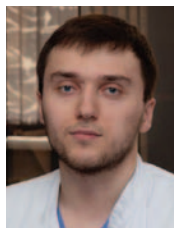
S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Nefedova Olga N.
postgraduate
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2126-000X>

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Gerasimov Maxim Y.
researcher
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3433-8352>

Влияние факоэмульсификации на внутриглазное давление в глазах с глаукомой. Обзор



Г.В. Воронин



М.К. Берсункаев



А.В. Волжанин

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):610–616

Факоэмульсификация (ФЭ) — метод хирургического лечения катаракты, являющийся в настоящее время «золотым стандартом». Помимо экстракции хрусталика и имплантации интраокулярной линзы, ФЭ в большинстве случаев сопровождается изменением ВГД. В случае офтальмогипертензии или первичной открытоугольной глаукомы ВГД чаще всего снижается, однако механизм этого феномена на текущий момент полностью неизвестен. При закрытоугольной глаукоме ФЭ обеспечивает открытие угла передней камеры, что восстанавливает физиологический отток внутриглазной жидкости и приводит к стабилизации ВГД. В ряде случаев, однако, ФЭ может сопровождаться краткосрочным повышением ВГД. Точный механизм этой реакции неизвестен, однако в большинстве случаев она ассоциирована с воспалительным ответом глаза на операционную травму.

Ключевые слова: факоэмульсификация, внутриглазное давление, экстракция катаракты, катаракта, глаукома

Для цитирования: Воронин Г.В., Берсункаев М.К., Волжанин А.В. Влияние факоэмульсификации на внутриглазное давление в глазах с глаукомой. Обзор. *Офтальмология*. 2023;20(4):610–616. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-610-616>

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

Конфликт интересов отсутствует

Influence of Phacoemulsification on Intraocular Pressure in Patients with Glaucoma

G.V. Voronin, M.K. Bersunkaev, A.V. Volzhanin

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):610–616

Phacoemulsification (PE) is a current 'gold standard' of the surgical treatment of the cataract. Apart from lens extraction and intraocular lens implantation, PE is accompanied by IOP changes in most cases. In cases of ophthalmic hypertension or primary open-angle glaucoma, IOP is most often decreased; however, the mechanism of this phenomenon is currently completely unknown. In closed-angle glaucoma, PE provides opening of the anterior chamber angle, which restores physiological outflow of intraocular fluid and leads to IOP stabilization. In some cases, however, PE may be accompanied by a short-term increase in IOP. The exact mechanism of this reaction is unknown, however, in most cases it is associated with the inflammatory response of the eye to surgical trauma.

Keywords: phacoemulsification, intraocular pressure, cataract extraction, cataract, glaucoma

For citation: Voronin G.V., Bersunkaev M.K., Volzhanin A.V. Influence of Phacoemulsification on Intraocular Pressure in Patients with Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):610–616. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-610-616>

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

There is no conflict of interests



Глаукома является одной из основных причин необратимой слепоты в мире. Так, в 2020 году у лиц старше 50 лет глаукома была причиной слепоты в 3,6 млн случаев и снижения остроты зрения до 0,33 и ниже в 4,1 млн случаев, а прогнозируемое число больных глаукомой к 2040 году составляет до 111,8 млн человек [1, 2]. Глаукома — группа многофакторных заболеваний, однако единственным модифицируемым фактором риска прогрессирования глаукомы является уровень внутриглазного давления (ВГД).

Катаракта — одна из распространенных причин слепоты в мире: в 2020 году из-за катаракты у лиц старше 50 лет зрение отсутствовало в 15,2 млн случаев, а значительно — до 0,33 и ниже — в 78,8 млн случаев. Более распространенной причиной частичного снижения зрения являются только некорригированные аномалии рефракции [1]. Однако снижение зрения из-за катаракты, в отличие от глаукомы, является обратимым — в ходе хирургического вмешательства возможно выполнение малотравматичного вмешательства — экстракции помутневшего хрусталика с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ).

В настоящее время «золотым стандартом» хирургии катаракты является факоэмульсификация (ФЭ) с имплантацией ИОЛ. Впервые описанная С.Д. Kelman в 1967 году [3], ФЭ нивелирует основной недостаток интракапсулярной (ИЭК) и экстракапсулярной экстракции катаракты (ЭЭК) — крупный роговичный разрез, обуславливающий высокую травматичность и значительный остаточный астигматизм. В основном за счет появления ФЭ безопасность, предсказуемость и рефракционный результат факохирургии значительно улучшились, что расширило показания к этому виду вмешательства. Так, стала целесообразной ФЭ с рефракционной целью [4], а в недавнем исследовании EAGLE (Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma), включавшем 419 пациентов, было показано, что при закрытоугольной глаукоме экстракция прозрачного хрусталика ассоциируется с лучшим контролем ВГД, чем периферическая иридэктомия [5].

Катаракта и глаукома часто сопутствуют друг другу в одном и том же глазу [1, 6] и могут оказывать взаимное влияние, требуя индивидуального подхода к тактике ведения таких больных [7–11]. Прогрессирование катаракты может сопровождаться сужением угла передней камеры (УПК), что в ряде случаев способно приводить к широкому диапазону клинических ситуаций: от подозрения на первичное закрытие угла передней камеры до первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ).

С другой стороны, традиционные антиглаукомные операции проникающего типа могут стимулировать прогрессирование катаракты [12–15], что осложняет тактику ведения пациентов с сочетанной патологией, так как последующее вмешательство с целью экстракции катаракты может способствовать рубцеванию зоны фильтрации, созданной в ходе антиглаукомной операции.

Другим возможным осложнением является повреждение цинновых связок при выполнении иридэктомии. В свою очередь, повреждение связочного аппарата хрусталика затрудняет выполнение ФЭ и имплантацию интраокулярной линзы.

ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИЯ ПРИ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ И ОФТАЛЬМОГИПЕРТЕНЗИИ

Еще в 1970-х годах появились сообщения о влиянии экстракции катаракты на ВГД [16, 17]. Позже такой эффект был описан для ФЭ: на протяжении 3 лет снижение ВГД составило 2,5–5,5 мм рт. ст. у больных глаукомой; в контрольной же группе у пациентов без глаукомы среднее снижение составило 1,5 мм рт. ст. [18]. По мере распространения ФЭ были выполнены исследования, которые показали похожее влияние ВГД в течение нескольких лет после операции [19–21]. В настоящее время продолжают исследования, касающиеся влияния факохирургии на ВГД.

В 2015 г. Американская академия офтальмологии представила крупный обзор клинических исследований, посвященных ВГД после ФЭ при глаукоме. Так, в часть первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) было включено 9 исследований (461 пациент), на основании которых появились выводы, касающиеся среднего снижения ВГД на 13 % и сокращения приема глаукомных препаратов на 12 %. У больных с псевдоэкссфолиативной глаукомой (5 исследований, 132 пациента) снижение ВГД составило 20 %, а прием антиглаукомных капель уменьшился на 35 %. Наибольшее снижение ВГД наблюдалось у больных с ПЗУГ: с хронической формой (12 исследований, 495 пациентов) — на 30 % со снижением приема препаратов на 58 % и при остром приступе ПЗУГ (4 исследования, 119 пациентов) — снижение на 71 % [22]. При глаукоме с открытым УПК среди включенных исследований наибольшее снижение ВГД было описано в работе Hayashi и соавт. (2001), в которой у 68 пациентов с простой, нормотензивной и псевдоэкссфолиативной формой ПОУГ офтальмотонус после ФЭ снизился в среднем на 26 % [23]. Однако данный обзор обладает рядом недостатков: включенные исследования были неоднородны по дизайну, средний срок наблюдения относительно невелик, а стадия глаукомы и состояние зрительного нерва описаны не во всех включенных работах.

В целом величина снижения ВГД зависит от исходного его уровня: повышенное ВГД до ФЭ ассоциировалось с большим его снижением после вмешательства [18, 19].

В метаанализ 2017 года [9] были включены 32 исследования (1613 случаев), посвященных ФЭ у пациентов с ПОУГ. Было выявлено достоверное снижение ВГД после ФЭ, которое, однако, уменьшалось спустя 24 месяца. Среднее снижение ВГД после ФЭ через 6, 12, 24 и 36 месяцев составило 12, 14, 15 и 9 % от исходного уровня

соответственно. В эти же сроки количество принимаемых антиглаукомных лекарств сократилось на 0,57, 0,47, 0,38 и 0,16 препаратов соответственно. Наименьшее снижение ВГД было отмечено у пациентов с исходным ВГД ниже 15 мм рт. ст. (3 исследования, 82 пациента), наибольшее — у пациентов с ВГД свыше 21 мм рт. ст. (7 исследований, 345 пациентов). В этих подгруппах также с наибольшим и наименьшим исходным ВГД наблюдались наименьший разброс результатов [24].

Другой метаанализ, опубликованный через год, также включал в себя 32 исследования и содержал похожие выводы. Вместе с тем авторы описывают ряд принципиальных недостатков, свойственных крупным исследованиям по влиянию ФЭ на ВГД. Так, несмотря на большой объем данных, в таких исследованиях отсутствуют контрольные группы как таковые, а также неизвестна судьба выбывших из наблюдения пациентов. Изменение ВГД после ФЭ также может обеспечить изменение режима гипотензивных капель, что влияет на качество сравнимых данных [25].

В крупном исследовании OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study) было продемонстрировано, что ФЭ приводит к значительному снижению ВГД при офтальмогипертензии. В этом многоцентровом рандомизированном проспективном исследовании в группе пациентов с катарактой среднее снижение ВГД составило 16,5 %, при этом в 39,7 % случаев снижение ВГД по сравнению с исходным уровнем было не менее 20 %. Кроме того, степень снижения ВГД в этой группе была пропорциональна дооперационному ВГД. Так же, как и в других работах, более низкое исходное ВГД ассоциировалось с небольшим его последующим снижением, а более высокое — с более выраженным снижением после операции [26].

Возможно, ФЭ также индуцирует какие-то изменения биомеханики роговицы: так, снижение роговично-компенсированного ВГД спустя 3 месяца составляло 2 мм рт. ст., при этом ВГД по Гольдману у этих же пациентов снизилось на 1,5 мм рт. ст. Коэффициент легкости оттока при этом возрастал в полтора раза [27].

МЕХАНИЗМ СНИЖЕНИЯ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ФЭ ПРИ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

Механизм снижения ВГД очевиден в случае с закрытоугольной глаукомой, более того, при закрытом УПК его эффект коррелирует с биометрическими параметрами передней камеры [28]. В случае же ПОУГ гипотензивный эффект ФЭ до конца не изучен. Тем не менее улучшение оттока внутриглазной жидкости после ФЭ может быть реализовано только при относительно сохранной трабекулярной сети, то есть при начальной и продвинутой, но не далекозашедшей стадии глаукомы [29]. Факторы, усложняющие ФЭ (плотное ядро, ригидный зрачок, наличие псевдоэкзофолий), стали основой для прогностического алгоритма, предсказывающего риск повышения ВГД [30].

Тонография в динамике демонстрирует последовательное увеличение оттока водянистой влаги после ФЭ как у пациентов с ПОУГ, так и у больных без глаукомы [31–34]. Тонографические исследования после других видов экстракции катаракты, однако, дают более переменные результаты. Так, ЭЭК сопровождалась переходящим уменьшением легкости оттока, а сопутствующие осложнения значительно влияли на тонографические показатели [35]. После ФЭ инстилляций пилокарпина не влияют на легкость оттока [34].

Одна из предложенных гипотез связана с ремоделированием внеклеточного матрикса трабекулярной сети. В эксперименте *in vitro* клетки трабекулярной сети, взятые из глаз с глаукомой, под воздействием ультразвуковой энергии вырабатывали интерлейкин-1 (ИЛ-1), чего не наблюдалось в случае трабекулы, взятой из глаз без глаукомы. Будучи провоспалительным цитокином, ИЛ-1 вызывает изменения в системе оттока водянистой влаги путем влияния на тонус цилиарной мышцы и через стимуляцию матриксных металлопротеиназ [36]. Это приводит к ремоделированию тканей, аналогичному тому, которое наблюдается после селективной лазерной трабекулопластики [37]. Эта теория основана на парадигме биомеханической активации эндотелиальных клеток, к которым относятся и клетки трабекулярной сети. Так, циклическое напряжение и пульсирующая механическая энергия могут действовать на эндотелий так же, как и биохимические факторы, такие как цитокины, факторы роста и т.д. [38]. Хотя эта теория звучит убедительно для ФЭ, в исследовании на пациентах количество ультразвуковой энергии не коррелировало с последующим снижением ВГД [39] и отсутствует объяснение, почему ИЭК и ЭЭК также могут сопровождаться снижением ВГД.

У пациентов с псевдоэкзофолиативным синдромом ВГД после ФЭ снижается сильнее, что может быть обусловлено большим интраоперационным объемом циркулирующей жидкости в передней камере и вымыванием псевдоэкзофолиативного материала и пигмента из переднего отрезка глаза и трабекулярной сети [40]. В другом исследовании на пациентах с псевдоэкзофолиативной глаукомой трабекулярная аспирация и трабекулектomia, добавляемые к ФЭ, усиливали гипотензивный эффект [41]. Помимо этого, существует корреляция между снижением ВГД и временем аспирации с использованием ирригационной жидкости при ФЭ у пациентов с ПЭС [42].

Другим предположительным механизмом снижения ВГД после ФЭ является нивелирование компрессии трабекулярной сети и шлеммова канала, которое достигается путем углубления передней камеры, смещения иридохрусталиковой диафрагмы кзади и направленной назад тракции цинновых связок [43]. По данным оптической когерентной томографии, в здоровых глазах площадь и диаметр шлеммова канала увеличиваются через 6 месяцев после ФЭ. Предположительно это

происходит за счет уменьшения переднего расположения цилиарных отростков. Степень выявленных изменений также коррелировала с величиной снижения ВГД [44]. На больных глаукомой, однако, эти данные следует экстраполировать с осторожностью.

В случае с глаукомой ОКТ-признаки также могут коррелировать с величиной снижения ВГД. Так, площадь и толщина радужки, а также величина свода хрусталика коррелировали со снижением ВГД после ФЭ как при открытоугольной, так и при закрытоугольной глаукоме. Как и в описанных ранее работах, ФЭ при закрытоугольной глаукоме сопровождалась большим снижением ВГД [45].

К другим возможным механизмам снижения ВГД после ФЭ относят усиление увеосклерального оттока [46] и альтерацию барьера между кровью и водянистой влагой в цилиарном теле вследствие имплантации ИОЛ [47, 48].

В настоящее время достоверно неизвестно, какой из предполагаемых механизмов является ответственным за снижение ВГД после ФЭ. Можно предположить, что могут быть задействованы как макроскопические (анатомические) изменения конфигурации угла, так и микроскопические механизмы ремоделирования трабекулярной сети и экстрацеллюлярного матрикса. Однако для более глубокого понимания механизмов гипотензивного эффекта ФЭ необходимы дальнейшие исследования.

ПОВЫШЕНИЕ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ФЭ

Несмотря на убедительные доказательства того, что ФЭ снижает ВГД в долгосрочной перспективе, у некоторых пациентов в раннем послеоперационном периоде даже после неосложненной ФЭ могут наблюдаться скачки ВГД. Такая реакция чаще встречается в глаукомных глазах, особенно у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой [22, 49–52]. Помимо вида глаукомы, подъем ВГД после ФЭ может зависеть от циркадианных ритмов [53]. Частота развития офтальмогипертензии в раннем послеоперационном периоде при ПОУГ колеблется от 3 до 27 %, а при псевдоэксфолиативной глаукоме — от 11 до 35 % [22].

В исследовании 217 глаз с глаукомой после неосложненной ФЭ в 17 % случаев наблюдался скачок ВГД более чем на 50 % от исходного уровня. Факторами риска при этом были большая длина переднезадней оси, более глубокая передняя камера, большее количество предоперационных лекарств и лазерная трабекулопластика в анамнезе [54].

ФЭ, как и любое другое вмешательство, в глазах с оперированной глаукомой является фактором риска ухудшения функциональности фильтрационной подушки [55]. Это обусловлено ответом на операционную травму в виде местной воспалительной реакции, которая стимулирует пролиферативные процессы в зоне фильтрации

и, в конце концов, приводит к полному или частичному рубцеванию путей оттока. Будучи зависимым от объема операционной травмы, воспаление после ЭЭК является более выраженным [56]. После же неосложненной ФЭ статистически значимый подъем ВГД составляет, как правило, 1,5–2 мм рт. ст. [55, 57, 58].

Как правило, повышение ВГД в ранние сроки после ФЭ является преходящим явлением, связанным с сохранением вискоэластика, вызывающего обструкцию угла передней камеры, или с реакцией на местные стероидные препараты [49, 51, 54].

Долгосрочное повышение ВГД после ФЭ у пациентов с ПОУГ наблюдается в 14–26 % случаев в сроки до 5 лет [23, 59, 60]; усиление медикаментозной терапии при этом требуется в 4–26 % случаев [59, 61]. Авторы при этом использовали разные критерии повышения ВГД. Подъем ВГД свыше 3 мм рт. ст. в течение 1 года при условии сохранения прежнего режима антиглаукомных капель наблюдался в 6 % случаев [59].

Несмотря на преимущественно преходящую природу повышения ВГД после ФЭ, риск его возникновения нельзя игнорировать, так как флюктуации ВГД ассоциированы с прогрессированием глаукомы и могут значительно ухудшить качество зрения при далекозашедшей глаукоме [62]. В таких случаях необходимо тщательно следить за удалением всего вискоэластичного материала и внимательно отслеживать состояние ВГД в послеоперационном периоде. При риске повышения ВГД стоит рассмотреть профилактическое усиление местной гипотензивной терапии [63] либо назначение системных ингибиторов карбоангидразы [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстракция катаракты является эффективным методом повышения остроты зрения и снижения ВГД в большинстве случаев сочетанной катаракты и глаукомы. Фактически ФЭ может стать одной из процедур микроинвазивной хирургии глаукомы, учитывая ее отличный профиль безопасности и гипотензивный эффект при различных подтипах глаукомы и офтальмогипертензии.

Точный механизм снижения ВГД при ОУГ до сих пор полностью не изучен. Однако при ПЗУГ экстракция катаракты позволяет устранить основной механизм повышения ВГД за счет углубления передней камеры и расширения угла передней камеры. Исследование EAGLE показало, что даже у пациентов с ПЗУГ без признаков катаракты экстракция прозрачного хрусталика более эффективна, чем периферическая иридэктомия, и ассоциируется с уменьшением числа будущих операций по поводу глаукомы. Таким образом, экстракция прозрачного хрусталика может рассматриваться в качестве лечения первой линии у пациентов с офтальмогипертензией при наличии псевдоэксфолиативного синдрома даже при отсутствии катарактальных изменений.

Часто процедуры по удалению катаракты планируются в первую очередь для восстановления зрения, а не для снижения ВГД, которое может рассматриваться как побочный эффект основной цели вмешательства. Представленные в обзоре данные подтверждают необходимость рассматривать экстракцию катаракты в качестве первичной процедуры снижения ВГД у определенных групп пациентов и даже считать ее в качестве терапии первой линии в таких клинических случаях, как ПЗУГ. Хотя экстракция катаракты эффективно снижает ВГД как при ПОУГ, так и при ПЗУГ, ее эффективность, как правило, наиболее высока у пациентов с ПЗУГ и с более высоким предоперационным ВГД. Имеющиеся на сегодняшний день данные могут помочь хирургу индивидуально подбирать патогенетически обоснованное вмешательство при сочетании катаракты и глаукомы.

Не менее важным является необходимость информирования пациентов при тяжелой глаукоме о риске по-

вышения ВГД после экстракции катаракты. В настоящее время мы рассматриваем экстракцию катаракты как вариант первичного гипотензивного вмешательства у всех пациентов с псевдоэкзофалиативным синдромом, принимающих гипотензивные препараты, независимо от состояния хрусталика. Мы также рекомендуем рассматривать экстракцию катаракты в качестве метода лечения, снижающего ВГД, у пациентов с офтальмогипертензией или сопутствующей ОУГ, чтобы свести к минимуму необходимость применения гипотензивных препаратов. Необходимы дальнейшие проспективные и многоцентровые исследования преимуществ самостоятельной экстракции хрусталика, независимо от наличия визуально значимой катаракты, для более точного обоснования алгоритмов лечения глаукомных заболеваний.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Воронин Г.В. — концепция статьи, редактирование;
Берсункаев М.К. — поиск и обработка информации, написание статьи;
Волжанин А.В. — поиск и обработка информации, написание статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e144–e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
- Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- Kelman CD. Phaco-emulsification and aspiration. A new technique of cataract removal. A preliminary report. *Am J Ophthalmol*. 1967;64(1):23–35.
- Lee NS, Ong K. Changes in refraction after cataract phacoemulsification surgery. *Int Ophthalmol*. 2023;43(5):1545–1551. doi: 10.1007/s10792-022-02550-9.
- Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C, Cooper D, Foster PJ, Friedman DS, Scotland G, Javanbakht M, Cochrane C, Norrie J, group E.s. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10052):1389–1397. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30956-4.
- Макогон С.И., Макогон А.С. Исследование коморбидности у пациентов разных возрастных групп с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(1):7–15.
- Makogon SI, Makogon AS. The study of comorbidity in patients with primary open-angle glaucoma in different age groups. *National Journal glaucoma*. 2017;16(1):7–15 (In Russ.).
- Басинский А.С., Газизова И.Р., Куроедов А.В., Петров С.Ю. Катаракта и глаукома: как и когда оперировать? *Национальный журнал глаукома*. 2019;18(3):75–80. doi: 10.25700/NJG.2019.03.09.
- Basinskiy AS, Gazizova IR, Kuroyevov AV, Petrov SYu. Cataract and glaucoma: how&when to operate? *National Journal glaucoma*. 2019;18(3):75–80 (In Russ.). doi: 10.25700/NJG.2019.03.09.
- Ивачёв Е.А. Особенности хирургии катаракты и послеоперационного периода у пациентов с глаукомой (сообщение 1). *Национальный журнал глаукома*. 2022;21(3):59–56. doi: 10.53432/2078-4104-2022-21-3-49-56.
- Ivachev EA. Features of cataract surgery and the postoperative period in patients with glaucoma (part 1). *National Journal glaucoma*. 2022;21(3):49–56 (In Russ.). doi: 10.53432/2078-4104-2022-21-3-49-56.
- Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Соловьева Г.М., Баталина Л.В. 15-летний опыт комбинированной хирургии катаракты и глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(2):38–46.
- Pershin KB, Pashinova NF, Tsygankov AYU, Solovyeva GM, Batalina LV. 15-years of experience of cataract and glaucoma surgery with phacoemulsification combined with non-penetrating deep sclerectomy. *National Journal glaucoma*. 2017;16(2):38–46 (In Russ.).
- Bhagat PR, Prajapati KM. Manual small-incision cataract surgery and glaucoma — A dilemma of the duo. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(11):3797–3802. doi: 10.4103/ijo.IJO_1317_22.
- Vizzeri G, Weinreb RN. Cataract surgery and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(1):20–24. doi: 10.1097/ICU.0b013e328332f562.
- Adelman RA, Brauner SC, Afshari NA, Grosskreutz CL. Cataract formation after initial trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology*. 2003;110(3):625–629. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01769-4.
- Gedde SJ, Heuer DK, Parrish RK, 2nd, Tube Versus Trabeculectomy Study G. Review of results from the Tube Versus Trabeculectomy Study. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(2):123–128. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283360b68.
- Rajavi Z, Moezzi-Ghadim H, Kamrava K. The effect of trabeculectomy on cataract formation or progression. *J Ophthalmic Vis Res*. 2009;4(2):84–89.
- Vesti E. Development of cataract after trabeculectomy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1993;71(6):777–781. doi: 10.1111/j.1755-3768.1993.tb08599.x.
- Bigger JF, Becker B. Cataracts and primary open-angle glaucoma: the effect of uncomplicated cataract extraction on glaucoma control. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1971;75(2):260–272.
- Hansen MH, Gyldenkerne GJ, Otland NW, Corydon L, Naeser K. Intraocular pressure seven years after extracapsular cataract extraction and sulcus implantation of a posterior chamber intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*. 1995;21(6):676–678. doi: 10.1016/S0886-3350(13)80565-2.
- Matsumura M, Mizoguchi T, Kuroda S, Terauchi H, Nagata M. [Intraocular pressure decrease after phacoemulsification-aspiration+ intraocular lens implantation in primary open angle glaucoma eyes]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1996;100(11):885–889. Japanese.
- Poley BJ, Lindstrom RL, Samuelson TW, Schulze R, Jr. Intraocular pressure reduction after phacoemulsification with intraocular lens implantation in glaucomatous and nonglaucomatous eyes: evaluation of a causal relationship between the natural lens and open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(11):1946–1955. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.05.061.
- Shingleton BJ, Laul A, Nagao K, Wolff B, O'Donoghue M, Eagan E, Flattum N, Desai-Bartoli S. Effect of phacoemulsification on intraocular pressure in eyes with pseudoexfoliation: single-surgeon series. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(11):1834–1841. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.07.025.
- Манцева Я.Ю., Астахов С.Ю., Ананьевская П.В., Титаренко А.И. Влияние фактоэмulsификации на уровень внутриглазного давления у больных с сочетанием катаракты и открытоугольной глаукомы. *Офтальмологические ведомости*. 2013;6(1):29–34.
- Mantseva YaYu, Astakhov SYu, Ananyevskaya PV, Titarenko AI. The influence of phacoemulsification on the intraocular pressure level in patients with co-existing cataract and open-angle glaucoma. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2013;6(1):29–34 (In Russ.).
- Chen PP, Lin SC, Junk AK, Radhakrishnan S, Singh K, Chen TC. The Effect of Phacoemulsification on Intraocular Pressure in Glaucoma Patients: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1294–1307. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.021.
- Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Effect of cataract surgery on intraocular pressure control in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(11):1779–1786. doi: 10.1016/S0886-3350(01)01036-7.
- Armstrong JJ, Wasiuta T, Kiatos E, Malvankar-Mehta M, Hutnik CML. The Effects of Phacoemulsification on Intraocular Pressure and Topical Medication Use in Patients With Glaucoma: A Systematic Review and Meta-analysis of 3-Year Data. *J Glaucoma*. 2017;26(6):511–522. doi: 10.1097/IJG.0000000000000643.
- Masis M, Mineault PJ, Phan E, Lin SC. The role of phacoemulsification in glaucoma therapy: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(5):700–710. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.08.006.
- Mansberger SL, Gordon MO, Jampel H, Bhorade A, Brandt JD, Wilson B, Kass MA, Ocular Hypertension Treatment Study G. Reduction in intraocular pressure after

- cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1826–1831. doi: 10.1016/j.optha.2012.02.050.
27. Рябцева А.А., Югай М.П. Изменение внутриглазного давления в ранние сроки после фактоэмульсификации катаракты. Точка зрения Восток-Запад. 2014;1:84–86.
 - Ryabtseva AA, Yugai MP. Change of intraocular pressure in the proximal period after cataract phacoemulsification. *Tochka zreniya Vostok-Zapad* 2014;1:84–86 (In Russ.).
 28. Huang G, Gonzalez E, Lee R, Chen YC, He M, Lin SC. Association of biometric factors with anterior chamber angle widening and intraocular pressure reduction after uneventful phacoemulsification for cataract. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(1):108–116. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.06.037.
 29. Колесников А.В., Бань Е.В., Колесникова М.А., Мироненко Л.В., Прозорова А.И., Севостьянов А.Е. Сравнительный анализ динамики внутриглазного давления после фактоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы в глазах с первичной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2019;20(3):49–57. doi: 10.53432/2078-4104-2021-20-3-49-57.
 - Kolesnikov AV, Ban' EV, Kolesnikova MA, Mironenko LV, Prozorova AI, Sevostyanov AE. Comparative analysis of intraocular pressure dynamics after phacoemulsification with intraocular lens implantation in eyes with primary glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2021;20(3):49–57 (In Russ.). doi: 10.25700/2078-4104-2021-20-3-49-57.
 30. Поступаева Н.В., Сорокин Е.Л., Пашенцев Я.Е. Алгоритм прогнозирования повышения внутриглазного давления после фактоэмульсификации у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2021;20(4):27–36. doi: 10.53432/2078-4104-2021-20-4-27-36.
 - Postupaeva NV, Sorokin EL, Pashentsev YE. Algorithm for predicting an increase in intraocular pressure after phacoemulsification in patients with primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2021;20(4):27–36 (In Russ.). doi: 10.53432/2078-4104-2021-20-4-27-36.
 31. Alaghband P, Beltran-Agullo L, Galvis EA, Overby DR, Lim KS. Effect of phacoemulsification on facility of outflow. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(11):1520–1526. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311548.
 32. Meyer MA, Savitt ML, Kopitas E. The effect of phacoemulsification on aqueous outflow facility. *Ophthalmology*. 1997;104(8):1221–1227. doi: 10.1016/s0161-6420(97)30154-7.
 33. Laurrell CG, Lydahl E. Evaluation of aqueous outflow facility in patients with high intraocular pressure after cataract surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006;37(6):476–480. doi: 10.3928/15428877-20061101-05.
 34. Kee C, Moon SH. Effect of cataract extraction and posterior chamber lens implantation on outflow facility and its response to pilocarpine in Korean subjects. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(9):987–989. doi: 10.1136/bjo.84.9.987.
 35. Lee PF, Trotter RR. Tonographic and gonioscopic studies before and after cataract extraction. *AMA Arch Ophthalmol*. 1957;58(3):407–416. doi: 10.1001/archophth.1957.00940010419015.
 36. Kee C, Seo K. The effect of interleukin-1 α on outflow facility in rat eyes. *J Glaucoma*. 1997;6(4):246–249.
 37. Wang N, Chintala SK, Fini ME, Schuman JS. Ultrasound activates the TM ELAM-1/IL-1/NF-kappaB response: a potential mechanism for intraocular pressure reduction after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(5):1977–1981. doi: 10.1167/iovs.02-0631.
 38. Gimbrone MA, Jr., Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest*. 1997;100(11 Suppl):S61–65.
 39. Lee RY, Chen RI, Kasuga T, Cui QN, Porco TC, Lin SC. The Effect of Cumulative Dissipated Energy on Changes in Intraocular Pressure After Uncomplicated Cataract Surgery by Phacoemulsification. *J Glaucoma*. 2016;25(7):565–570. doi: 10.1097/IJG.0000000000000311.
 40. Damji KF, Konstas AG, Liebmann JM, Hodge WG, Ziakas NG, Giannikakis S, Mintsoulis G, Merkur A, Pan Y, Ritch R. Intraocular pressure following phacoemulsification in patients with and without exfoliation syndrome: a 2 year prospective study. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(8):1014–1018. doi: 10.1136/bjo.2006.091447.
 41. Widder RA, Jordan JF, Kuhnrich P, Luebke J, Roessler GF, Anton A. The effect of additional trabecular aspiration to phacoemulsification and trabectome as a triple procedure in pseudoexfoliation glaucoma: a case-matched study. *Int Ophthalmol*. 2018;38(6):2341–2347. doi: 10.1007/s10792-017-0732-y.
 42. Moghimi S, Johari M, Mahmoudi A, Chen R, Mazloumi M, He M, Lin SC. Predictors of intraocular pressure change after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(3):283–289. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308601.
 43. Poley BJ, Lindstrom RL, Samuelson TW. Long-term effects of phacoemulsification with intraocular lens implantation in normotensive and ocular hypertensive eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(5):735–742. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.12.045.
 44. Shao T, Hong J, Xu J, Le Q, Wang J, Qian S. Anterior Chamber Angle Assessment by Anterior-segment Optical Coherence Tomography After Phacoemulsification With or Without Goniosynechialysis in Patients With Primary Angle Closure Glaucoma. *J Glaucoma*. 2015;24(9):647–655. doi: 10.1097/IJG.0000000000000061.
 45. Lin SC, Masis M, Porco TC, Pasquale LR. Predictors of Intraocular Pressure After Phacoemulsification in Primary Open-Angle Glaucoma Eyes with Wide Versus Narrower Angles (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2017;115:T6.
 46. Калижникова Е.А., Лебедев О.И., Козаченко Г.М., Булгакова В.А., Атаманенко А.А. Активация увеосклерального оттока при фактоэмульсификации катаракты у пациентов с первичной глаукомой. Новости глаукомы. 2016;37(1):104.
 - Kalizhnikova EA, Lebedev OI, Kozachenko GM, Bulgakova VA, Atamanenko AA. Uveoscleral outflow activation in cataract phacoemulsification in patients with primary glaucoma. *Glaucoma news*. 2016;37(1):104 (In Russ.).
 47. Miyake K, Asakura M, Kobayashi H. Effect of intraocular lens fixation on the blood-aqueous barrier. *Am J Ophthalmol*. 1984;98(4):451–455. doi: 10.1016/0002-9394(84)90130-2.
 48. Hansen TE, Naeser K, Rask KL. A prospective study of intraocular pressure four months after extracapsular cataract extraction with implantation of posterior chamber lenses. *J Cataract Refract Surg*. 1987;13(1):35–38. doi: 10.1016/s0886-3350(87)80007-x.
 49. Shingleton BJ, Rosenberg RB, Teixeira R, O'Donoghue MW. Evaluation of intraocular pressure in the immediate postoperative period after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(11):1953–1957. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.06.039.
 50. Levkovitch-Verbin H, Hahot-Wilner Z, Burla N, Melamed S, Goldenfeld M, Bar-Sela S, Sachs D. Intraocular pressure elevation within the first 24 hours after cataract surgery in patients with glaucoma or exfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 2008;115(1):104–108. doi: 10.1016/j.optha.2007.03.058.
 51. Legrand M, Blumen-Ohana E, Laplace O, Adam R, Akesbi J, Colas E, Nordmann JP. Early postoperative intraocular pressure after phacoemulsification: Normal patients versus glaucoma patients. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(7):633–638. doi: 10.1016/j.jfo.2015.02.003.
 52. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Козлова И.В., Косова Д.В. Частота встречаемости и возможные причины офтальмогипертензии после фактоэмульсификации у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2017;16(3):63–69.
 - Avetisov SE, Elichev VP, Kozlova IV, Kosova JV. Frequency of occurrence and possible causes of ophthalmic hypertension after phacoemulsification in POAG patients. *National Journal glaucoma*. 2017;16(3):63–69 (In Russ.).
 53. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Козлова И.В., Косова Д.В. Состояние офтальмотонуса у пациентов с глаукомой после фактоэмульсификации. Национальный журнал глаукома. 2017;16(2):3–7.
 - Avetisov SE, Elichev VP, Kozlova IV, Kosova JV. IOP after phacoemulsification in patients with glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2017;16(2):3–7 (In Russ.).
 54. Slabaugh MA, Bojikian KD, Moore DB, Chen PP. Risk factors for acute postoperative intraocular pressure elevation after phacoemulsification in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(4):538–544. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.08.048.
 55. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Влияние факхирургии на гидродинамику глаза после предшествующей синустрабекулэктомии. Вестник офтальмологии. 2018;134(5):99–103. doi: 10.17116/oftalm201813405199.
 - Avetisov SE, Elichev VP, Petrov SYu, Volzhanin AV. Influence of cataract phacoemulsification on eye hydrodynamics in patients with prior trabeculectomy. *Vestnik Oftalmologii*. 2018;134(5):99–103 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalm201813405199.
 56. Dickens MA, Cashwell LF. Long-term effect of cataract extraction on the function of an established filtering bleb. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996;27(1):9–14.
 57. Klink J, Schmitz B, Lieb WE, Klink T, Grein HJ, Sold-Darseeff J, Heinold A, Grehn F. Filtering bleb function after clear cornea phacoemulsification: a prospective study. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(5):597–601. doi: 10.1136/bjo.2004.041988.
 58. Shingleton BJ, O'Donoghue MW, Hall PE. Results of phacoemulsification in eyes with preexisting glaucoma filters. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(6):1093–1096. doi: 10.1016/s0886-3350(03)00133-0.
 59. Slabaugh MA, Bojikian KD, Moore DB, Chen PP. The effect of phacoemulsification on intraocular pressure in medically controlled open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(1):26–31. doi: 10.1016/j.jajo.2013.08.023.
 60. Shingleton BJ, Pasternack JJ, Hung JW, O'Donoghue MW. Three and five year changes in intraocular pressures after clear corneal phacoemulsification in open angle glaucoma patients, glaucoma suspects, and normal patients. *J Glaucoma*. 2006;15(6):494–498. doi: 10.1097/01.jig.000022294.31411.92.
 61. Mierzejewski A, Elik I, Kaluzny B, Zygułska M, Harasimowicz B, Kaluzny JJ. Cataract phacoemulsification and intraocular pressure in glaucoma patients. *Klin Oczna*. 2008;110(1–3):11–17.
 62. Matlach J, Bender S, König J, Binder H, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Investigation of intraocular pressure fluctuation as a risk factor of glaucoma progression. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:9–16. doi: 10.2147/OPTH.S186526.
 63. Holm JL, Bach-Holm D, Holm LM, Vestergaard AH. Prophylactic treatment of intraocular pressure elevation after uncomplicated cataract surgery in nonglaucomatous eyes — a systematic review. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(6):545–557. doi: 10.1111/aos.14092.
 64. Hayashi K, Yoshida M, Manabe SI, Yoshimura K. Prophylactic Effect of Oral Acetazolamide against Intraocular Pressure Elevation after Cataract Surgery in Eyes with Glaucoma. *Ophthalmology*. 2017;124(5):701–708. doi: 10.1016/j.optha.2016.12.027.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Воронин Григорий Викторович
доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5769-6593>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Берсункаев Мансур Куриевич
аспирант
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0642-8262>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Волжанин Андрей Вячеславович
младший научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1421-8882>

ABOUT THE AUTHORS

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Voronin Grigory V.
MD, Professor, leading researcher of the Optical media eye pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5769-6593>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Bersunkaev Mansur K.
postgraduate
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0642-8262>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Volzhanin Andrey V.
junior researcher of the Glaucoma department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1421-8882>

Синдром сухого глаза у пациентов рефракционного профиля. Обзор литературы



А.В. Дога



С.А. Борзенков



И.А. Мушкова



А.Н. Каримова

М.Р. Образцова, М.Х. Хубецова, Д.С. Островский

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):617-623

Синдром сухого глаза — многофакторное заболевание глазной поверхности, в основе которого лежит развитие явлений гиперосмолярности, воспаления и нейросенсорных нарушений в дисбалансе структурных компонентов слезной пленки. Основными жалобами пациентов рефракционного профиля после проведения кераторефракционной хирургии являются ощущение сухости в глазах, инородного тела, покраснения, размытости изображения, что обусловлено клиническими проявлениями пострефракционного синдрома сухого глаза. Существуют факторы, которые способствуют развитию пострефракционного синдрома сухого глаза, такие как нейротрофическая эпителиопатия, послеоперационное воспаление, повреждение бокаловидных клеток, токсическая эпителиопатия роговицы, вызванная консервантами, содержащимися в глазных каплях, приводящими к неадекватному восстановлению слезной пленки. В клинической практике для оценки стабильности слезной пленки используют способ определения времени разрыва слезной пленки с помощью инвазивных и неинвазивных методов. В настоящее время данные лабораторной диагностики расширяют понимание патогенеза, этиологии и механизмов, лежащих в основе синдрома сухого глаза на молекулярном уровне, что облегчает диагностику, прогноз синдрома сухого глаза. К лабораторным методам оценки состояния глазной поверхности относят методы изучения биомаркеров слезной жидкости, импрессионной цитологии с анализом состояния бокаловидных клеток. В связи с этим необходимо расширить понимание основных этиопатогенетических звеньев синдрома сухого глаза, увеличить спектр диагностики состояния глазной поверхности на до- и послеоперационном этапе ведения пациентов, что позволит определять успех кераторефракционной операции и стабильное течение послеоперационного периода.

Ключевые слова: слезная пленка, синдром сухого глаза, кераторефракционная хирургия, слезная жидкость, цитокины

Для цитирования: Дога А.В., Борзенков С.А., Мушкова И.А., Каримова А.Н., Образцова М.Р., Хубецова М.Х., Островский Д.С. Синдром сухого глаза у пациентов рефракционного профиля. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2023;20(4):617-623. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-617-623>

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

Конфликт интересов отсутствует



Dry Eye Syndrome in Refractive Patients. Literature Review

A.V. Doga, S.A. Borzenok, I.A. Mushkova, A.N. Harimova, M.R. Obratsova, M.Kh. Khubetsova, D.S. Ostrovskiy

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):617–623

Dry eye syndrome is a multifactorial disease of the ocular surface, which is based on the development of hyperosmolarity, inflammation and sensorineural disorders in the imbalance of the structural components of the tear film. The main complaints of refractive patients after keratorefractive surgery are a feeling of dryness in the eyes, a foreign body, redness, blurring of the image, which is due to the clinical manifestations of post-refractive dry eye syndrome. There are factors that contribute to the development of post-refractive dry eye syndrome, such as: neurotrophic epitheliopathy, postoperative inflammation, damage to goblet cells, toxic corneal epitheliopathy caused by preservatives contained in eye drops, leading to inadequate restoration of the tear film. In clinical practice, to assess the stability of the tear film, a method is used to determine the tear film rupture time using invasive and non-invasive methods. Invasive methods include: staining of the ocular surface with a solution of fluorescein during the Norn test. To date, laboratory diagnostics expands the understanding of the pathogenesis, etiology and mechanisms underlying the xerosis of the ocular surface at the molecular level, and also facilitates the diagnosis and prognosis of dry eye syndrome. Laboratory methods of the ocular surface include the study of biomarkers of lacrimal fluid, conducting impression cytology with an assessment of the condition of goblet cells. In this regard, it is necessary to have a deep understanding of the main etiopathogenetic links of dry eye syndrome, a wide range of diagnostics of the condition of the ocular surface before and after the surgical stage of patient management, which will determine the success of keratorefractive surgery and a stable course of the postoperative period.

Keywords: tear film, dry eye syndrome, keratorefractive surgery, tear fluid, cytokines

For citation: Doga A.V., Borzenok S.A., Mushkova I.A., Harimova A.N., Obratsova M.R., Khubetsova M.Kh., Ostrovskiy D.S. Dry Eye Syndrome in Refractive Patients. Literature Review. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):617–623. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-617-623>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Синдром сухого глаза (ССГ) является одной из ведущих причин заболеваний глазной поверхности в мире [1, 2]. ССГ может быть обусловлен изменением гормонального статуса, приемом лекарственных препаратов, возрастными реорганизационными и воспалительными процессами мейбомиевых желез, особенностями климатических условий проживания, микроклиматом рабочей и домашней зоны, наличием сопутствующей соматической патологии [3, 4]. Однако из-за всеобщей популяризации кераторефракционной хирургии (КРХ), позиционирующаяся как высокотехнологичная отрасль офтальмологии с предсказуемым, стабильным рефракционным результатом, способна быть триггером для формирования ятрогенного ССГ или усиления исходных признаков нарушения гомеостаза слезной пленки у пациентов рефракционного профиля [5–7]. В связи с этим у пациентов, планирующих кераторефракционную операцию, может сформироваться неудовлетворенность качеством зрительных функций после проведения лазерной коррекции зрения, что объясняется оптической ролью слезной пленки. Основными жалобами, обусловленными послеоперационным ССГ, могут быть зрительный дискомфорт, ощущение расфокусировки изображения, покраснение глаз, повышенная чувствительность к инстилляциям индифферентных препаратов [8, 9]. Таким образом, своевременный комплексный диагностический подход к определению состояния глазной поверхности у пациентов, планирующих проведение КРХ, с возможностью дооперационной нормализации

гомеостаза слезной пленки, выбора оптимальной технологии лазерной коррекции в каждом конкретном клиническом случае позволит получать профиль удовлетворенного пациента.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

Отчет Международного семинара Общества по изучению слезной пленки и глазной поверхности (TFOS) по проблемам сухого глаза (DEWS) от 2017 года определил ССГ как многофакторное заболевание глазной поверхности и подчеркнул значимость явлений гиперосмолярности, воспаления и нейросенсорных нарушений в дисбалансе структурных компонентов слезной пленки [10]. Выделяют два основных направления в развитии ССГ: процессы, связанные с повышенной испаряемостью слезы с глазной поверхности, и процессы, связанные с нарушением слезопродукции и слезооттока [11]. Эти два процесса приводят к повышению осмолярности слезы, а в последующем и к развитию местной воспалительной реакции глазной поверхности, что и составляет этиопатогенетическое звено развития ССГ [11].

В основе пострефракционного ССГ лежит нарушение анатомо-физиологических связей глазной поверхности вследствие пересечения нервных волокон во время операции, недостаточность секреции слезной жидкости и липидного компонента мейбомиевых желез, что приводит к нарушению гомеостаза слезной пленки [12, 13]. Хотя происходящие нарушения слезной пленки возникают почти у всех пациентов после КРХ, но при наличии уже существующих симптомов ССГ

А.В. Дога, С.А. Борзенко, И.А. Мушкова, А.Н. Каримова, М.Р. Образцова, М.Х. Хубецова, Д.С. Островский

имеется повышенный риск развития более тяжелой стадии ксероза глазной поверхности [13, 14].

Существуют факторы, которые способствуют развитию пострефракционного ССГ, такие как нейротрофическая эпителиопатия, послеоперационное воспаление, повреждение бокаловидных клеток, токсическая эпителиопатия роговицы, вызванная консервантами, содержащимися в глазных каплях, что приводит к неадекватному восстановлению слезной пленки [15].

Хирургическое пересечение нервных волокон суббазального сплетения и стромы еще больше усугубляет послеоперационный ССГ. Это обусловлено снижением чувствительности роговицы, что приводит к подавлению частоты морганий и уменьшению базальной и рефлекторной слезопродукции [16–19]. Чем выше степень миопии, тем больше глубина абляции и, как следствие, снижение чувствительности роговицы за счет большей зоны повреждения глубоких стромальных нервов, что обуславливает замедленную регенерацию подэпителиального нервного сплетения и развитие ССГ [20].

При рефракционной экстракции лентикулы происходит меньшее повреждающее воздействие на стромальные нервные волокна роговицы, что способствует большей стабильности слезной пленки через 3, 6 и 12 месяцев после операции по сравнению с роговичной клапанной хирургией [21–23]. Таким образом, ключевое различие между технологией роговичной клапанной хирургии (ФемтоЛазик) и технологией роговичной экстракции лентикулы (SMILE) заключается в том, что при технологии ФемтоЛазик происходит воздействие лазерной энергии на эпителий и переднюю строму роговицы, что приводит к большей резекции чувствительных нервов роговицы, в то время как при технологии SMILE имеет место воздействие на заднее стромальное ложе с относительно большей сохранностью суббазального нервного сплетения роговицы [24, 25].

Кроме того, изменение профиля роговицы после проведения КРХ также способствует развитию ССГ, что обусловлено неравномерным распределением слезной пленки по глазной поверхности, усиливающимся при взаимодействии роговицы с измененной кривизной и пальпебральной частью век при их соприкосновении [17].

В построение водно-муцинового слоя слезной пленки свой вклад вносят бокаловидные клетки посредством секреции гликопротеинов. Уменьшение количества или нарушение функции бокаловидных клеток после проведения КРХ приводит к нарушению водно-муцинового слоя слезной пленки за счет механического сдавления глазной поверхности вакуумным кольцом, используемым при рефракционной экстракции лентикулы или формировании роговичного клапана [26, 27].

Частое закапывание глазных капель, содержащих консерванты, может оказывать токсическое действие на конъюнктиву и роговицу, способствуя развитию ССГ [28]. Наиболее широко используемый консервант для глазных капель — бензалкония хлорид (БХ), который

растворяет липидный слой, приводит к повышенному испарению слезы и ее нестабильности на глазной поверхности [29]. БХ также вызывает разрушение бокаловидных клеток и микроворсинок эпителия, что обуславливает нарушение межклеточного взаимодействия [29].

Не менее важным критерием, определяющим состояние глазной поверхности перед проведением КРХ, является длительное или неправильное использование мягких контактных линз (МКЛ). Как правило, дискомфорт при ношении МКЛ связан с ССГ. Носители МКЛ испытывают зрительный дискомфорт за счет изменения уровня удержания слезы на глазной поверхности, связанного с трением поверхности МКЛ о поверхность глаза [30]. Было отмечено, что МКЛ полностью закрывает роговицу и заходит примерно на 2 мм на бульбарную конъюнктиву, тем самым нарушая целостность слезной пленки за счет нарушения адгезии муцина и повреждения микроворсинок эпителия роговицы [31]. Было показано, что на клеточном уровне ношение МКЛ приводит к метаплазии конъюнктивы, при этом эпителиальные клетки уплощаются и увеличиваются по форме, что отражает механическое воздействие МКЛ [32]. В связи с этим плотность бокаловидных клеток конъюнктивы снижается после 3-месячного периода ношения МКЛ. Однако это состояние обратимо после отказа от применения МКЛ [32, 33]. У пациентов, использующих МКЛ, могут быть признаки дисрегуляторного состояния глазной поверхности в виде нейротрофической эпителиопатии, замедленной реэпителизации, субэпителиальной фиброплазии, приводящих к субъективным признакам ССГ, что требует не просто отказа от ношения МКЛ, но и назначения курса консервативной терапии.

Таргетной схемой в устранении гипоксической кератопатии на фоне ношения МКЛ является использование противовоспалительной стероидной терапии, слезозаместителей, обеспечивающих увлажнение глазной поверхности и компенсирующих недостаток слезы [34]. На фармакологическом рынке в России хорошую эффективность в дополнительном увлажнении глазной поверхности представляет препарат Хилопарин-Комод®, рекомендованный к закапыванию до 6 раз в день. Данный препарат представляет собой комбинацию гиалуроната натрия, обладающего способностью удерживать воду на глазной поверхности, и гепарина, положительно влияющего на микроциркуляцию, оказывая противовоспалительное, противоотечное действие [35]. А для пролонгированного увлажнения глазной поверхности во время ночного сна можно использовать препарат Парин-Пос® в качестве средства репаративной регенерации эпителия роговицы [36].

В связи с этим должное увлажнение глазной поверхности и противовоспалительная терапия остаются решающими звеньями в патогенетическом лечении ССГ, что необходимо для облегчения реабилитационного периода и снижения риска вторичных осложнений.

Несмотря на большую вариацию этиологических факторов в развитии ССГ и общемировую популярность КРХ, одно из ведущих мест в патогенезе ССГ занимает воспалительный процесс.

При дисфункции слезной пленки и формирующемся ксеротическом процессе стимулируется продукция провоспалительных цитокинов глазной поверхности, поддерживающая хроническое иммунное воспаление, вызывающее активацию противовоспалительных цитокинов и апоптоз бокаловидных клеток [16]. При проведении КРХ происходит усиление воспалительного процесса на глазной поверхности, а послеоперационный период после КРХ протекает за счет механизмов, опосредованных простагландинами и цитокинами, которые способствуют апоптозу кератоцитов и активации про- и противовоспалительных факторов [37]. При этом запускается циклический процесс, при котором высвобождаются дополнительные провоспалительные медиаторы, включая матриксную металлопротеиназу-9 (ММР-9), вызывая дальнейший каскад воспалительных реакций на глазной поверхности [38]. ММР-9 представляет собой протеолитический фермент, выделяемый эпителиальными клетками, уровень которого повышен у пациентов с ССГ в том случае, когда имеют место дестабилизация слезной пленки и нарушения эпителизации роговицы [39].

В связи с высокой значимостью проблемы ССГ после КРХ ведутся многочисленные работы по углубленному изучению патогенеза ССГ, в частности попытки выявления цитокинов, играющих при этом ключевую роль. В литературе имеется большое количество работ, демонстрирующих, что при ССГ наблюдается повышение следующих цитокинов: IL-6, IL-23, TNF- α , IL-1 β , которые, в свою очередь, влияют на активацию других провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10 [40, 41]. Вместе с тем в ряде работ все больше заявляется о том, что цитокины IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-10 и ММР-9 являются наиболее характерными биомаркерами при верификации ССГ и имеют прямую корреляцию с тяжестью клинической картины [42].

Таким образом, выявление звеньев этиопатогенеза ССГ является неотъемлемой частью ведения пациентов с данной патологией, что помогает адаптировать стратегии патогенетически ориентированного лечения ксероза глазной поверхности и определять выбор оптимальной технологии КРХ.

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

Основными жалобами пациентов рефракционного профиля после проведения КРО являются ощущение сухости в глазах, инородного тела, покраснения, размытости изображения, что обусловлено клиническими проявлениями пострефракционного ССГ [10, 13, 14]. Однако существуют пациенты, у которых после выполнения КРХ нет никаких субъективных клинических признаков ССГ, и их не относят к группе лиц,

страдающих индуцированной формой ССГ. Таких пациентов можно отнести в группу с доклинической формой ССГ или в группу с отсутствием клинической картины ССГ по причине нарушения чувствительности роговицы в раннем послеоперационном периоде [43].

В связи с этим глубокое понимание основных этиопатогенетических звеньев ССГ, широкий спектр диагностики состояния глазной поверхности на до- и послеоперационном этапе ведения пациентов позволят определить успех КРО и стабильное течение послеоперационного периода.

В клинической практике для оценки стабильности слезной пленки используют способ определения времени разрыва слезной пленки (ВРСП) с помощью инвазивных и неинвазивных методов [44]. К инвазивным методам относится окрашивание глазной поверхности раствором флюоресцеина при проведении пробы Норна, а к неинвазивным — анализ ВРСП с помощью современных диагностических скрининговых модулей для оценки состояния глазной поверхности с помощью щелевой лампы Mediworks (Китай) с формированием отчета по показателям ВРСП, высоты слезного мениска, распределения липидного слоя; корнеотопографа Sirius Schwind (Германия) с дополнительным сервисом по определению ВРСП [45].

Следует отметить, что разрывы слезной пленки можно также регистрировать на экране aberromетра, на котором визуализируются кольца Плацидо с отражением суммарных среднеквадратичных аберраций и аберраций высших порядков. Если слезная пленка будет нестабильна, то это в последующем может привести к ошибкам при расчетах КРХ [44].

С помощью метода оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка глаза можно определять высоту слезного мениска, толщину слезной пленки и поперечное сечение роговицы [46]. Нормальная высота слезного мениска обычно составляет 0,2–0,5 мм, в то время как у пациента с ССГ — менее 0,2 мм [47].

В настоящее время лабораторная диагностика расширяет возможности для понимания патогенеза, этиологии и механизмов, лежащих в основе ксероза глазной поверхности на молекулярном уровне, облегчает также диагностику, прогноз и мониторинг ССГ и предлагает использовать потенциальные мишени для разработки новых терапевтических средств по стабилизации глазной поверхности [44].

Слезная жидкость представляет собой сложную структуру, состоящую из нескольких видов биомолекул, таких как белки, пептиды, липиды, муцины и метаболиты, выделяемых слезной железой, мейбомиевыми железами, роговицей, конъюнктивой и сосудистыми структурами. За последние два десятилетия слеза стала надежным источником для идентификации биомаркеров при многих глазных заболеваниях благодаря возможности получения образцов слезы с последующей лабораторной интерпретацией результатов [45, 46].

При наличии воспалительного состояния глазной поверхности в слезной жидкости обнаруживаются повышенные концентрации цитокинов, хемокинов, факторов роста, колониестимулирующих факторов, ферментов, нейропептидов, муцинов, белковых компонентов, которые запускают каскадный механизм воспалительного генеза с последующим нарушением барьерной функции слезной пленки [47]. Цитокины являются критическими регуляторами роста, миграции, дифференцировки и развития межклеточных контактов и потенциальными факторами, которым отводится роль биомаркеров при ССГ [47]. Выработка провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IFN- γ и TNF- α), которые опосредуют межклеточную коммуникацию, увеличивается при осмотических, воспалительных и механических повреждениях глазной поверхности [48, 49]. У каждого цитокина свои функции в запуске каскадной реакции воспалительного генеза. Например, IL-1 β , помимо того, что он является провоспалительным по своей природе, также участвует в клеточном апоптозе и гиперчувствительности к боли [50]. IL-17, который действует на различные типы клеток как провоспалительный и противомикробный цитокин, индуцирует выработку IL-6, оба цитокина активируются при ССГ [51].

В метаанализе по изучению уровня цитокинов в 60 % публикаций было отражено повышение концентраций IFN- γ , TNF- α , антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA), IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 [51–53]. В основе триггера ССГ лежит явление гиперосмолярности слезы, которое может вызывать апоптоз в клетках конъюнктивы и роговицы, запуская воспалительный каскад. Провоспалительные цитокины активируют макрофагальную систему глазной поверхности, что способствует выработке противовоспалительных факторов и дополнительной секреции эндогенных протеаз [51]. Поскольку в здоровом глазу протеазы и ингибиторы эндогенных протеаз находятся в равновесии в слезной пленке, их дисбаланс может привести к развитию хронического воспалительного процесса. Протеазы играют ключевую роль в воспалении и считаются терапевтическими мишенями и биомаркерами при ССГ [54]. В ряде исследований было показано, что MMP-9 влияет на воспалительные пути и иммунные реакции при ССГ, а также коррелирует с тяжестью течения ССГ [54, 55].

Таким образом, исследование биомаркеров слезной жидкости в лабораторных условиях помогает уточнять этиопатогенез ССГ с последующей верификацией таргетной терапии на до- и послеоперационном этапе.

Интересным методом, позволяющим оценивать морфологические структуры роговицы, является конфокальная микроскопия. Согласно данным конфокальной микроскопии, морфологическое восстановление поверхностного нервного сплетения роговицы происходит в течение 3 месяцев после выполнения КРХ по технологии ФемтоЛазик, а формирование синапсов между нервными волокнами становятся видимым приблизительно

к 6-му месяцу после операции [56, 57]. Стромальные и центральные суббазальные пучки нервных волокон отсутствуют в первые месяцы после проведения ФемтоЛазик, поскольку они пересечены во время формирования лоскута и фотоабляции стромы [58]. Для их визуализации при проведении конфокальной микроскопии требуется до 5 лет восстановления поврежденных нервных волокон, однако их морфологические особенности характеризуются изогнутым рисунком ветвления нервных волокон [59]. При этом после выполнения КРХ по технологии SMILE морфологическое восстановление поверхностного нервного сплетения роговицы происходит в течение 4 недель.

На снимке при выполнении конфокальной микроскопии отчетливые суббазальные нервные волокна видны через 1 неделю после операции по технологии SMILE, а через 4 недели происходит значительное восстановление плотности, длины и количества суббазальных нервных волокон роговицы [60]. В метаанализе было показано, что плотность суббазальных нервных волокон через 1 месяц была выше при выполнении технологии SMILE, чем при технологии ФемтоЛазик. Однако через 6 месяцев после операции не было обнаружено существенной разницы по данным конфокальной микроскопии при обеих технологиях [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глазная поверхность постоянно подвергается воздействию агентов внешней и внутренней среды, что приводит к запуску компенсаторных и защитных механизмов, направленных на поддержание гомеостаза слезной пленки. Дисбаланс структурных компонентов слезной пленки приводит к развитию ССГ, который достигает масштабов пандемии [1, 2]. Причины развития или индуцирования ксероза глазной поверхности весьма разнообразны. Среди причин развития ятрогенно-индуцированного ССГ выделяют КРХ [6]. Большое количество проявлений и несоответствие между субъективными и объективными данными у многих пациентов обуславливают сложности в диагностике и лечении данной патологии. В связи с этим глубокое понимание возможных основных этиопатогенетических звеньев ССГ, широкий спектр оценки состояния глазной поверхности, выбор таргетной терапии имеют большое значение для достижения оптимальных клинко-функциональных результатов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

А.В. Дога — научное консультирование, редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
С.А. Борзенко — научное консультирование, редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
И.А. Мушкова — научное консультирование, редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
А.Н. Каримова — научная идея и дизайн работы, сбор данных, написание текста, редактирование статьи;
М.Р. Образцова — сбор данных, написание текста;
М.Х. Хубецова — научная идея и дизайн работы, сбор данных, написание текста, редактирование статьи;
Д.С. Островский — научная идея и дизайн работы, сбор данных, написание текста, редактирование статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Şimşek C, Doğru M, Kojima T, Tsubota K. Current management and treatment of dry eye disease. *Turk J Ophthalmol*. 2018;48(6):309–313. doi: 10.4274/tjo.69320.
- Kim KW, Han SB, Han ER, Woo SJ, Lee JJ, Yoon JC, Hyon JY. Association between depression and dry eye disease in an elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):7954–7958. doi: 10.1167/iovs.11-8050.
- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):276–283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
- Gayton JL. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:405–412. doi: 10.2147/oph.s5555.
- Hyman L. Myopic and hyperopic refractive error in adults: an overview. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14(4):192–197. doi: 10.1080/09286580701535517.
- Applegate RA, Howland HC. Refractive Surgery, Optical Aberrations, and Visual Performance. *J Refract Surg*. 1997;13:295–299. doi: 10.3928/1081-597X-19970501-16.
- Ерёменко А.И., Янченко С.В.. Эпидемиология синдрома «сухого глаза» у лиц пожилого возраста. Вестник новых медицинских технологий. 2009;16(1):150–151.
- Eremenko AI, Yanchenko SV. Epidemiology of dry eye syndrome in the elderly. *Vestnik of New Medical Technologies*. 2009;16(1):150–151 (In Russ.).
- Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, Kinoshita S, Kim H-M, Tchah H-W, Hyon JY, Yoon K-C, Seo KY, Sun X, Chen W, Liang L, Li M, Liu Z. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul. Surf*. 2017;15:65–76. doi: 10.1016/j.jtos.2016.09.003.
- D'Souza S, James E, Swarup R, Mahuvakar S, Pradhan A, Gupta K. Algorithmic approach to diagnosis and management of post-refractive surgerydryeye. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Dec;68(12):2888–2894. doi: 10.4103/ijo.IJO_1957_20.
- Novack GD, Asbell P, Barabino S, Michael VW, Joseph B, Gary NF, Goldstein M, Michael AL, Schrader S, Stapleton F. FOS DEWS II Clinical Trial Design Report. *Ocul Surf*. Author manuscript. 2017;15(3):629–649. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.009.
- Горенков Р.В., Рыбцева А.А., Агафонов Б.В., Дадасева М.Н., Ковальчук Н.А. Синдром сухого глаза в общей врачебной практике. Лекции для врачей. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(33):30–36.
- Gorenkov RV, Ryabtseva AA, Agafonov BV, Dadasheva MN, Kovalchuk NA. Dry eye syndrome in general medical practice. Lectures for doctors. Effective pharmacotherapy. 2019;15(33):30–36 (In Russ.). doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-33-30-36.
- Bower KS, Sia RK, Ryan DS, Mines MJ, Dartt DA. Chronic dry eye in photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: Manifestations, incidence, and predictive factors. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(12):2624–2634. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.06.037.
- Lee B, McLaren J, Eric J, Hodge D, Bourne W. Reinnervation in the cornea after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(12):3660–3664. PMID: 12454033.
- Denoyer A, Landman E, Trinh L, Faure JF, Audin F, Baudouin C. Dry eye disease after refractive surgery: Comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK. *Ophthalmology*. 2015;122(4):669–676. doi: 10.1016/j.optha.2014.10.004.
- Ambrósio Jr R, Tervo T, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: Pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg*. 2008;24(4):396–407. doi: 10.3928/1081597X-20080401-14.
- Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: The interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea*. 1998;17(6):584–589. doi: 10.1097/00003226-199811000-00002.
- Edward YW, Leung A, Rao S, Lam DS. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2131–2135. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00388-2.
- Konomi K, Chen LL, Tarko RS, Scally A, Schaumberg DA, Azar D, Dartt DA. Pre-operative characteristics and a potential mechanism of chronic dry eye after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(1):168–174. doi: 10.1167/iovs.07-0337.
- Pérez-Santonja JJ, Sakla HF, Cardona C, Chipont E, Alió JL. Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for low myopia. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(5):497–504. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00444-9.
- Elfadl MA, Zein HA, Eid AM, Abd Elaleem AT. The ablation depth effect on dry eye after LASIK treatment for myopia. *J Egypt Ophthalmol Soc*. 2018;111:96.
- Salomão MQ, Ambrósio R, Jr, Wilson SE. Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: Mechanical microkeratome versus femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(10):1756–1760. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.05.032.
- Wang B, Naidu RK, Chu R, Dai J, Qu X, Zhou H. Dry eye disease following refractive surgery: A 12-month follow-up of SMILE versus FS-LASIK in high myopia. *J Ophthalmol*. 2015;2015:132417. doi: 10.1155/2015/132417.
- Hammond MD, Madigan WP, Bower KS. Refractive surgery in the United States Army. *Ophthalmology*. 2005;112(2):184–190. doi: 10.1016/j.optha.2004.08.014.
- Alfawaz AM, Algehedan S, Jastaneiah SS, Al-Mansouri S, Mousa A, Al-Assiri A. Efficacy of punctal occlusion in management of dry eyes after laser in situ keratomileusis for myopia. *Current Eye Research*. 2014;39(3):257–262. doi: 10.3109/02713683.2013.841258.
- Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *The Ocular Surface*. 2014;12(1):32–45. doi: 10.1016/j.jtos.2013.09.001.
- Rodriguez AE, Rodriguez-Prats JL, Hamdi IM, Galal A, Awadalla M, Alió JL. Comparison of goblet cell density after femtosecond laser and mechanical microkeratome in LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(6):2570–2575. doi: 10.1167/iovs.06-1259.
- Shin SY, Lee YJ. Conjunctival changes induced by LASIK suction ring in a rabbit model. *Ophthalmic Res*. 2006;38(6):343–349. doi: 10.1159/000096229.
- Huh D, Kay KM, Kim WJ. Superficial punctate keratopathy after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg*. 2004;20(6):835–836. doi: 10.3928/1081-597X-20041101-13.
- Tamimi A, Sheikhzadeh F, Ezabadi SG, Islampanah M, Parhiz P, Fathabadi A, Poudineh M, Khanjani Z, Pourmontaseri H, Orandi S, Mehrabani R, Rahmani M, Deravi N. Post-LASIK dry eye disease: A comprehensive review of management and current treatment options. *Front Med*. 2023;11(10):1057685. doi: 10.3389/fmed.2023.1057685.
- Markoulli M, Kolanu S. Contact lens wear and dry eyes: Challenges and solutions. *Clin Optom (Auckl)*. 2017;9:41–48. doi: 10.2147/OPTO.S111130.
- Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):379–388. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00204-5.
- Doughty MJ. Contact lens wear and the goblet cells of the human conjunctiva — a review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2011;34(4):157–163. doi: 10.1016/j.clae.2011.04.004.
- Colorado LH, Alzahrani Y, Pritchard N, Efron N. Time course of changes in goblet cell density in symptomatic and asymptomatic contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(6):2560–2566. doi: 10.1167/iovs.16-19298.
- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL, Group CPS. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology*. 2000;107(4):631–639. doi: 10.1016/s0161-6420(99)00176-1.
- Ткаченко Н.Б., Астахов С.Ю. Опыт применения «хилопарина» в клинической практике. Офтальмологические ведомости. 2014;7(4):53–62.
- Tkachenko NV, Astakhov SYu. Experience of the use of Hyloparin in clinical practice. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2014;VII(4):53–62 (In Russ.).
- Дора А.В., Майчук Н.В., Мушкова И.А., Бабицкая И.А. Комплексный подход к ведению пациентов с рецидивирующими эрозиями роговицы. Офтальмология. 2021;18(2):338–345. doi: 10.18008/1816-5095-2021-2-338-345.
- Doga AV, Maychuk NV, Mushkova IA, Babitskaya IA. Comprehensive Approach to the Management of Patients with Recurrent Corneal Erosions. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):338–345 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2021-2-338-345.
- Dong Z, Zhou X, Wu J, Zhang Z, Li T, Zhou Z, et al. Small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser LASIK: Comparison of corneal wound healing and inflammation. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(2):263–269. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303415.
- Salomão MQ, Ambrósio R, Jr, Wilson SE. Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: Mechanical microkeratome versus femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(10):1756–1760. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.05.032.
- Chotikavanich S, de Paiva CS, Chen JJ, Bian F, Farley WJ, Pflugfelder SC. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3203–3219. doi: 10.1167/iovs.08-2476.
- Enriquez-De-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, Fernández I, Carreño E, García-Vázquez C, Herreras JM, Calonge M. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol. Vis*. 2010;16:862–873.
- Contreras-Ruiz L, Ghosh-Mitra A, Shatos MA, Dartt DA, Masli S. Modulation of Conjunctival Goblet Cell Function by Inflammatory Cytokines. *Mediat. Inflamm*. 2013;2013:1–11. doi: 10.1155/2013/636812.
- Kobashi H, Kamiya K, Shimizu K. Dry eye after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK: Meta-analysis. *Cornea*. 2017;36(1):85–91. doi: 10.1097/ICO.0000000000000999.
- Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, Kim T, Mehta JS, Messmer EM, Pepose JS, Sangwan VS, Weiner AL, Wilson SE, Wolfsohn JS. TFOS DEWS II Iatrogenic report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):511–538. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.004.
- Сафонова Т.Н., Сикач Е.И., Ожередов И.А. Современные методы исследования стабильности слезной пленки. Вестник офтальмологии. 2019;135(5):92–98. doi: 10.17116/oftalma201913505192.
- Safonova TN, Sikach EI, Ozheredov IA. Current methods of tear film stability assessment. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(5):92–98 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201913505192.
- Fan R, Chan TC, Prakash G, Jhanji V. Applications of corneal topography and tomography: A review. *Clin. Experiment. Ophthalmol*. 2018;46:133–146. doi: 10.1111/ceo.13136.
- Tung CI, Perin AF, Gumus K, Pflugfelder SC. Tear meniscus dimensions in tear dysfunction and their correlation with clinical parameters. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(2):301–310. doi: 10.1016/j.ajo.2013.09.024.
- Chester T, Garg S, Johnston J, Ayers B, Gupta P. How Can We Best Diagnose Severity Levels of Dry Eye Disease: Current Perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:1587–1604. doi: 10.2147/OPHTH.S388289.
- Wu X, Chen X, Ma Y, Lin X, Yu X, He S, Luo Ch, Xu W. Analysis of tear inflammatory molecules and clinical correlations in evaporative dry eye disease caused by meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol*. 2020;40(11):3049–3058. doi: 10.1007/s10792-020-01489-z.
- Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(1):90–100. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.364.

50. Blanco-Vazquez M, Vazquez A, Fernandez I, Novo-Diez A, Martinez-Plaza E, Garcia-Vazquez C, Gonzalez-Garcia MJ, Sobas EM, Calonge M, Enriquez-de-Salamanca A. Inflammation-related molecules in tears of patients with chronic ocular pain and dry eye disease. *Exp Eye Res.* 2022;219:109057. doi: 10.1016/j.exer.2022.109057.
51. Kumar NR, Praveen M, Narasimhan R, Khamar P, D'Souza Sh, Sinha-Roy A, Sethu S, Shetty R, Ghosh A. Tear biomarkers in dry eye disease: Progress in the last decade. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(4):1190–1202. doi: 10.4103/IJO.IJO_2981_22.
52. Liu R, Ma B, Gao Y, Ma B, Liu Y, Qi H. Tear inflammatory cytokines analysis and clinical correlations in diabetes and nondiabetes with dry eye. *Am J Ophthalmol.* 2019;200:10–15. doi: 10.1016/j.ajo.2018.12.001.
53. Roda M, Corazza I, Bacchi-Reggiani ML, Pellegrini M, Taroni L, Giannaccare G, Versura P. Dry Eye Disease and Tear Cytokine Levels-A Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 28;21(9):3111. doi: 10.3390/ijms21093111.
54. Decraecker L, Boeckstaens G, Denadai-Souza A. Inhibition of Serine Proteases as a Novel Therapeutic Strategy for Abdominal Pain in IBS. *Front. Physiol.* 2022;13:948. doi: 10.3389/fphys.2022.880422.
55. Ramos-Llorca A, Scarpellini C, Augustyns K. Proteases and Their Potential Role as Biomarkers and Drug Targets in Dry Eye Disease and Ocular Surface Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):9795. doi: 10.3390/ijms23179795.
56. Erie JC. Corneal wound healing after photorefractive keratectomy: A 3-year confocal microscopy study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2003;101:293–333.
57. Linna TU, Vesaluoma MH, Perez-Santonja JJ, Petroll WM, Alio JL, Tervo TM. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(2):393–397.
58. Calvillo MP, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Corneal reinnervation after LASIK: Prospective 3-year longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(11):3991–3406. doi: 10.1167/iovs.04-0561.
59. Stachs O, Zhivov A, Kraak R, Hovakimyan M, Wree A, Guthoff R. Structural–functional correlations of corneal innervation after LASIK and penetrating keratoplasty. *J Refract Surg.* 2010;26(3):159–167. doi: 10.3928/1081597X-20100224-01.
60. Bandeira F, Yusoff NZ, Yam G, Mehta JS. Corneal re-innervation following refractive surgery treatments. *Neural Regen Res.* 2019;14(4):557–565. doi: 10.4103/1673-5374.247421.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Дога Александр Викторович
доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-клинической работе
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2519-8941>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Борзенко Сергей Анатольевич
доктор медицинских наук, академик РАЕН, заведующий Центром фундаментальной офтальмологии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9160-6240>

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
Каримова Аделя Насибуллаевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лазерной рефракционной хирургии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6926-7780>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Образцова Мария Романовна
аспирант
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9933-9754>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Хубетова Мадина Хетаговна
кандидат медицинских наук, заведующая глазным тканевым банком
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-6378-8750>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Островский Дмитрий Сергеевич
кандидат медицинских наук, научный сотрудник
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2817-7102>

ABOUT THE AUTHORS

S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Doga Aleksandr V.
MD, Professor, deputy director
Beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2519-8941>

S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Borzenok Sergey A.
MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, head of the Center for fundamental ophthalmology
beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<http://orcid.org/0000-0001-9160-6240>

S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Mushkova Irina A.
MD, head of the Laser refractive surgery department
Beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5601-8280>

S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Karimova Adela N.
PhD, senior researcher of the Laser refractive surgery department
Beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6926-7780>

S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Obraztsova Maria R.
postgraduate
Beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9933-9754>

S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Khubetsova Madina K.
PhD, head of the eye tissue bank
Beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6378-8750>

S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Ostrovskiy Dmitriy S.
PhD, research officer
Beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2817-7102>

Патогенетические аспекты развития и течения регматогенной отслойки сетчатки на фоне пролиферативной витреоретинопатии. Обзор литературы



Ю.В. Кудрявцева



А.Н. Семёнов

КОГБУЗ «Нировская клиническая офтальмологическая больница»
Октябрьский проспект, 10а, Киров, 610011, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):624–633

Отслойка сетчатки — тяжелейшая проблема современной офтальмологии, часто приводящая к снижению или необратимой утрате зрительных функций. Обзор литературы посвящен последним тенденциям в изучении механизмов развития и течения регматогенной отслойки сетчатки (РОС) на фоне пролиферативной витреоретинопатии. В отношении патогенеза РОС выделяют пять теорий, а также девять основных факторов риска развития. Известно, что контакт нейрорепарации сетчатки и пигментного эпителия сетчатки поддерживается физическими и метаболическими силами, а также силой трения внешних сегментов фоторецепторов и клеток ПЭС. При синхизисе и одновременном синергизисе развивается отслойка стекловидного тела с усилением тракционных сил и возможным развитием РОС. Наличие ретинального разрыва редко приводит к РОС. Установлено, что выраженное тракционное воздействие, а не сквозной разрыв сетчатой оболочки глаза, является ключевым фактором развития и прогрессирования РОС. Тракция возникает в ходе пролиферативной витреоретинопатии и эпиретинального слоя витреума, остающихся при задней отслойке стекловидного тела. При развитии отслойки происходит повреждение гематоофтальмического барьера, приводящее к выходу в витреальную полость клеток, влияющих на развитие ПВР (эпи-, суб- и интратретинально) с формированием эпиретинальной мембраны (ЭРМ). При этом теряется связь с хориоидеей, развиваются гипоксия и ацидоз. В формирующуюся ЭРМ при отслойке сетчатки входят клетки глии и их подтипы: фиброзные астроциты, клетки Мюллера, микроглии, гиациты, клетки ПЭС, фибробласты и миофибробласты. Однако ведущая роль в формировании и развитии ЭРМ принадлежит клеткам Мюллера и астроцитам. В патологический процесс образования ЭРМ вовлечены также трансформирующий фактор роста $\beta 2$, фактор роста фибробластов, фактор роста нервов, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста тромбоцитов, ламинин, фибронектин, тромбоспондин-1, остеонектин, транскрипционный фактор. На фоне РОС не стоит забывать об изменении химического состава стекловидного тела с увеличением содержания сывороточного альбумина, трансферрина, антитромбина III, $\alpha 1$ -антихимотрипсина, $\alpha 1$ -антитрипсина, $\alpha 2$ -HS-гликопротеина, гемопексина, транстиретина, аполипопротеина A1, а также фибриногена.

Ключевые слова: отслойка сетчатки, регматогенная отслойка сетчатки, патогенез, факторы риска, ретинальный разрыв, стекловидное тело, пролиферативная витреоретинопатия, эпиретинальная мембрана, глия, клетки пигментного эпителия

Для цитирования: Кудрявцева Ю.В., Семёнов А.Н. Патогенетические аспекты развития и течения регматогенной отслойки сетчатки на фоне пролиферативной витреоретинопатии. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2023;20(4):624–633. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-624-633>

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

Конфликт интересов отсутствует



Pathogenetic Aspects of the Development and Course of Rhegmatogenous Retinal Detachment against the Background of Proliferative Vitreoretinopathy. Literature Review

Yu.V. Kudryavtseva, A.N. Semyonov

Kirov Clinical Ophthalmological Hospital
Oktyabrskiy ave., 10A, Kirov, 610011, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):624–633

Retinal detachment (RD) is the most serious problem of modern ophthalmology, often leading to a decrease or irreversible loss of visual functions. The literature review is devoted to the latest trends in the study of the mechanisms of development and course of rhegmatogenous retinal detachment (RRD) against the background of proliferative vitreoretinopathy. In the pathogenesis of RD, there are five theories, as well as nine main risk factors for development. It is known that the contact between the retinal neuroepithelium and the retinal pigment epithelium is maintained by physical and metabolic forces, as well as by the friction force of the outer segments of photoreceptors and RPE cells. With synchysis and simultaneous syneresis, vitreous detachment develops, with increased traction forces and the possible development of RRD. Retinal detachment is the most serious problem of modern ophthalmology, often leading to a decrease or irreversible loss of visual functions. The review of the literature is devoted to the latest trends in the study of the mechanisms of development and course of rhegmatogenous retinal detachment against the background of proliferative vitreoretinopathy. In the pathogenesis of RD, there are five theories, as well as nine main risk factors for development. It is known that the contact between the retinal neuroepithelium and the retinal pigment epithelium is maintained by physical and metabolic forces, as well as by the friction force of the outer segments of photoreceptors and RPE cells. With synchysis and simultaneous syneresis, vitreous detachment develops, with an increase in traction forces and the possible development of RRD. The presence of a retinal tear rarely leads to RRD. It has been established that a pronounced traction effect, rather than a through rupture of the retina, is a key factor in the development and progression of RRD. Traction occurs in the course of proliferative vitreoretinopathy and the epiretinal layer of the vitreum remaining in the posterior vitreous detachment. With the development of detachment, damage to the hematoophthalmic barrier occurs, leading to the release of cells into the vitreous cavity that affect the development of PVR (epi-, sub- and intraretinally) with the formation of an epiretinal membrane. At the same time, communication with the choroid is lost, hypoxia and acidosis develop. ERMs formed during retinal detachment include glial cells and their subtypes — fibrous astrocytes, Muller cells, microglia, hyalocytes, RPE cells, fibroblasts and myofibroblasts. However, the leading role in the formation and development of ERM belongs to Muller cells and astrocytes. Also involved in the pathological process of ERM formation are: transforming growth factor $\beta 2$, fibroblast growth factor, nerve growth factor, vascular endothelial growth factor, platelet growth factor, laminin, fibronectin, thrombospondin-1, osteonectin, transcription factor. Against the background of ROS, one should not forget about the change in the chemical composition of the vitreous body (increased content): serum albumin, transferrin, antithrombin III, $\alpha 1$ -antichymotrypsin, $\alpha 1$ -antitrypsin, $\alpha 2$ -HS-glycoprotein, hemopexin, transthyretin, apolipoprotein A1, and fibrinogen

Keywords: retinal detachment, rhegmatogenous retinal detachment, pathogenesis of retinal detachment, risk factors, retinal tear, vitreous body, proliferative vitreoretinopathy, epiretinal membrane, glia, retinal pigment epithelium cells

For citation: Kudryavtseva Yu.V., Semyonov A.N. Pathogenetic Aspects of the Development and Course of Rhegmatogenous Retinal Detachment against the Background of Proliferative Vitreoretinopathy. Literature Review. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):624–633. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-624-633>

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

There is no conflict of interests

Отслойка сетчатки (ОС) является одним из тяжелых заболеваний зрительного аппарата и нередко приводит к слепоте и инвалидности у людей любого возраста. В течение последних десятилетий активно изучаются патогенетические аспекты при данной патологии. Обзор литературы посвящен анализу стадий развития регматогенной отслойки сетчатки (РОС) на фоне пролиферативной витреоретинопатии (ПВР).

Для выполнения обзора был осуществлен поиск источников литературы по реферативным базам данных PubMed, Scopus и Elibrary до 2022 года включительно. Для поиска использовались ключевые слова: «retinal detachment» и «pathogenesis». Из анализа были исключены статьи, связанные с лабораторными и экспериментальными исследованиями. Всего было выбрано 50 источников литературы, относящихся к изучаемой теме.

Согласно существующей классификации известно четыре типа отслойки сетчатки в зависимости от этиологии: регматогенная, тракционная, экссудативная (серозная) и комбинированная тракционно-регматогенная [1].

На долю РОС приходится более 83 % всех отслоек, доля остальных составляет около 17 %¹.

В период между 1970 и 2009 гг. в мире (в том числе и в России) отмечалась вариабельность РОС — от 6,3 до 17,9 на 100 000 населения в год [2].

В приведенных данных общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов» за 2015 год показано, что частота РОС колебалась от 8,9 до 24,4 случая на 100 000 населения в год.

В настоящее время в патогенезе РОС выделяют следующие механизмы (теории), запускающие и поддерживающие патологический процесс:

¹ Розенблюм М.Е. Оперативное лечение отслойки сетчатки, М., 1952. 234 с.

1. Эмбриологическая теория формирования ОС, описанная и популяризированная Д.Н. Антелавой в 1983 г., который считал, что предпосылкой ОС является присутствие потенциального пространства между наружным и внутренним слоем глазного бокала. Кроме этого, важную роль играет расхождение в размере оболочек глазного яблока и объеме витреума. Образование неравномерных натяжений сетчатки со стороны стекловидного тела (СТ) может быть также связано и с замедлением ретроградного развития гиалоидной артерии во внутриутробном периоде [3, 4].

2. К анатомическим предпосылкам развития РОС разные авторы относят: концентрическое расположение коллагеновых волокон в корковых слоях витреума, неравномерное и отличающееся по прочности крепление в различных точках глазного яблока, что предрасполагает к расслоению коркового слоя СТ (гиалоидошизис), а также к отслоению пограничной мембраны СТ от сетчатой оболочки с развитием ее отслойки. [2–4].

3. Теория, основанная на биохимических процессах, базируется на постулатах, утверждающих, что центральная часть СТ более предрасположена к разжижению и процессу деградации, так как концентрация коллагеновых волокон больше в кортикальной зоне витреума. Таким образом, при нарушении архитектоники центральной части витреального геля формируются довольно плотные (выраженные) периферические мембраны, которые могут коллабировать к центру витреальной полости, оказывая тракционное воздействие на внутреннюю поверхность сетчатки [2, 4].

4. Значительную роль в патогенезе ОС играют и факторы наследственности. Большая группа аутосомно-наследуемых периферических витреохориоретинальных дистрофий («след улитки», «решетчатая дегенерация», дистрофия Фогта — Блессига — Иванова, филагриформные или нитевидные дегенерации Томсона, постэкваториальная хориоретинальная атрофия и др.), некоторые врожденные синдромы (Грендблада — Страндберга, Элерса — Данло, Маркезани, Марфана и т.д.), сопровождающиеся дегенеративными изменениями ткани, при которых любой тракционный момент, создаваемый витреумом, приводит к формированию сквозных дефектов сетчатки [2–4].

5. Гемодинамические факторы риска развития ОС были описаны в трудах Е.Н. Малашенковой, Е.О. Саксоновой. По полученным данным, тяжелые формы ОС сопровождаются уменьшением пульсового объема крови, реографического коэффициента. Такие же изменения обнаружены и на парном глазу. N.E. Вуег описал истончение ретинальной ткани и формирование в ней сквозных дефектов на местах ишемических очагов (участков дегенерации). Резкое повышение артериального давления может приводить к значительному увеличению амплитуды пульсации ретинальных сосудов, что, в свою очередь, вызывает повреждение задней гиалоидной

мембраны, возникновение ретинальных тракций и разрыва сетчатки [2–4].

Предрасполагающими факторами для формирования и развития РОС являются: 1) разжижение СТ; 2) тракции, вызывающие образование дефекта сетчатки (чаще это клапанные разрывы); 3) разрыв сетчатки, через который жидкость попадает в субретинальное пространство [1, 5].

К факторам риска развития РОС относят:

- возраст старше 60 лет в связи с тем, что развиваются разжижение и перестройка стекловидного тела;

- хирургию катаракты, т.к. во время хирургического вмешательства происходят изменения стекловидного тела и усиление натяжения при движении глазного яблока с последующей частичной отслойкой задней гиалоидной мембраны (ЗГМ) и образованием сквозных дефектов сетчатки;

- миопию высокой степени;

- травмы глаза;

- глазные инфекции, основные из них: цитомегаловирусный ретинит и токсоплазмоз [10]. Инфекционный воспалительный процесс также может вызывать периферические дистрофии сетчатки. При токсоплазменном и герпесвирусном поражении сетчатки обнаруживают формирование плотной фиксации СТ, замещение нормальной ткани сетчатки нейроглией с уменьшением толщины нейроэпителия, облитерацию сосудистого русла в связи с локальным васкулитом, а также гипертрофию и миграцию пигментного эпителия сетчатки;

- хориоретинальную решетчатую дистрофию, при этом внутренняя пограничная мембрана истончена, а СТ по краю дегенерации срощено с сетчаткой;

- заднюю отслойку СТ. При этом возможно повреждение ретины в виде ее разрыва, через который жидкость попадает в субретинальное пространство. У каждого пятого пациента с ЗОСТ диагностируют разрывы сетчатки;

- синдром Марфана, синдром Марчизани [6–9].

Относительно вопроса взаимодействия внутренних слоев сетчатки выявлено, что контакт пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и нейроэпителия сетчатки (НЭС) связан с действием определенных сил. При преобладании сил, способствующих разделению данных слоев, возникает РОС [9]. За поддержание связи указанных слоев отвечают факторы, которые делятся на физические (гидростатическое, онкотическое давление) и метаболические (активный транспорт, оксигенация, обменные процессы с участием гликоаминогликанов, воздействие ферментов лизосом) [9, 10].

Внутриглазное давление создает гидростатическое давление в витреальной полости, которое оказывается больше, чем в субретинальном пространстве глазного яблока. Сосудистая оболочка также содержит больше растворенных веществ, чем СТ, и, таким образом, имеет более высокое онкотическое давление. Наконец, насосная функция ПЭС способствует активному транспорту

растворенных веществ и жидкости из субретинального пространства в хориоидею. Эти три фактора позволяют поддерживать баланс жидкости по направлению от СТ к сосудистой оболочке глаза, что обеспечивает плотное прилегание сетчатки [9].

На данный момент выделяют три механизма, с помощью которых пересечения апикальных ворсинчатых отростков ПЭС и внешних сегментов фоторецепторов вносят вклад в адгезию сетчатки. К ним относятся: непрерывный процесс фагоцитоза внешних сегментов фоторецепторов клетками ПЭС, во время которого две клетки тесно связаны; силы трения, возникающие в результате взаимных перемычек; возможное наличие электростатического взаимодействия между клеточными мембранами [11].

Деструкция СТ — это непрерывный процесс, происходящий в ходе возрастной инволюции организма (сенильный синхизис), который может ярко проявляться и у молодых пациентов при миопии высокой степени, после различных типов хирургических вмешательств, внутриглазной инфекции, повреждении глаза в ходе травмы [12]. Изменения силы связей гиалуриновой кислоты и волокон коллагена приводят к разжижению СТ — синхизису, а также к синерезису — его уплотнению [13]. Разжижение начинается в центральных структурах СТ и постепенно охватывает его периферические и кортикальные слои. В то же время разжижение обычно не наблюдается в основании витреума. Одновременно с этим развивается уплотнение коллагеновых волокон, которое может приводить к отслойке СТ, начинающейся обычно в заднем полюсе и постепенно распространяющейся до его базиса. В итоге между СТ, задней гиаловидной мембраной (ЗГМ) и внутренней пограничной мембраной (ВПМ) образуется пространство, заполненное водянистой влагой [14].

Стоит также помнить о том, что ЗОСТ сопровождается выраженным сокращением коллагеновых волокон и усилением тракционных сил, направленных в сторону базиса СТ. При этом возможно повреждение сетчатки в виде разрыва, через который жидкая фракция устремляется в субретинальное пространство [14]. Нарушение целостности сетчатки, ее разрывы и отрывы происходят в местах плотного сращения гиаловидной мембраны с ВПМ [9]. В большинстве случаев это случается на периферии (в области основания СТ). В этой области сетчатка наиболее истончена (0,18 мм при 0,23 мм в центральной части) [15]. У 20 % пациентов с ЗОСТ фиксируются разрывы сетчатки.

Принято считать, что основным фактором развития РОС является разрыв сетчатки. В то же время, согласно данным литературы, наличие ретинального разрыва не всегда приводит к отслойке сетчатки. Это связано с сохранением адгезии между НЭС и ПЭС [16]. В 5–10 % глаз после смерти выявляют сквозные дефекты сетчатки на всю толщину без сопутствующей РОС [10]. Другими

авторами было обнаружено, что распространенность разрывов сетчатки в 83 раза превышает частоту ОС [17].

По мнению ряда авторов, именно тракция, а не разрыв сетчатки, является главным фактором в развитии РОС. Таким образом, сквозной дефект сетчатки не всегда приводит к ее отслойке [8]. Вспышки, на которые может жаловаться пациент, говорят о наличии тракции. Считают, что вспышки являются намного более настояживающим симптомом, чем «плавающие частицы», которые видит пациент. Их появление говорит об уже развивающемся действии тракционных сил. Риск возникновения приводящих к ОС динамических тракций пропорционален степени подвижности геля СТ, которая развивается вследствие процесса синерезиса. Этот риск увеличивается, если объем геля меньше объема пространства, в котором находится СТ, например после экстракции катаракты или в глазах с миопией, когда объем геля не увеличивается при увеличении объема глазного яблока.

При вращательных движениях глаза отслоившееся стекловидное тело перемещается в витреальной полости. С помощью этих движений тракционные силы передаются в области стойкого прикрепления стекловидного тела. Если эти силы и силы прикрепления стекловидного тела в этих областях достаточно сильны, сетчатка разрывается. По мере того как процесс отслоения стекловидного тела прогрессирует, а стекловидное тело остается прикрепленным к лоскуту разрыва, возникает подковообразный разрыв. С другой стороны, если тракция стекловидного тела достаточно сильна, чтобы вызвать отрыв лоскута сетчатки у его основания, возникает оперкулированный разрыв, и тракция разрешается. Как только происходит разрыв, глазные саккады вызывают движение жидкости в стекловидном теле, которое может вытеснять жидкость в субретинальное пространство, отделяя НЭС от ПЭС, особенно если разрыв удерживается открытой тракцией стекловидного тела (подковообразный разрыв) [18], что вызывает РОС.

В зависимости от локализации разрыва РОС можно разделить на экваториальную, оральную и макулярную [19].

Экваториальная РОС возникает в случаях миопии, решетчатой дегенерации, подковообразных разрывов и круглых отверстий сетчатки.

Оральная РОС чаще всего наблюдается в случаях афакии, псевдофакии, диализа у молодых [19], травматического диализа и гигантских разрывов сетчатки.

Макулярный тип наблюдается при миопии высокой степени, травматических отверстиях и идиопатических макулярных отверстиях.

В работах, проведенных П.В. Лыскиным, выявлены новые данные о механизме формирования и развития витреоретинальной адгезии и ЗОСТ. Был обнаружен эпиретинальный слой СТ толщиной 3–5 мкм, фиксированный к поверхности ретины после удаления кортикального витреума. По мнению автора, данный слой

также остается фиксированным к сетчатке после ЗОСТ ввиду наиболее прочного соприкосновения эпиретинального СТ с ВПМ [20]. Зафиксировано, что при образовании дефектов в кортикальных слоях структура СТ изменяется, формируется грыжа СТ, что является одним из звеньев патогенеза РОС. Выявлено также, что в случае плотного прикрепления кортикальных слоев СТ к сетчатке при формировании ЗОСТ возникает расслоение слоев витреума — витреолизис.

Следовательно, эпиретинальный слой СТ, который плотно прикреплен к ВПМ и может оставаться на поверхности сетчатки при индукции ЗОСТ, способен играть немаловажную роль в патогенезе ПВР, а она, в свою очередь, имеет важное значение в патогенезе развития РОС и ее рецидивов [21].

При РОС нарушается гематоофтальмический барьер с развитием выраженного ацидоза и гипоксии. Наблюдается проникновение в витреальную полость различных клеточных структур, в первую очередь клеток крови, глии и пигментного эпителия сетчатки. Взаимодействие этих структур в полости витреума является причиной формирования эпиретинальных мембран на фоне пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) (10–15 % случаев РОС). Это является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении результатов хирургического лечения и улучшения зрительных функций [22].

В момент нарушения целостности сетчатой оболочки из фосфолипидов клеточных мембран под действием фосфолипазы А₂ высвобождается арахидоновая кислота, которая окисляется циклооксигеназой (ЦОГ) с образованием простагландина H₂. Известно две изоформы фермента: конститутивная ЦОГ-1 и индуцибельная (провоспалительная) ЦОГ-2. В глазу обе изоформы экспрессируются постоянно. При повреждении глаза и воспалении экспрессия ЦОГ-2 возрастает в несколько раз. Далее происходит увеличение проницаемости сосудистой стенки и выход провоспалительных клеток крови в преретинальное пространство. Клетки начинают вырабатывать цитокины и факторы роста, что, с одной стороны, приводит к еще большему увеличению проницаемости сосудистого русла, а с другой, стимулирует пролиферацию клеток ПЭС, глиальных и иммунных клеток на поверхности сетчатки и СТ [23].

ПВР — обширный спектр витреоретинальной патологии, сопровождающейся процессами нарушенного мембранообразования на поверхности сетчатки (образование ЭРМ) и в СТ, что приводит в конечном счете к необратимым и неоперабельным изменениям. ПВР также может развиваться суб- и интратретинально. На данный момент все три формы ПВР считаются результатами одного и того же заболевания [23].

В своих работах М.М. Краснов и соавт. выделяют 5 вариантов пролиферативной ткани, представляющей собой последовательную цепь морфологических изменений:

1. Глиальная — гипоцеллюлярная или с включением клеток.
2. Глиально-сосудистая — с образованием тонкостенных сосудов внутри глии.
3. Глиально-сосудисто-фиброзная — с растущими васкуляризованными фиброзными мембранами внутри ткани.
4. Фибро-сосудистая — с преобладанием фиброзной васкуляризованной ткани.
5. Фиброзная — гипоцеллюлярная соединительная ткань с небольшим количеством сосудов или без них [24].

В качестве факторов риска развития и прогрессирования ПВР могут выступать: молодой возраст, отслойка сетчатки площадью более двух квадрантов в случае, если общая площадь разрыва более трех диаметров диска зрительного нерва, длительно существующая отслойка сетчатой оболочки (более 3 недель), сопутствующая отслойка сосудистой оболочки, гемофтальм, использование для тампонады витреальной полости гексафторида серы (SF₆) и силиконового масла, чрезмерная криопексия, диатермо- или лазеркоагуляция, повторное хирургическое лечение, наличие признаков циклита [25, 26].

Интересные результаты крупного проспективного исследования опубликовали P. Girard и соавт. Согласно полученным данным, только незначительная предоперационная ПВР в стадии А и только незначительные локальные кровоизлияния, возникающие во время оперативного вмешательства или после него, являются сильными предикторами развития тяжелой прогрессирующей послеоперационной ПВР. Авторы показали, что ПВР в стадии С1, количество хирургических вмешательств, афакия или дренирование субретинальной жидкости не увеличивают вероятность развития ПВР [27].

Ряд других исследователей отмечает, что частота развития послеоперационной пролиферации и рецидива ОС напрямую зависит от исходной степени ПВР [10].

ПВР ведет к образованию новых ретинальных разрывов, разблокированию старых сквозных дефектов и возникновению эпи- и субретинальных мембран с тяжами, препятствующими в дальнейшем полному расправлению сетчатки после оперативного лечения РОС [28].

Установлено, что ПВР примерно в 11 % случаев развивается как осложнение в послеоперационном периоде и приводит к повторной ОС [29].

Наиболее критическими, с точки зрения рецидивов отслойки сетчатки, считаются сроки от 1 до 1,5 месяца после первичного хирургического лечения. В это время происходит формирование свежих клапанных разрывов и разблокирование уже существовавших на фоне нарастающей ПВР [10].

W. Tseng и соавт. в проспективном исследовании выявили, что у 119 пациентов с РОС, у которых не проводили эндовитреальное вмешательство, в 52,9 % случаев обнаруживали активную ПВР. У 26,9 % из этой группы,

найдена тяжелая форма ОС со средней продолжительностью отслойки в пределах $58,4 \pm 129,1$ дня [30].

Следовательно, можно говорить о том, что эпиретинальная мембрана вместе с активной ПВР может рассматриваться как выраженный фактор риска развития и прогрессирования РОС.

В настоящее время обоснованными являются две гипотезы (теории) формирования ЭРМ:

1. В гипотезе патогенеза образования и развития ЭРМ A. Roth и R. Foos высказали мнение о миграции глиальных клеток сетчатки через дефекты в ВПМ и размножении их на поверхности ретины с ростом фиброцелочной мембраны [31].

2. По другой гипотезе, гиалоциты из полости витреума устремляются на поверхность сетчатки и синтезируют коллаген, что ведет к формированию фиброваскулярной мембраны. Фиброцитоподобные и макрофагальные свойства этих клеток, а также детекция коллагена II типа на поверхности ЭРМ позволяют говорить о причастности гиалоцитов к ее формированию и дальнейшему развитию [32].

Стоит помнить, что формирование ЭРМ связано со способностью большинства клеток к миграции и пролиферации на фоне биомеханического взаимодействия на границе сред «стекловидное тело — сетчатка». Это сложный процесс, происходящий на макро- и микроуровне с вовлечением большой группы молекулярных каскадных реакций и изменением сосудистой микроциркуляции.

В зависимости от наличия или отсутствия ассоциированных с ЭРМ заболеваний глазного яблока выделяют две ее формы:

— идиопатическая (первичная) эпиретинальная мембрана (встречается, в том числе, до развития РОС);

— вторичная ЭРМ, ассоциированная со следующими состояниями: сосудистые заболевания сетчатки, воспалительные заболевания глазного яблока, состояние после травматического повреждения глазного яблока, перенесенные хирургические вмешательства (оперативное лечение катаракты и ОС), состояние после большого объема лазеркоагуляции сетчатки в рамках пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР), ПВР.

Вторичная ЭРМ встречается как до, так и после оперативного лечения РОС [33].

По нашему мнению, модель идиопатических ЭРМ с незначительными оговорками может быть применена и для вторичных эпиретинальных мембран.

На данный момент теория развития ЭРМ не исключает мембранообразование как исход воспалительного процесса, реакции организма на местную деструкцию. Все это характеризуется явлениями альтерации, расстройствами микроциркуляции (с экссудацией и эмиграцией) и активной пролиферацией, а также восстановлением или замещением поврежденных тканевых структур. Воспалительный процесс поддерживается и регулируется сложным сочетанием нервных,

гуморальных и эффекторных механизмов, в ходе которых высвобождаются различные медиаторы и модуляторы воспаления.

R.G. Schumann и соавт. определили клетки, участвующие в формировании ЭРМ. Исследователями были выявлены клетки глиии и их подтипы — Мюллеровские клетки, клетки микроглии, фиброзные астроциты, гиалоциты, клетки ПЭС, фибробласты и подтипы миофибробластов. Однако, по мнению D. Armstrong, морфологические критерии оценки клеток не всегда могут быть верны, поскольку они претерпевают значительную измененную трансформацию в условиях стекловидного тела [34]. Кроме клеточных структур, в патологический процесс формирования и развития ЭРМ вовлечены различные факторы роста: фибробластов, нервов, сосудистого эндотелия, тромбоцитов, гепатоцитов, трансформирующий фактор роста $\beta 2$, фактор роста эпидермиса, трансформирующий фактор роста α (TGF- α), трансформирующий фактор роста β , фактор некроза опухоли β и ФНО- α , гранулоцитарный стимулирующий фактор, инсулиноподобный фактор роста-1 и фактор роста соединительной ткани, фибронектин ламинин, тромбоспондин-1, остеоонектин, транскрипционный фактор. Преобразуется также химический состав СТ (повышается содержание): сывороточного альбумина, антитромбина III, трансферрина, $\alpha 1$ -антихимотрипсина, $\alpha 2$ -HS-гликопротеина, гемопексина, $\alpha 1$ -антитрипсина, транстиретина, аполипопротеина A1 и фибриногена [35, 36].

Первоначально начинают пролиферировать клетки ПЭС. Помимо этого, клетки ПЭС вырабатывают хемотактанты и митогенные факторы, способствующие перемещению и пролиферации клеток глиии, фибробластов и макрофагов. Отмечено, что пролиферативная активность клеточных структур ПЭС зависит от степени и длительности ОС. Обнаруживается «фибробластическая метаплазия» клеток ПЭС с формированием и развитием волокнистой коллагеновой ткани. S.K. Fisher, D.H. Anderson установили, что на 3–4-е сутки после отслойки вслед за клетками ПЭС наблюдается пролиферация и гипертрофия клеток Мюллера (одновременно в СТ устремляются моноциты/макрофаги) [37]. Многочисленные исследования и других авторов, включающие в том числе иммуногистохимию, взяли за основу развития ЭРМ именно клетки Мюллера [37].

L. Iannetti и соавт. [38] установлено, что патологический процесс при ЭРМ связан с экспрессией трансформирующего фактора роста $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$), являющегося индуктором фиброзного процесса. Очевидно, TGF- $\beta 2$ может активно способствовать дифференцировке определенного типа клеток глиии в миофибробласты, вызывая сокращение соединительной ткани при ОС.

Кроме того, при эпиретинальном фиброзе выявлена экспрессия основного фактора роста фибробластов (bFGF), который поддерживает выживание и созревание нейронов и клеток глиии и может играть существенную

роль в процессах регенерации после травматического повреждения нервной ткани. Показано, что bFGF участвует в образовании ЭРМ и развитии прочих пролиферирующих витреоретинальных нарушений. Хотя не до конца выяснен клеточный источник этого мощного митогена, тем не менее доказано, что продукция и постоянное накопление bFGF может осуществляться непосредственно патологическими эпиретинальными структурами [39].

Фактор роста нервов (NGF) также вовлечен в патологический процесс образования ЭРМ. Биологические эффекты NGF включают миграцию фибробластов, их дифференцировку в миофибробласты и сокращение внеклеточного матрикса [40]. Данный фактор вместе с TGF- β 1 выполняет важную роль в деятельности фибробластов, при этом указанные факторы могут быть направлены также и на глиальные клетки с тем, чтобы стимулировать их переход в миофибробласты, отвечаящие, в свою очередь, за констриктивную активность.

В иммуногистохимическом исследовании, проведенном E. Mandelcorn и соавт. [41], выявлено положительное окрашивание эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) в подавляющем большинстве образцов ЭРМ (но при этом ЭРМ не содержит кровеносных сосудов). По мнению M.A. Behzadian и соавт., помимо эндотелиоцитов, активность VEGF может быть связана с другим типом клеточных структур. Кроме того, возможно присутствие эндотелиальных ингибирующих факторов роста, в первую очередь TGF- β 1, способных понижать ангиогенную активность VEGF.

Изменения физиологического состава стекловидного тела являются патологическим предиктором формирования и развития ЭРМ. Стекловидное тело при ЭРМ демонстрирует высокое содержание в нем белковых структур, таких как трансферрин, сывороточный альбумин, антитромбин III, α 1-антихимотрипсин, α 1-антитрипсин, α 2-HS-гликопротеин, гемопексин, транстиретин, аполипопротеин A1 и фибриноген [42].

ЭРМ очень часто содержат протеины межклеточной адгезии, такие как ламинин и фибронектин. Кроме этого, в мембранах обнаружены два видоспецифичных белка адгезии: тромбоспондин-1 и остеонектин. Тромбоспондин, наряду с другими белками межклеточного матрикса, может активно взаимодействовать с коллагеном, ламинином, фибронектином, протеогликанами и другими структурами [43].

Иммуногистохимический и ПЦР анализ образцов ЭРМ после проведенной витрэктомии выявили высокий уровень экспрессии транскрипционного фактора (NF- κ B), отвечающего за выработку генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Как известно, нарушение контроля NF- κ B приводит к развитию воспалительного процесса и аутоиммунным заболеваниям. Ответственными за опосредованную выработку NF- κ B считаются клетки глии. Активная клеточная пролиферация в ЭРМ подтверждается также детекцией в ней

Ki-67-позитивных клеток различных морфологических типов [44].

Клетками ЭРМ, особенно в стадии пролиферации, активно секретируется фактор роста тромбоцитов (PDGF), который является выраженным стимулятором репарации. Он усиливает синтез компонентов соединительной ткани (коллагена, гликозаминогликанов и др.), выполняет важную роль в усилении ангиогенеза. Иммуноэлектронномикроскопическое окрашивание выявило в слоях удаленной ЭРМ PDGF и TGF- β 1 совместно с коллагеном I и III типов [45].

Происхождение фибробластов в заднем полюсе глазного яблока до настоящего времени до конца не известно. Это может быть связано с тем, что ни в сетчатке, ни в стекловидном теле в нормальных условиях подобные клетки не обнаруживаются. Некоторые авторы считают, что фибробласты представляют собой трансформированные клетки ПЭС [46, 47]. Другие считают, что возможными их прародителями являются резидентные фибробласты, гладкомышечные клетки, эндотелиальные, мононуклеарные клетки, а также перициты сосудов микроциркуляторной сети [48]. Остаются невыясненными причина и механизмы миграции этих столь различных клеточных структур на поверхность ретины. Известно, что способствуют активации и пролиферации миофибробластов цитокины (IL1, IL4, IL6, IL8) и факторы роста (TGF- α , TGF- β 1, EGF). При этом наиболее важным активирующим эффектом обладает трансформирующий фактор роста TGF- β 1 [48, 49], который способствует выделению маркера дифференцировки гладкой мускулатуры — α -SM актина. Повышенная экспрессия α -SM актина, в свою очередь, коррелирует с усилением генерации сил миофибробластами, что приводит к сморщиванию мембраны и натяжению сетчатой оболочки глаза. Данный процесс также зависит от ремоделирования коллагена, который происходит в процессе реорганизации внеклеточного матрикса [49].

На основании данных, полученных И.М. Горшковой, С.В. Колесник, можно говорить о том, что основополагающую роль в развитии и прогрессировании ЭРМ играют клетки Мюллера и астроциты. В результате их активации и трансдифференцировки в миофибробластоподобные клетки они начинают вырабатывать различные типы коллагена и выделяют α -SM актин, который, в свою очередь, оказывает воздействие на сократительную активность клеток и способствует сокращению мембраны [50].

Таким образом, в настоящее время в патогенезе РОС (более 83 % всех ОС) выделяют следующие механизмы: эмбриологические, анатомические, биохимические, наследственные, гемодинамические. К факторам риска развития РОС относят: возраст старше 60 лет; хирургическое лечение катаракты; миопию высокой степени; травматическое повреждение глазного яблока; глазные инфекции, хориоретинальную решетчатую дегенерацию; ЗОСТ, синдром Марфана, синдром Маркесани.

Установлено, что контакт НЭС и ПЭС поддерживается за счет физических (гидростатическое, онкотическое давление) и метаболических (активный транспорт, оксигенация, обменные процессы с участием гликозаминогликанов, воздействие лизосомальных ферментов) факторов, а также силы трения между ПЭС и нейроэпителием. Дисбаланс в данной системе вносит свой вклад в развитие ОС.

По данным литературы, выделяют три механизма, с помощью которых пересечения апикальных ворсинчатых отростков ПЭС и внешних сегментов фоторецепторов вносят вклад в адгезию сетчатки: непрерывный процесс фагоцитоза внешних сегментов фоторецепторов клетками РПЭ; силы трения, возникающие в результате взаимных перемишек; электростатическое взаимодействие между клеточными мембранами. В результате синергизиса и синхизиса развивается ЗОСТ, которая сопровождается выраженной констрикцией волокон коллагена и нарастанием тракционных сил, направленных в сторону базиса СТ. При этом возможно повреждение сетчатой оболочки в виде ее сквозного разрыва, через который жидкая фракция устремляется в субретинальное пространство и развивается РОС (чаще в периферических отделах в области основания СТ).

На данный момент в научной среде превалирует мнение, что именно тракция, а не сквозной дефект сетчатки, является ключевым фактором в развитии РОС (вероятность развития отслойки сетчатки в зоне 1:80 при наличии разрывов сетчатки, но при отсутствии должного пролиферативного процесса). Риск возникновения, приводящий к РОС, динамических тракционных воздействий пропорционален степени подвижности гелевой части СТ. В то же время перестройка жидкой части витреума развивается вследствие процесса синергизиса. Этот риск увеличивается, если объем геля не соответствует объему пространства, в котором располагается СТ.

Эпиретинальный слой СТ, который плотно прикреплен к ВПМ, может оставаться на поверхности сетчатки при индукции ЗОСТ. Это, в свою очередь, играет определенную роль в развитии ПВР, которая имеет важное значение в патогенезе РОС и возможных ее рецидивов. При развитии РОС происходит нарушение гематоофтальмического барьера, что приводит к проникновению в витреальную полость клеток, влияющих на развитие пролиферации и ЭРМ. Стоит отметить, что при РОС теряется связь с хориоидеей, что ведет к гипоксии и ацидозу.

ПВР — обширный спектр витреоретинальной патологии. ПВР может развиваться эпи-, суб- и интра-ретинально. Все три формы ПВР рассматриваются как результат одного и того же заболевания. Выделяют 5 вариантов пролиферативной ткани, представляющих собой последовательность морфологических изменений: глиальная, глиально-васкулярная, глиально-васкулярно-фиброзная, фиброваскулярная, фиброзная.

Согласно имеющимся данным, незначительная пре-операционная ПВР в стадии А и только незначительный гемофтальм, возникающие во время операции или после нее, относятся к сильным предикторам развития тяжелой послеоперационной пролиферативной витреоретинопатии. ПВР в стадии С1, количество операций, афакия или дренирование субретинальной жидкости не увеличивают вероятность развития ПВР. Но в то же время следует отметить, что большая группа исследователей считает, что частота развития послеоперационной ПВР и рецидива ОС напрямую зависят от исходной степени пролиферативного процесса на поверхности сетчатки.

ПВР в 10 % случаев развивается как осложнение в послеоперационном периоде и провоцирует рецидив отслойки сетчатки (наиболее опасен период от 1 до 1,5 месяца после первичного хирургического вмешательства. В это время происходит образование новых клапанных разрывов и разблокирование старых на фоне усиливающейся ПВР).

Не стоит забывать, что ЭРМ вместе с активной ПВР может быть рассмотрена как выраженный фактор риска развития и прогрессирования РОС. Мы считаем, что модель идиопатических ЭРМ может быть применена для вторичных эпиретинальных мембран. Теория, связанная с ЭРМ, не исключает образование мембран как исход процесса воспаления, реакции организма на местное повреждающее действие, которое характеризуется явлениями альтерации, расстройством микроциркуляции (с экссудацией и эмиграцией) и пролиферации, а также восстановлением или замещением поврежденных тканей и структур.

В состав ЭРМ входят клетки глии и их подтипы: клетки Мюллера, микроглии, гиациты, фиброзные астроциты, клетки ПЭС, фибробласты и группа миофибробластов. В ходе многочисленных исследований доказано, что ведущая роль в формировании и развитии эпиретинального фиброза принадлежит клеткам Мюллера и астроцитам. В патологический процесс формирования ЭРМ также вовлечены: фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста $\beta 2$, фактор роста нервной ткани, эндотелиальный фактор роста сосудов, тромбоцитарный фактор роста, ламинин, фибронектин, тромбоспондин-1, остеонектин, фактор обратной транскрипции. Изменяется также химический состав витреума (увеличивается содержание): сывороточного альбумина, трансферрина, анти-тромбина III, $\alpha 1$ -антихимотрипсина, $\alpha 1$ -антитрипсина, $\alpha 2$ -HS-гликопротеина, транстретина, гемопексина, аполипопротеина А1 и фибриногена.

Прогрессирование процесса РОС заключается в прогрессировании с течением времени явления пролиферации, трансдифференцировки глии и других клеточных элементов, выраженном снижении экспрессии глиально-кислого фибриллярного белка и конкурентном увеличении продукции α -SM актина миофибробластоподобными клетками, что приводит к избыточной

выработке коллагена и обуславливает сократительную способность ЭРМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез отслойки сетчатки представляет собой ряд сложных взаимосвязанных процессов. В основе процесса РОС лежит дисбаланс в силах, направленных на поддержание целостности сетчатки, и силах, способствующих отделению нейрорепителителя от пигментного эпителия сетчатки. На данный момент большинство авторов считает, что именно выраженная тракция, а не сквозной дефект

сетчатки, является главным фактором в развитии РОС. Развитию тракции способствуют процессы перестройки, происходящие в стекловидном теле. При развитии РОС запускается каскад патогенетических реакций, способствующих дальнейшей пролиферации, развитию эпиретинальных мембран и прогрессированию отделения нейрорепителителя сетчатки.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Кудрявцева Ю.В. — концепция исследования, научное редактирование текста;
Семёнов А.Н. — дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ghazi NG, Green WR. Pathology and pathogenesis of retinal detachment. *Eye*. 2002;16:411–421. doi: 10.1038/sj.eye.6700197.
- Mitry D. Pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment: predisposing anatomy and cell biology. *Retina*. 2010;30:1561–1572. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181f669e6.
- Coffee RE. Symptomatic posterior vitreous detachment and the incidence of delayed retinal breaks: case series and meta-analysis. *Am. J. Ophthalmol.* 2007;144:409–413. doi: 10.1016/j.ajo.2007.05.002.
- Ducournau DH. Is pseudophakic retinal detachment a thing of the past in the phacoemulsification era. *Ophthalmology*. 2004;111:1069–1070. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.01.006.
- Altan T, Acar N, Kapran Z. Transconjunctival 25-gauge sutureless vitrectomy and silicone oil injection in diabetic retinal detachment. *Retina*. 2008;28:1201–1206. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181853d3c.
- Mitry D, Charteris DG, Fleck BW, Campbell H, Singh J. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:678–684. doi: 10.1136/bjo.2009.157727.
- Захаров В.Д., Шкворченко Д.О. Хирургическое лечение регматогенной отслойки сетчатки с пилингом внутренней пограничной мембраны. *Практическая медицина*. 2017;9(110):91–95.
- Zakharov VD, Shkvorchenko DO. Surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment with peeling of the inner boundary membrane. *Practical medicine*. 2017;9(110):91–95 (In Russ.).
- Swindle-Reilly KE, Shah M, Hamilton H. Rabbit study of an in situ forming hydrogel vitreous substitute. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009;50(10):4840–4846. doi: 10.1167/iovs.08-2891.
- Sharma A, Grigoropoulos V, Williamson TH. Management of primary rhegmatogenous retinal detachment with inferior breaks. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:1372–1375. doi: 10.1136/bjo.2003.041350.
- Стебнев В.С., Малов В.М. Рецидивы отслойки сетчатки, связанные с прогрессированием пролиферативной витреоретинопатии после первичной эндовитреальной хирургии регматогенной отслойки сетчатки. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2009;12:131–134.
- Stebnev VS, Malov VM. Relapses of retinal detachment associated with the progression of proliferative vitreoretinopathy after primary endovitreous surgery of rhegmatogenous retinal detachment. *Annals of Orenburg State University*. 2009;12:131–134 (In Russ.).
- Marmor MF. Mechanisms of normal retinal adhesion. In: Ryan SJ, Wilkinson CP (eds). *Retina*. Mosby: St Louis. 2001;1:1849–1869. doi: 10.1016/B978-1-4557-0737-9.00019-9.
- Lai TY, Fan DS, Lai WWK, Lam DSC. Peripheral and posterior pole retinal lesions in association with high myopia: a cross-sectional community-based study in Hong Kong. *Eye*. 2008;22:209–213. doi: 10.1038/sj.eye.6702573.
- Stefansson E. Physiology of vitreous surgery. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2009;247(2):147–163. doi: 10.1007/s00417-008-0980-7.
- Maruoka S, Matsuura T, Kawasaki K. Biocompatibility of polyvinylalcohol gel as a vitreous substitute. *Current Eye Research*. 2006;31(7–8):599–606. doi: 10.1080/02713680600813854.
- Feltgen N, Weiss C, Wolf S. Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment study (SPR Study): recruitment list evaluation. *Study report no. 2. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2007;245:803–809. doi: 10.1007/s00417-006-0399-y26.29.
- Byer NE. What happens to untreated asymptomatic retinal breaks, and are they affected by posterior vitreous detachment? *Ophthalmology*. 1998;105:1045–1049. doi: 10.1016/S0161-6420(98)96006-7.
- Byer NE. Clinical study of retinal breaks. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1967;71:461–473.
- Machemer R. Pathogenesis and therapy of traction detachment in various retinal vascular diseases. *Am J Ophthalmol.* 1988;105:170–181. doi: 10.1016/0002-9394(88)90182-1.
- Smiddy WE, Green WR. Retinal dialysis: pathology and pathogenesis. *Retina*. 1982;2:94–116.
- Лыскин П.В. Новые данные о механизме витреоретинальной адгезии и задней отслойке стекловидного тела человека. *Российская детская офтальмология*. 2019;2:57–62.
- Lyskin PV. New data on the mechanism of vitreoretinal adhesion and posterior detachment of the human vitreous body. *Russian pediatric ophthalmology*. 2019;2:57–62 (In Russ.). doi: 10.25276/2307-6658-2019-2-57-62.
- Захаров В.Д., Кислицына Н.М., Новиков С.В., Беликова С.В. Изучение анатомо-топографических особенностей строения витреоретинального интерфейса пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки в ходе хромовитректомии с использованием суспензии Витреоконтраст для интраоперационного контрастирования структур стекловидного тела. *Современные технологии лечения витреоретинальной патологии*. 2012:82.
- Zakharov VD, Kislicyna NM, Novikov SV, Belikova SV. Learning anatomotopographic features of the structure of the vitreoretinal interface in patients with rhegmatogenous retinal detachment during chromovitrectomy with the use of the Vitreocontrast suspension for intraoperative contrast the formation of the structures of the vitreous body. *Modern technologies for the treatment of vitreoretinal pathology*. 2012: 82 (In Russ.).
- Луковская Н.Г., Астахов Ю.С., Сайгина Е.А. Анализ частоты и причин развития рецидивов отслойки сетчатки после наружных этапов оперативного лечения. *Офтальмологические ведомости*. 2010;3(4):24–28.
- Lukovskaya NG, Astakhov YuS, Saygina EA. Analysis of the frequency and causes of recurrence of retinal detachment after the external stages of surgical treatment. *Ophthalmological statements*. 2010;3(4):24–28 (In Russ.).
- Тихонович М.В., Лыскин П.В., Иойлева Е.Э., Давыдова М.П., Гаврилова С.А. Экспрессия ростовых, трофических и провоспалительных факторов в эпиретинальных мембранах пациентов с тяжелой формой пролиферативной витреоретинопатии. *Офтальмохирургия*. 2015;4:36.
- Tikhonovich MV, Lyskin PV, Ioiileva EE, Davydova MP, Gavrilova SA. Expression of growth, trophic and pro-inflammatory factors in epiretinal membranes of patients with dilatation, proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmosurgery*. 2015;4:36 (In Russ.).
- Краснов М.М., Сдобникова С.В., Федоров А.А., Столяренко Г.Е. Задняя гиаловидная мембрана как структурная основа роста новообразованной ткани при пролиферативной диабетической ретинопатии. 1998;114(3):16–20.
- Krasnov MM, Sdobnikova SV, Fedorov AA, Stolaremc GE. Posterior hyaloid membrane as a structural basis for the growth of newly formed tissue in proliferative diabetic retinopathy. *Annals of Ophthalmology*. 1998;114(3):16–20 (In Russ.).
- Ботабекова Т.К., Канафьянова М.С., АльАсталь М.С., Огай Г.О., Жаманбалина Ж.А., Кутжанова А.С. Хирургическое лечение пролиферативной диабетической ретинопатии осложненной отслойкой сетчатки с применением витреосинергетика «Vitrenal». *Восток — Запад, Уфа*, 2012:265–266.
- Botabekova TK, Kanafyanova MS, Al'Astal MS, Ogay GO, Zhamanbalina ZhA, Kutzhanova AS. Surgical treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by retinal detachment using vitreosynthetic "Vitrenal". *East — West: Ufa*, 2012:265–266 (In Russ.).
- Османов Р.Э. Современные методы хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки. *Вестник Тамбовского Университета* 2015;20(3):658–662.
- Osmanov RE. Modern methods of surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment. *Tamov University Reports*. 2015;20(3):658–662 (In Russ.).
- Girard P, Mimoun G, Karpouzas I, Montefiore G. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. *Retina*. 1994;14:417–424. doi: 10.1097/00006982-199414050-00005.
- Фабрикантов О.Л., Коняев Д.А., Османов Р.Э. Лечение регматогенной отслойки сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018;38(1):69–75.
- Fabrikantov OL, Konyaev DA, Osmanov RE. Treatment of rhegmatogenous retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy (literature review). *Siberian scientific medical journal*. 2018;38(1):69–75 (In Russ.). doi: org/10.15372/SSMJ2018011110.15372/SSMJ20180111.
- Ricker L, Kessels A. Prediction of proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery: potential of biomarker profiling. *Am. J. Ophthalmol.* 2012;154(2):347–354.
- Tseng W, Cortez RT, Ramirez G, Stinnett S, Jaffe G.J. Prevalence and risk factors for proliferative vitreoretinopathy in eyes with rhegmatogenous retinal detachment but no previous vitreoretinal surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 2004;137(6):1105–1115.
- Roth A, Foos R. Surface wrinkling retinopathy in eye enucleated at autopsy. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1971;75:1047–1059.

Ю.В. Кудрявцева, А.Н. Семёнов

32. McDonald H, Johnson R, Ai E. Macular Epiretinal Membranes. Philadelphia: WB Saunders Company. 2006;3:2509–2525. doi: 10.1016/B978-0-323-02598-0.50153-1.
33. Patronas M, Kroll A, Lou P, Ryan E. A Review of Vitreoretinal Interface Pathology. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2009;49(1):133–143. doi: 10.1097/IIO.0b013e3181924b3e.
34. Schumann RG, Eibl KH, Zhao F. Immunocytochemical and ultrastructural evidence of glial cells and hyalocytes in internal limiting membrane specimens of idiopathic macular holes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52(11):7822–7834. doi: 10.1167/iops.11-7514.
35. Dieudonné SC, La Heij EC, Diederens R. High TGF- β 2 levels during primary retinal detachment may protect against proliferative vitreoretinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45(11):4113–4118. doi: 10.1167/iops.04-0643.
36. Kita T, Hata Y, Arita R. Role of TGF- β in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:17504–17509. doi: 10.1073/pnas.0804054105.
37. Kase S, Saito W, Yokoi M. Expression of glutamine synthetase and cell proliferation in human idiopathic epiretinal membrane. *Brit. J. Ophthalmol.* 2006;90(1):96–98. doi: 10.1136/bjo.2005.078394.
38. Iannetti L, Accorinti M, Malagola R. Role of the intravitreal growth factors in the pathogenesis of idiopathic epiretinal membrane. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52(8):5786–5789. doi: 10.1167/iops.10-7116.
39. Harada C, Mitamura Y, Harada T. The role of cytokines and trophic factors in epiretinal membranes: involvement of signal transduction in glial cells. *Progress in Retinal and Eye Res.* 2006;25(2):149–164. doi: 10.1016/j.preteyeres.2005.09.001.
40. Harada T, Harada C, Mitamura Y. Neurotrophic factor receptors in epiretinal membranes after human diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2002;25(6):1060–1065. doi: 10.2337/diacare.25.6.1060.
41. Mandelcorn E, Khan Y, Javorska L. Idiopathic epiretinal membranes: cell type, growth factor expression, and fluorescein angiographic and retinal photographic correlations. *Canadian J. Ophthalmol.* 2003;38(6):457–463. doi: 10.1016/s0008-4182(03)80023-6.
42. Yamane K, Minamoto A, Yamashita H. Proteome analysis of human vitreous proteins. *Mol. Cell Proteomics.* 2003;2(11):1177–1187. doi: 10.1074/mcp.M300038-MCP200.
43. Hiscock P, Hagan S, Heathcote L, Heridan CM, Groenewald CP, Grierson I, Wong D, Paraoan L. Pathobiology of epiretinal and subretinal membranes: possible roles for the extracellular proteins thrombospondin 1 and osteonectin (SPARC). *Eye (Lond.)*. 2002;16(4):393–403. doi: 10.1038/sj.eye.6700196.
44. Lesnik Oberstein SY, Byun J, Herrera D. Cell proliferation in human epiretinal membranes: characterization of cell types and correlation with disease condition and duration. *Mol. Vis.* 2011;17:1794–1805.
45. Wang F, Xu X, Zhang X, Yan Y. Electron-immunostaining characteristics of platelet-derived growth factor, transforming growth factor β 1 and their receptors in epiretinal membranes. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2000;36(5):369–371.
46. Колесникова Л.И. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор). *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2012;32(1):58–66. Kolesnikova LI. Oxidative stress as a nonspecific pathogenetic sign of reproductive disorders (review). *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012;32(1):58–66 (In Russ.).
47. Engin KN. Clinical evaluation of the neuroprotective effect of α -tocopherol on retina against glaucomatous damage. *Eur. J. Ophthalmol.* 2007;17:528–533. doi: 10.1177/112067210701700408.
48. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Каня О.В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2012;3:8–12. Shurygina IA, Shurygin MG, Ayushinova NI, Kanya OV. Fibroblasts and their role in the development of connective tissue. *Siberian scientific medical journal.* 2012;3:8–12 (In Russ.).
49. Bu SC, Kuijer R, van der Worp RJ. Immunohistochemical Evaluation of Idiopathic Epiretinal Membranes and In Vitro Studies on the Effect of TGF- β on Muller Cells iERMs, Muller Cells, and TGF- β . *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015;56(11):6506–6514. doi: 10.1167/iops.14-15971.
50. Горшков И.М., Колесник С.В., Шестопалов В.И., Миридонова А.В. Клинико-морфологические особенности клеточного состава идиопатических эпиретинальных мембран у пациентов с различной остротой зрения. *Офтальмохирургия.* 2017;2:6–11. Gorshkov IM, Kolesnik SV, Shestopalov VI, Miridonova AV. Clinical and morphological features of the cellular composition of idiopathic epiretinal membranes in patients with different visual acuity. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2017;2:6–11 (In Russ.). doi: org/10.25276/0235-4160-2017-2-6-11.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

КОГБУЗ «Кировская клиническая офтальмологическая больница»
Кудрявцева Юлия Владимировна
доктор медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
Октябрьский проспект, 10а, Киров, 610011, Российская Федерация

КОГБУЗ «Кировская клиническая офтальмологическая больница»
Семёнов Алексей Николаевич
врач-офтальмолог 1 офтальмологического отделения
Октябрьский проспект, 10а, Киров, 610011, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Kirov Clinical Ophthalmological Hospital
Kudryavtseva Julia V.
MD, Associate Professor of the Ophthalmology department
Oktyabrskiy ave., 10A, Kirov, 610011, Russian Federation

Kirov Clinical Ophthalmological Hospital
Semyonov Alexei N.
ophthalmologist of the 1st Ophthalmological department
Oktyabrskiy ave., 10A, Kirov, 610011, Russian Federation

Латанопрост в лечении первичной открытоугольной глаукомы. Обзор



И.А. Лоскутов



О.М. Андриякина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):634–640

За последние 25 лет Ксалатан (латанопрост) стал одним из наиболее эффективных препаратов первой линии в лечении глаукомы из-за выраженного гипотензивного действия, безопасности и удобства однократного инстиллирования. В обзорной статье представлены исторические аспекты создания и механизмы действия аналогов простагландина, нейропротекторные свойства латанопроста, а также данные метаанализов и клинических исследований об эффективности препарата в лечении глаукомы.

Ключевые слова: глаукома, латанопрост, Ксалатан, аналоги простагландинов, нейропротекция, лечение

Для цитирования: Лоскутов И.А., Андриякина О.М. Латанопрост в лечении первичной открытоугольной глаукомы. Обзор. *Офтальмология*. 2023;20(4):634–640. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-634-640>

Раскрытие информации о поддержке: обзор подготовлен при поддержке компании «Виатрис».

Конфликт интересов отсутствует

Xalatan in the Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. Review

I.A. Loskutov, O.M. Andryukhina

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after Vladimirsky (MONIKI)
Schepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):634–640

Over the past 25 years, Xalatan (Latanaprost) has become one of the most effective first-line drugs in the treatment of glaucoma, due to its pronounced hypotensive effect, safety and convenience of a single instillation. The review article presents the historical aspects of the creation and mechanisms of action of prostaglandin analogs, the neuroprotective properties of latanoprost, as well as data from meta-analyses and clinical studies on the effectiveness of the drug in the treatment of glaucoma.

Keywords: glaucoma, latanoprost, Xalatan, prostaglandin analogues, neuroprotection, treatment

For citation: Loskutov I.A., Andryukhina O.M. Xalatan in the Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):634–640. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-634-640>

Disclosure: The review is supported by Viatri.

There is no conflict of interests



Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — хроническая прогрессирующая оптиконейропатия, которая занимает лидирующее место среди заболеваний, приводящих к необратимому снижению зрения, вплоть до слепоты. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), слепота, вызванная глаукомой, относится к IV из семи категорий тяжелой формы инвалидности по глобальному бремени болезней [1]. Во всем мире 80 миллионов человек страдают глаукомой, и ожидается, что к 2040 году это число превысит 111 миллионов [2]. В связи с этим лечение глаукомы по-прежнему является актуальной проблемой офтальмологии. Важно помнить, что большую роль в сохранении зрения и качества жизни больных с ПОУГ играет индивидуальный подбор терапии, учитывающий не только эффективность действующего вещества, но и возможность соблюдения пациентами режима лечения, комплаенс терапии и его постоянство.

ИСТОРИЯ ТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ

Длительное время глаукома считалась исключительно хирургической патологией. С 1877 года и на протяжении 50 лет единственным препаратом, применявшимся для консервативного лечения глаукомы, являлся пилокарпин, несмотря на существенные побочные эффекты [3]. В 1978 году появился первый бета-блокатор для лечения ПОУГ [4]. Благодаря достижениям в фармакологии в 1990-х годах стали использовать более эффективные и безопасные лекарственные препараты для гипотензивной терапии глаукомы [5]. Открытое в 1977 году влияние простагландинов на внутриглазное давление дало возможность начать их применение в качестве местных гипотензивных препаратов [6]. Простагландины (ПГ) представляют собой эйкозаноиды, полученные из арахидоновой кислоты и других полиненасыщенных жирных кислот, которые обладают разнообразной биологической активностью, включая расслабление гладкой мускулатуры. В целом, ПГ представляют собой липофильные, химически нестабильные и плохо растворимые в воде соединения в соответствии с химической структурой, состоящие из цикlopentanового кольца с двумя боковыми цепями [7, 8]. Первым зарегистрированным аналогом простагландина является латанопрост. Во всем мире латанопрост 0,005 % (название оригинального препарата «Ксалатан») начали применять с 1996 года, а в России препарат успешно используется в течение 25 лет [9]. Появление в арсенале офтальмологов препарата «Ксалатан» явилось значимым событием в истории лечения глаукомы, что изменило подходы к стартовой терапии глаукомы и качество жизни пациентов [10]. Это связано с тем, что препарат обладает выраженным гипотензивным действием, благоприятным профилем переносимости, а также удобен в применении, и таким образом обеспечивает приверженность больного к назначенному лечению, что особенно важно, учитывая пожизненную терапию глаукомы [5].

Латанопрост представляет собой изопропиловый эфир (т.е. пролекарство) кислоты латанопроста, который является аналогом PGF 2α. Латанопрост гидролизует эстеразой роговицы с образованием биологически активного вещества латанопростовой кислоты [11]. Свободная гидрофильная кислота латанопроста обладает низкой тропностью к простагоидным рецепторам, отвечающим за воспалительные реакции, и высокую тропность к рецепторам, обеспечивающим снижение внутриглазного давления (ВГД), что указывает на высокую селективность препарата [12, 13]. Гипотензивный эффект аналогов простагландина F2-альфа (агонист FP-рецепторов) обеспечивается за счет улучшения увеосклерального оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ). Реализацию механизма действия связывают с расслаблением гладкой мускулатуры цилиарного тела, ремоделированием внеклеточного матрикса увеосклерального пути за счет активации матриксных металлопротеиназ II, III и плазмينا, а также со снижением уровня коллагена I, III, IV, гиалуроновой кислоты, фибронектина, ламелина и TIGR (ген, индуцируемый глюкокортикоидным ответом трабекулярной сети) или MYOC (миоцилин) [14, 15]. Около десяти лет назад считалось, что увеосклеральный путь оттока является единственным местом действия данного класса гипотензивных препаратов, однако дальнейшие клинические исследования выявили влияние аналогов простагландинов и на рецепторы EP2 и EP4, что приводило к усилению сократительной способности клеток трабекулярной сети и снижению сократимости внутренней стенки шлеммова канала, обеспечив усиление оттока по традиционному пути [16].

При этом нужно отметить, что латанопрост не влияет на продукцию внутриглазной жидкости, не воздействует на сосуды сетчатки и проницаемость гематоретинального барьера [17]. В исследованиях на животных местное применение ПГ в высоких дозах продемонстрировало первоначальное повышение ВГД с последующим длительным периодом (15–20 часов) его снижения. Высокая доза может также нарушать гематоретинальный барьер и вызывать гиперемию конъюнктивы. С другой стороны, низкие дозы при местном применении ПГ вызывают лишь длительное снижение ВГД [18]. Многочисленные клинические исследования установили оптимальную для клинического применения латанопроста дозировку в 50 мкг/мл (0,005 %) один раз в день [12, 19].

По-прежнему, несмотря на появление на рынке других аналогичных препаратов и дженериков, латанопрост остается наиболее часто назначаемым антиглаукомным препаратом не только в России, но и в странах Европы, США, Японии, Китае и Австралии [20–24]. Из всех гипотензивных препаратов латанопрост является единственным аналогом простагландина, включенным в регулярно пересматривающийся «Список важнейших лекарственных средств ВОЗ». Кроме него, в этот список включены только тимолол и пилокарпин [25].

В 2019 г. в России были опубликованы результаты не клинического эпидемиологического одномоментного исследования, которое выполнялось путем анкетирования 231 врача-офтальмолога амбулаторно-поликлинического звена в 19 городах Российской Федерации для оценки места препарата «Ксалатан» в современной консервативной медикаментозной терапии глаукомного процесса. Анкетирование показало, что половина опрошенных офтальмологов назначают Ксалатан каждому второму пациенту с глаукомой. При этом Ксалатан используется в качестве препарата первого выбора более 5 раз в месяц в 70 % случаев, а в качестве препарата второго выбора — в 66 % случаев. Важно отметить, что ежемесячная частота назначения Ксалатана препаратом первого выбора достоверно зависела от общего числа пациентов с глаукомой ($r = 0,22$, $p < 0,001$) и от ежемесячного количества впервые выявленной глаукомы ($r = 0,57$, $p < 0,0001$). Широкое применение оригинального препарата «Ксалатан» по данным опроса наблюдалось в период 2003–2007 гг., а 25 % респондентов назначали данный препарат уже 25 лет назад. Это было обусловлено не только информированностью результатами клинических исследований, но и удовлетворенностью врачей собственными результатами лечения пациентов с глаукомой [26]. Количество статей, опубликованных по поводу молекулы латанопроста с момента разработки и по июль 2023 года в поисковой системе биомедицинских исследований Pubmed, составляет более 2000, что отражает высокий и продолжающийся интерес к данному лекарственному средству [27].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАТАНОПРОСТА

Согласно данным международных мультицентровых исследований (OHTS, SIGTS, EMGT, AGIS и CNTGS) при ведении больных с глаукомой следует стремиться к 30 % снижению уровня ВГД от исходного уровня или достижения уровня менее 18 мм рт. ст. [28–32]. При сравнении эффективности бесконсервантного латанопроста с Ксалатаном у пациентов с офтальмогипертензией и ПОУГ было получено снижение ВГД на 36 и 38 % соответственно. При этом высокая гипотензивная эффективность была получена уже к 15 дню терапии. По данным исследований, переносимость была «очень удовлетворительной» или «удовлетворительной» для более чем 97 % пациентов в обеих группах лечения [33].

Высокая гипотензивная эффективность Ксалатана была также продемонстрирована в сравнительном исследовании, когда после перевода пациентов с глаукомой на латанопрост с бета-адреноблокаторов, ингибиторов карбоангидразы, альфа-адреномиметико и пилокарпина было отмечено дополнительное снижение ВГД на 3,7; 2,6; 3,2 и 3,8 мм рт. ст. соответственно [34]. Неблагоприятным прогностическим фактором для глаукомного процесса, еще более существенным, чем средний показатель ВГД, является значительное колебание офтальмотонуса. Так, по результатам исследования AGIS было выявлено,

что каждые 5 лет увеличения возраста пациента и колебания ВГД на 1 мм рт. ст. приводят к повышению риска прогрессирования потери поля зрения на 30 % [35]. В соответствии с этим важно отметить, что Ксалатан эффективно контролирует как суточные, так и межвизитные колебания ВГД [36, 37]. В исследовании, изучавшем влияние трех аналогов простагландина (латанопроста, биматопроста и травопроста) на межвизитные колебания ВГД, было выявлено, что высокие межвизитные диапазоны ВГД (более 6 мм рт. ст.) к концу исследования в группе латанопроста были снижены у наибольшего количества пациентов [37, 38].

Отдельный интерес представляет проспективное обсервационное исследование P. Denis и соавт., которое продемонстрировало, что лечение латанопростом в качестве препарата первой линии является эффективным и безопасным у пациентов с офтальмогипертензией и ПОУГ; как у пациентов с умеренно повышенным офтальмотонусом (диапазон ВГД от 20 до 24 мм рт. ст.), так и с высоким уровнем ВГД (≥ 24 мм рт. ст.). К концу 3 месяца терапии уровень ВГД менее 18 мм рт. ст. был достигнут у более чем 70 % пациентов в обеих группах [39].

Важной особенностью латанопроста является возможность его длительного применения. Так, в открытом проспективном многоцентровом 5-летнем международном исследовании, в котором участвовали 380 пациентов с исходно неэффективной монотерапией препаратами из других гипотензивных групп, была доказана долгосрочная безопасность и эффективность Ксалатана. Отмечалось снижение средних значений ВГД по сравнению с исходным уровнем на 25 %, что сохранялось на протяжении всего периода наблюдения (5 лет), без необходимости изменения терапии, в 70 % глаз [40].

Большого внимания заслуживает метаанализ 114 рандомизированных контролируемых исследований с включением 20 275 пациентов, при этом, используя систематический обзор и сетевой метаанализ, была проведена оценка попарного сравнения эффективности 14 препаратов первой линии, снижающих ВГД, применяемых у пациентов с ПОУГ или офтальмогипертензией. Результаты этого исследования предоставляют важную информацию для ответа на вопрос врачей и пациентов: «Что работает лучше всего среди всех альтернативных гипотензивных препаратов для лечения ПОУГ и офтальмогипертензии». T. Li и соавт. (2019) аргументированно показали, что все препараты первой линии эффективны по сравнению с плацебо, а простагландины более заметно снижали ВГД через 3 месяца, чем бета-блокаторы, альфа-агонисты или ингибиторы карбоангидразы, а биматопрост, латанопрост и травопрост относятся к числу наиболее эффективных препаратов, хотя различия внутри класса были небольшими и могут не иметь клинического значения. Поэтому выбор врачом препарата в каждом конкретном случае остается непростой задачей и должен учитывать возможность побочных эффектов, предпочтения пациентов и стоимость препаратов [41].

Для обеспечения приверженности больных ПОУГ лечению гипотензивными препаратами оптимальное лекарственное средство стартовой терапии должно снижать ВГД в течение 24 часов, не терять эффективность при долгосрочном лечении, обладать минимальными побочными эффектами, иметь хорошую переносимость с течением времени и минимальную частоту приема [42]. В связи с этим имеют значение результаты анализа 2-летнего клинического исследования по оценке применения различных аналогов простагландина как наиболее соответствующих данным критериям у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией, в качестве терапии первой линии. Данное исследование выявило, что процент пациентов, продолживших стартовую терапию без переключения, добавления или усиления терапии, а также хирургического вмешательства, в группе латанопроста был выше (52,9 %) по сравнению с группой биматопроста (42,1 %) или травопроста (39,0 %, $p < 0,001$) [43].

Метаанализ J. Cheng и соавт. сравнивал монотерапию латанопростом и комбинацию дорзоламида с тимололом при лечении пациентов с повышенным ВГД. Применение латанопроста было связано со значительно меньшим количеством случаев прекращения лечения из-за побочных эффектов, чем комбинированного лечения дорзоламидом и тимололом. Аналог простагландина снижал среднесуточное внутриглазное давление в большей степени, чем дорзоламид в сочетании с тимололом, у пациентов с предшествующим неэффективным лечением тимололом, но из-за проблем с отчетностью и большого количества подгрупп следует с осторожностью интерпретировать выводы авторов [44].

КСАЛАТАН И ДЖЕНЕРИКИ

Сравнивая оригинальные и генерические препараты (дженерики), следует учитывать, что их химические и физические свойства могут значительно отличаться от оригинальных версий, что может повлиять на их эффективность, безопасность и соблюдение пациентами назначенной терапии. Именно поэтому согласно данным, указанным в рекомендациях Европейского общества по глаукоме, «переключение с оригинальных препаратов на дженерики может быть основанием для более частого наблюдения за пациентами» [45].

Так, в рандомизированном клиническом исследовании A. Narayanaswamy и соавт. (2007) было проведено сравнение эффективности и переносимости препарата Ксалатан с дженериком латанопростом у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией [46]. Результаты показали, что снижение ВГД при использовании Ксалатана было более значительным, чем при применении дженерика латанопроста. Причиной различий, касающихся эффективности оригинального препарата и дженерика, может быть как вариативность концентрации действующего вещества, так и различия, касающиеся других характеристик препарата (значения pH, вязкости, формы и жесткости флакона), что было доказано в ряде

исследований [47–49]. Интерес с практической точки зрения представляет проспективное исследование, проведенное в Великобритании в 2014 г. [50]. В данной работе были проанализированы результаты анкетирования пациентов, которым в ходе лечения меняли терапию с Ксалатана на его дженерики. Ответы продемонстрировали, что пациентам было легче пользоваться флаконом при инстилляциях Ксалатана, а также они отмечали больший комфорт для глаз, чем при использовании дженериков. В результате этого исследования 75 % пациентов предпочли Ксалатан его дженерикам [50]. В реальной клинической практике для достижения наилучших результатов в лечении глаукомы следует учитывать все эти факторы при выборе подходящего препарата.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ЛАТАНОПРСТА

Нейродегенерация при глаукоме приводит к гибели ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Считается, что данный процесс обусловлен несколькими факторами: повышением внутриглазного давления, глутаматной эксайтотоксичностью, окислительным стрессом, апоптозом, индуцированным свободными радикалами, депривацией нейротрофических факторов, активацией глиальных клеток, аномальным иммунным ответом и гипоперфузией [53]. Эффективная терапия, направленная на сохранение ГКС, может оказать положительный эффект и предотвратить прогрессирование заболевания. Экспериментальные исследования показывают, что нейропротекторная активность Ксалатана является результатом множественного действия на различные биологические мишени и не связана с обычным снижением ВГД [52–57]. В исследовании J. Zheng и соавт. латанопрост в терапевтической концентрации значительно повышал жизнеспособность клеток по сравнению с контролем, при этом применение 0,1 мкм латанопроста приводило к очевидному стимулированию роста нейритов [52]. A. H. Kudo и соавт. продемонстрировали, что интравитреальное введение латанопроста оказывает защитное действие на повреждение КГК крыс, вызванное N-метил-D-аспартатом (NMDA) или пересечением зрительного нерва [56]. Не менее важным является протекторное действие латанопроста за счет активации белка Klotho, позволяющего уменьшить посттравматическую дегенерацию нейронов, а также влияния препарата на реактивный глиоз (в виде его снижения) в сравнении с другими лекарственными средствами [53, 54].

РОЛЬ ЛАТАНОПРСТА В СОХРАНЕНИИ ЗРИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛАУКОМОЙ

Одним из ключевых исследований в офтальмологии, во многом определившим подходы к терапии глаукомы в мире, стало United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS) (2015), опубликованное в журнале Lancet [58, 59]. В данном многоцентровом рандомизированном тройном слепом плацебо-контролируемом исследовании

удалось выявить, что латанопрост в сравнении с группой плацебо, помимо снижения ВГД, обеспечивает статистически значимое сохранение зрительных функций уже через один год после начала исследования, а не только после окончания 2-летнего периода наблюдения [59]. Другие аналоги простагландинов не имеют подобной доказательной базы [5].

ПРОФИЛЬ ПЕРЕНОСИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛАТАНОПРОСТА

Наиболее частыми побочными эффектами со стороны органов зрения, связанными с инстилляциями аналогов простагландина, являются гиперемия конъюнктивы, дискомфорт при закапывании, изменение цвета радужки и количества ресниц и их структуры, а также простагландин-ассоциированная периорбитопатия [60]. В интервенционном исследовании R.K. Parrish и соавт., помимо эффективности препарата, изучались побочные эффекты препаратов «Ксалатан», «Биматопрост» и «Травопрост». Было выявлено, что при 12-недельном применении показатели гиперемии при лечении Ксалатаном оставались на исходном уровне, в отличие от остальных препаратов, при использовании которых данный показатель был намного выше [61]. Это было подтверждено выводами, представленными в метаанализе и показывающими, что латанопрост реже других аналогов простагландина вызывает покраснение глаз [62].

В клинике Королевского госпиталя г. Глазго был проведен анализ большой базы, содержащей данные за 26-летний период ведения пациентов с глаукомой. В ходе данного исследования было выявлено, что пациенты реже отказываются от приема препаратов на основе латанопроста ввиду редкого развития нежелательных явлений в сравнении с другими группами гипотензивных средств. Частота прекращения приема биматопроста из-за побочных эффектов была выше (46,9 %), чем при лечении латанопростом (12,4 %) ($p = 0,0038$) [10]. Это согласуется с данными результатов опросника Национального института глаза (NEI VFQ-25), которое описывает разницу в качестве жизни, оцениваемом пациентом. Среди больных с глаукомой, использующих аналоги простагландинов, показатели качества жизни были неоднородными. Пациенты, принимавшие биматопрост, имели худшее качество жизни в сравнении с латанопростом [63].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАТАНОПРОСТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФОРМАХ ГЛАУКОМЫ

Латанопрост хорошо зарекомендовал себя при лечении таких различных клинико-патогенетических форм ПОУГ, как нормотензивная и псевдоэкзофилиативная. Так, в одном из исследований при нормотензивной глаукоме латанопрост продемонстрировал способность снижать ВГД до 16 % от исходных цифр при среднем уровне офтальмотонуса до лечения $15,0 \pm 2,7$ мм рт. ст. Эффект

развивался в течение первых 2 недель и сохранялся до конца наблюдения (1 год) [64]. В то же время в сравнительном исследовании влияния Ксалатана и тимолола у больных с ПЭГ на соотношение ферментов, способствующих накоплению эксфолиативного материала и развитию заболевания, было выявлено, что концентрация трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и матричной металлопротеиназы 2 (MMP-2) в водянистой влаге была ниже в группе латанопроста, чем в группе тимолола [65]. Таким образом, латанопрост является препаратом патогенетического действия при ПЭГ, снижая прогрессирование заболевания [66].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАТАНОПРОСТА У ДЕТЕЙ

Латанопрост с 2010 года официально разрешен для применения у детей с 1 года. Препарат снижает уровень ВГД при различных формах глаукомы в детском возрасте [67, 68]. Проспективное 3-летнее когортное исследование, в котором приняли участие 29 офтальмологических центров из 14 стран, показало его безопасный профиль применения в педиатрической практике [69]. В настоящее время латанопрост является единственным аналогом простагландина, разрешенным к использованию у детей.

ВЛИЯНИЕ ЛАТАНОПРОСТА НА ИСХОДЫ ХИРУРГИИ

Актуальная проблема влияния гипотензивной терапии на хирургию глаукомы описана в ретроспективном клиническом исследовании, в котором было показано, что исход трабекулэктомии варьировал в зависимости от использованных до операции аналогов простагландина, а применение биматопроста было связано с высоким риском повторного повышения ВГД в течение 2 лет после хирургии. Так, после трабекулэктомии стабильное снижение ВГД было достигнуто у больных, получавших латанопрост, в 83,2 %, травопрост в 65,6 %, тафлупрост в 45,5 %, а биматопрост в 31,3 % [70]. Не существует единого мнения по поводу пред- и послеоперационного использования аналогов простагландина в сочетании с факэмульсификацией катаракты у пациентов с ПОУГ [71, 72]. Однако в обзоре 2017 г. S. Moghimi и соавт. описали успешное применение латанопроста у пациентов с увеитом и в раннем периоде после хирургии катаракты как на фоне сопутствующей терапии местными нестероидными противовоспалительными препаратами, так и без них, что согласуется с данными И.Э. Иошина и А.И. Толчинской [73, 74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ научной литературы показал, что использование Ксалатана и других аналогов простагландина позволило вывести медикаментозное лечение первичной открытоугольной глаукомы на качественно более высокий уровень. Латанопрост является наиболее изученной молекулой из аналогов простагландина, патогенетические свойства которой продолжают изучаться. При этом

Ксалатан остается современным, эффективным, безопасным и хорошо переносимым препаратом, который наиболее предпочтителен в лечении пациентов с глаукомой, как у взрослых, так и у детей.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лоскутов И.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста;

Андрюхина О.М. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Senjam SS. Glaucoma blindness-A rapidly emerging non-communicable ocular disease in India: Addressing the issue with advocacy. *J Family Med Prim Care*. 2020 May 31;9(5):2200–2206. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc.111.20.
- Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081–2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- Егоров Е.А., Егоров А.Е., Елисеєва Т.О., Егорова Т.Е. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2011;12(3):111–113.
Egorov EA, Egorov AE, Eliseeva TO, Egorova TE. Undesirable effects of hypotensive treatment of glaucoma. *Literary review. Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2011;12(3):111–113 (In Russ).
- Киселева О.А., Якубова Л.В., Бессмертный А.М. Бета-блокаторы в лечении глаукомы: история и перспективы. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(22):14–17.
Kiseleva OA, Yakubova LV, Bessmertny AM. Beta-blockers in the treatment of glaucoma: history and prospects. *Effective pharmacotherapy. Ophthalmology*. 2018;24–17 (In Russ).
- Астахов ЮС, Нечипоренко ПА. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее. *Офтальмологические ведомости* 2017;10(1):40–52.
Astakhov YS, Nchiporenko PA. Prostaglandin analogues: past, present, and future. *Ophthalmology journal*. 2017;10(1):40–52 (In Russ).
- Егорова Т.Е. Простагландины в лечении глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2004;5(3):127–132.
Egorova TE. Prostaglandins in glaucoma treatment. *Literary review. Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2004;5(3):127–132 (In Russ).
- Shaw JE, Ramwell PW. Prostaglandins: a general review. *Res Prostaglandins*. 1971 Jun;1(1):1–8.
- Jansook P, Loftsson T. Aqueous Prostaglandin Eye Drop Formulations. *Pharmaceutics*. 2022 Oct 9;14(10):2142. doi: 10.3390/pharmaceutics14102142.
- Егоров А.Е., Глазко Н.Г., Мовсисян А.Б. Гипотензивная и нейропротективная терапия глаукомы: реалии и перспективы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2019;19(3):128–135.
Egorov AE, Glazko NG, Movsisyan AB. IOP-lowering and neuroprotective treatment for glaucoma: reality and prospects. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology*. 2019;19(3):128–135 (In Russ). doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-3-128-135.
- Rahman MQ, Montgomery DM, Lazaridou MN. Surveillance of glaucoma medical therapy in a Glasgow teaching hospital: 26 years' experience. *Br J Ophthalmol*. 2009 Dec;93(12):1572–1575. doi: 10.1136/bjo.2008.151522.
- Russo A, Riva I, Pizzolante T, Noto F, Quaranta L. Latanoprost ophthalmic solution in the treatment of open angle glaucoma or raised intraocular pressure: a review. *Clin Ophthalmol*. 2008 Dec;2(4):897–905.
- Stjernschantz J, Alm A. Latanoprost as a new horizon in the medical management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 1996 Apr;7(2):11–17. doi: 10.1097/00055735-199604000-00003.
- Stjernschantz J, Selén G, Sjöquist B, Resul B. Preclinical pharmacology of latanoprost, a phenyl-substituted PGF₂ alpha analogue. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*. 1995;23:513–518.
- Ocklind A. Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle. A study on cultured cells and tissue sections. *Exp Eye Res*. 1998 Aug;67(2):179–191. doi: 10.1006/exer.1998.0508.
- Lindsey JD, Gatton DD, Sagara T, Polansky JR, Kaufman PL, Weinreb RN. Reduced TIGR/myocilin protein in the monkey ciliary muscle after topical prostaglandin F₂(alpha) treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Jul;42(8):1781–1786.
- Wang JW, Woodward DF, Stamer WD. Differential effects of prostaglandin E₂-sensitive receptors on contractility of human ocular cells that regulate conventional outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jul 16;54(7):4782–4790. doi: 10.1167/iiov.13-12363.
- Patel SS, Spencer CM. Latanoprost. A review of its pharmacological properties, clinical efficacy and tolerability in the management of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 1996 Nov;9(5):363–78. doi: 10.2165/0002512-199609050-00007.
- Camras CB, Bito LZ, Eakins KE. Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977 Dec;16(12):1125–1134.
- Diestelhorst M, Roters S, Krieglstein GK. The effect of latanoprost 0.005 % once daily versus 0.0015 % twice daily on intraocular pressure and aqueous humour protein concentration in glaucoma patients. A randomized, double-masked comparison with timolol 0.5 %. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997 Jan;235(1):20–26. doi: 10.1007/BF01007833.
- Hogg HDJ, Connor A. 10-year trends in English primary care glaucoma prescribing. *Eye (Lond)*. 2020 Jan;34(1):192–196. doi: 10.1038/s41433-019-0656-z.
- Tanito M. Nation-Wide Analysis of Glaucoma Medication Prescription in Fiscal Year of 2019 in Japan. *J Pers Med*. 2022 Jun 11;12(6):956. doi: 10.3390/jpm12060956.
- Perera N, Pinnuck BC, Jamieson MPH, Ling D, Williams M, Chen O. Prescribing Trends of Topical Glaucoma Medications in Australia From 2001 to 2017. *J Glaucoma*. 2020 Mar;29(3):175–183. doi: 10.1097/IJG.0000000000001414.
- Yu L, Ding K, Luo L, Yu Z. Prescribing trends of glaucoma drugs in six major cities of China from 2013 to 2017. *PLoS One*. 2020 Jan 13;15(1):e0227595. doi: 10.1371/journal.pone.0227595. Erratum in: *PLoS One*. 2020 Mar 13;15(3):e0230694.
- Schmier JK, Covert DW, Robin AL. First-year treatment patterns among new initiators of topical prostaglandin analogs. *Curr Med Res Opin*. 2009 Apr;25(4):851–858. doi: 10.1185/03007990902791132.
- WHO web link: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
- Лоскутов И.А., Корнеева А.В. Комплексная оценка применения латанопроста в клинической практике: медико-статистическое наблюдение. *Национальный журнал Глаукома*. 2019;18(3):20–28.
Loskoutov IA, Korneeva AV. Complex assessment of Latanoprost use in clinical practice: the results of a questionnaire survey. *National Journal glaucoma*. 2019;18(3):20–28 (In Russ.) doi: 10.25700/NJG.2019.03.02
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=latanoprost>
- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):701–713; discussion 829–830. doi: 10.1001/archophth.120.6.701.
- Mohamed A, Han JE, Galiyev Y, Henein C, Mathew RG. Infographic: Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). *Eye (Lond)*. 2021 Oct;35(10):2665–2666. doi: 10.1038/s41433-021-01434-z.
- Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002 Oct;120(10):1268–1279. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268.
- The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):429–440. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00538-9.
- The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998 Oct;126(4):498–505. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00272-4.
- Roulard JB, Traverso CE, Stalmans I, Fekih LE, Delval L, Renault D, Baudouin C; T2345 Study Group. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2013 Feb;97(2):196–200. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302121.
- Bayer A, Weiler W, Oeverhaus U, Skrotzki FE, Stewart WC; Xplore Observation Group. Two-year follow-up of latanoprost 0.005 % monotherapy after changing from previous glaucoma therapies. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2004 Dec;20(6):470–478. doi: 10.1089/jop.2004.20.470.
- Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, Caprioli J; Advanced Glaucoma Intervention Study. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology*. 2004 Sep;111(9):1627–1635. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.017.
- Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Aug;41(9):2566–2573.
- Varma R, Hwang LJ, Grunden JW, Bean GW. Inter-visit intraocular pressure range: an alternative parameter for assessing intraocular pressure control in clinical trials. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):336–342. doi: 10.1016/j.ajo.2007.10.002.
- Stewart WC, Konstas AG, Nelson LA, Kruff B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology*. 2008 Jul;115(7):1117–1122.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.10.004.
- Denis P, Baudouin C, Bron A, Nordmann JP, Renard JP, Roulard JF, Sellem E, Amrane M. First-line latanoprost therapy in ocular hypertension or open-angle glaucoma patients: a 3-month efficacy analysis stratified by initial intraocular pressure. *BMC Ophthalmol*. 2010 Feb 24;10:4. doi: 10.1186/1471-2415-10-4.
- Alm A, Schoenfelder J, McDermott J. A 5-year, multicenter, open-label, safety study of adjunctive latanoprost therapy for glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004 Jul;122(7):957–965. doi: 10.1001/archophth.122.7.957.
- Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, Wormald R, Dickersin K. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):129–140. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005.
- Kulkarni SV, Damji KF, Buys YM. Medical management of primary open-angle glaucoma: Best practices associated with enhanced patient compliance and persistence. *Patient Prefer Adherence*. 2008 Feb 2;2:303–314. doi: 10.2147/ppa.s4163.
- Heo JH, Rascati KL, Wilson JP, Lawson KA, Richards KM, Nair R. Comparison of Prostaglandin Analog Treatment Patterns in Glaucoma and Ocular Hypertension. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019 Sep;25(9):1001–1010. doi: 10.18553/jmcp.2019.25.9.1001.

I.A. Loskutov, O.M. Andryukhina

Contact information: Andryukhina Olga M. a-olya86@mail.ru

Xalatan in the Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. Review

44. Cheng JW, Xi GL, Wei RL, Cai JP, Li Y. Efficacy and tolerability of latanoprost compared to dorzolamide combined with timolol in the treatment of patients with elevated intraocular pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009 Feb;25(1):55–64. doi: 10.1089/jop.2008.0080.
45. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol.* 2021 Jun;105(Suppl 1):1–169. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines.
46. Narayanaswamy A, Neog A, Baskaran M, George R, Lingam V, Desai C, Rajadhyaksha V. A randomized, crossover, open label pilot study to evaluate the efficacy and safety of Xalatan in comparison with generic Latanoprost (Latoprost) in subjects with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Indian J Ophthalmol.* 2007 Mar-Apr;55(2):127–131. doi: 10.4103/0301-4738.30707.
47. Kahook MY, Fechtner RD, Katz LJ, Noecker RJ, Ammar DA. A comparison of active ingredients and preservatives between brand name and generic topical glaucoma medications using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Curr Eye Res.* 2012 Feb;37(2):101–108. doi: 10.3109/02713683.2011.631722.
48. Leitritz MA, Lipp HP, Voykov B, Ziemssen F. Originalpräparat versus Generika-Latanoprost: Wie gleich ist unterschiedlich? [Original preparations versus generics--latanoprost: how similar is different?]. *Ophthalmologie.* 2015 Feb;112(2):127–139. German. doi: 10.1007/s00347-014-3097-x.
49. Kolko M, Koch Jensen P. The physical properties of generic latanoprost ophthalmic solutions are not identical. *Acta Ophthalmol.* 2017 Jun;95(4):370–373. doi: 10.1111/aos.13355.
50. Painter SL, Mead AL. Patient experience of the transition from Xalatan to generic latanoprost. *Eye (Lond).* 2014 Jul;28(7):911. doi: 10.1038/eye.2014.71.
51. Gossman CA, Christie J, Webster MK, Linn DM, Linn CL. Neuroprotective Strategies in Glaucoma. *Curr Pharm Des.* 2016;22(14):2178–2192. doi: 10.2174/1381612822666160128144747.
52. Zheng J, Feng X, Hou L, Cui Y, Zhu L, Ma J, Xia Z, Zhou W, Chen H. Latanoprost promotes neurite outgrowth in differentiated RGC-5 cells via the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway. *Cell Mol Neurobiol.* 2011 May;31(4):597–604. doi: 10.1007/s10571-011-9653-x.
53. Shinozaki Y, Koizumi S. Potential roles of astrocytes and Müller cells in the pathogenesis of glaucoma. *J Pharmacol Sci.* 2021 Mar;145(3):262–267. doi: 10.1016/j.jphs.2020.12.009. Epub 2020 Dec 31.
54. Yamamoto K, Sato K, Yukita M, Yasuda M, Omodaka K, Ryu M, Fujita K, Nishiguchi KM, Machida S, Nakazawa T. The neuroprotective effect of latanoprost acts via klotho-mediated suppression of calpain activation after optic nerve transection. *J Neurochem.* 2017 Feb;140(3):495–508. doi: 10.1111/jnc.13902. Epub 2016 Dec 27.
55. Kanamori A, Naka M, Fukuda M, Nakamura M, Negi A. Latanoprost protects rat retinal ganglion cells from apoptosis in vitro and in vivo. *Exp Eye Res.* 2009 Mar;88(3):535–541. doi: 10.1016/j.exer.2008.11.012.
56. Nakanishi Y, Nakamura M, Mukuno H, Kanamori A, Seigel GM, Negi A. Latanoprost rescues retinal neuro-glial cells from apoptosis by inhibiting caspase-3, which is mediated by p44/p42 mitogen-activated protein kinase. *Exp Eye Res.* 2006 Nov;83(5):1108–1117. doi: 10.1016/j.exer.2006.05.018.
57. Kudo H, Nakazawa T, Shimura M, Takahashi H, Fuse N, Kashiwagi K, Tamai M. Neuroprotective effect of latanoprost on rat retinal ganglion cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006 Aug;244(8):1003–1009. doi: 10.1007/s00417-005-0215-0.
58. Gedde SJ, Vinod K, Wright MM, Muir KW, Lind JT, Chen PP, Li T, Mansberger SL; American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Glaucoma Panel. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology.* 2021 Jan;128(1):P71–P150. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.10.022.
59. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, Lascaratos G, Amalfitano F, Anand N, Azuara-Blanco A, Bourne RR, Broadway DC, Cunliffe IA, Diamond JB, Fraser SG, Ho TA, Martin KR, McNaught AI, Negi A, Patel K, Russell RA, Shah A, Spry PG, Suzuki K, White ET, Wormald RP, Xing W, Zeyen TG. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015 Apr 4;385(9975):1295–1304. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62111-5. Epub 2014 Dec 19. Erratum in: *Lancet.* 2015 Jul 11;386(9989):136.
60. Казанова С.Ю. Побочные эффекты аналогов простагландинов, используемых в офтальмологической практике. *Российский офтальмологический журнал.* 2021;14(2):85–89. Kazanova SYu. Adverse effects of prostaglandin analogues used in ophthalmological practice. *Russian Ophthalmological Journal.* 2021;14(2):85–89 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-2-85-89.
61. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP; XLT Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2003 May;135(5):688–703. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00098-9.
62. Lin L, Zhao YJ, Chew PT, Sng CC, Wong HT, Yip LW, Wu TS, Bautista D, Teng M, Khoo AL, Lim BP. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother.* 2014 Dec;48(12):1585–1593. doi: 10.1177/1060028014548569.
63. Guedes RA, Guedes VM, Freitas SM, Chaoubah A. Quality of life of glaucoma patients under medical therapy with different prostaglandins. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1749–1753. doi: 10.2147/OPHTH.S37347.
64. Oh JY, Park KH. The effect of latanoprost on intraocular pressure during 12 months of treatment for normal-tension glaucoma. *Korean J Ophthalmol.* 2005 Dec;19(4):297–301. doi: 10.3341/kjo.2005.19.4.297.
65. Konstantis AG, Koliakos GG, Karabatsas CH, Liakos P, Schlötzer-Schrehardt U, Georgiadis N, Ritch R. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma. *Exp Eye Res.* 2006 Feb;82(2):319–322. doi: 10.1016/j.exer.2005.07.004.
66. Курьшова Н.И. Новые возможности и перспективы использования латанопроста (Ксалатан, Pfizer, США) в лечении псевдоэкзофиальной глаукомы. *Офтальмологические ведомости.* 2013;6(1):61–65. Kuryshova NI. The new advantages and perspectives of Latanoprost (Xalatan, Pfizer, USA) treatment in pseudoexfoliation glaucoma. 2013;6(1):61–65 (In Russ.).
67. Quaranta L, Biagioli E, Riva I, Galli F, Poli D, Rulli E, Katsanos A, Longo A, Uva MG, Oddone F, Torri V, Weinreb RN. The Glaucoma Italian Pediatric Study (GIPsy): 3-Year Results. *J Glaucoma.* 2018 Oct;27(10):856–863. doi: 10.1097/IJG.0000000000001038. PMID: 30095601.
68. Жукова О.В., Золотарёв А.В. Эффективность латанопроста при различных формах глаукомы и внутриглазной гипертензии у детей. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2014;14(4):185–188. Zhukova OV, Zolotarev AV. Effect of latanoprost in various types of glaucoma and ocular hypertension in children. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2014;14(4):185–188 (In Russ.).
69. Younus M, Schachar RA, Zhang M, Sultan MB, Tressler CS, Huang K, Xu W, Klein M, Platt RW, Mukherjee N, Haenel E, Freedman SF. A Long-term Safety Study of Latanoprost in Pediatric Patients With Glaucoma and Ocular Hypertension: A Prospective Cohort Study. *Am J Ophthalmol.* 2018 Dec;196:101–111. doi: 10.1016/j.ajo.2018.08.039.
70. Miki T, Naito T, Fujiwara M, Araki R, Kiyoi R, Shiode Y, Fujiwara A, Morizane Y, Shiraga F. Effects of pre-surgical administration of prostaglandin analogs on the outcome of trabeculectomy. *PLoS One.* 2017 Jul 20;12(7):e0181550. doi: 10.1371/journal.pone.0181550.
71. Agange N, Mosaad S. Prostaglandin-induced cystoid macular edema following routine cataract extraction. *J Ophthalmol.* 2010;2010:690707. doi: 10.1155/2010/690707. Epub 2010 Nov 7.
72. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Гобеджишвили М.В. Влияние лечения аналогами простагландинов на толщину сетчатки после факоемульсификации с имплантацией интраокулярной линзы у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмологические ведомости.* 2014;7(3):73–76. Astakhov SYu, Astakhov YuS, Gobedzhishvili MV. The influence of prostaglandin analogs on the retinal thickness after phacoemulsification with intraocular lens implantation in primary open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology Reports.* 2014;7(3):73–76 (In Russ.). doi: 10.17816/OV2014373-76.
73. Moghimi S, Zandian M, Latifi G, Amini H, Eslami Y, Zarei R, Fakhraie G, Nouri-Mahdavi K. Topical latanoprost does not cause macular thickening after uncomplicated cataract surgery. *J Ophthalmic Vis Res.* 2012 Oct;7(4):289–294.
74. Иосин И.Э., Толчинская А.И. Аналоги простагландинов при факоемульсификации катаракты на фоне первичной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2016;16(4):185–191. Ioshin IE, Tolchinskaya AI. Prostaglandin analogues in cataract surgery by phacoemulsification in patients with primary glaucoma. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology.* 2016;16(4):185–191 (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2016-16-4-185-191.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
Лоскутов Игорь Анатольевич
доктор медицинских наук, руководитель офтальмологического отделения
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
Андрюхина Ольга Михайловна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник офтальмологического отделения
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-7242-8781>

ABOUT THE AUTHORS

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)
Loskutov Igor A.
MD, the head of Ophthalmologic department
Schepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>

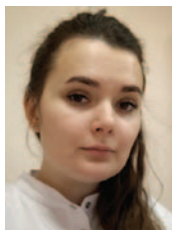
Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)
Andruhina Olga M.
PhD, senior research officer
129110, Schepkina str. 61/2, Moscow, Russian Federation
Schepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-7242-8781>

И.А. Лоскутов, О.М. Андрюхина

Контактная информация: Андрюхина Ольга Михайловна a-olya86@mail.ru

Латанопрост в лечении первичной открытоугольной глаукомы. Обзор

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: вопросы взаимодействия у пациентов с глаукомой и артериальной гипертензией. Обзор

С.И. Макогон^{1,2}Д.И. Иванова¹А.Л. Онищенко³

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
пр. Ленина, 40, Барнаул, 656038, Российская Федерация

² НГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница»
ул. Советская, 8, Барнаул, 656002, Российская Федерация

³ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей —
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, 654005, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):641–646

Цель обзора — оценить взаимодействие препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с глаукомой и сопутствующей артериальной гипертензией. Глаукома является основной причиной слепоты и нарушения зрения, а также основной причиной необратимой слепоты во всем мире. Для снижения уровня ВГД, а также предотвращения ухудшения дефектов поля зрения используются фармакотерапия, лазерные или хирургические методы лечения. Однако у 40 % пациентов развивается глаукомная нейропатия, несмотря на проводимую терапию. Это побуждает к исследованию альтернативных причин повреждения зрительного нерва, и в качестве возможного фактора риска рассматривается аномальный уровень артериального давления (АД) — как слишком низкий, так и слишком высокий. Артериальная гипертензия встречается у 48–65 % пациентов с глаукомой и представляет собой наиболее часто встречаемое у них системное заболевание. В настоящее время ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) считаются «золотым стандартом» в терапии артериальной гипертензии, в патогенезе которой важную роль играет активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС). РАС — гормональная система, отвечающая в организме за регуляцию артериального давления и водно-электролитного баланса. Были обнаружены локальные тканеспецифические РАС, в том числе и в структурах глазного яблока: роговице, водянистой влаге, радужке, цилиарном теле, стекловидном теле, сетчатке. Эти данные свидетельствуют о том, что локальная РАС играет важную роль в регуляции физиологии глаза и может стать мишенью при разработке новых антиглаукомных препаратов. Исследования на животных, а также на различных группах пациентов показывают, что системные антигипертензивные препараты, ингибирующие РАС, такие как ингибиторы АПФ, снижают уровень ВГД. Проведенные исследования подтверждают предположение о том, что препараты, ингибирующие РАС, могут быть потенциальными антиглаукомными препаратами в будущем, поскольку ингибиторы АПФ способны улучшать отток внутриглазной жидкости, тем самым снижая ВГД.

Ключевые слова: глаукома, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензиновая система, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

Для цитирования: Макогон С.И., Иванова Д.И., Онищенко А.Л. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: вопросы взаимодействия у пациентов с глаукомой и артериальной гипертензией. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2023;20(4):641–646. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-641-646>

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

Конфликт интересов отсутствует



Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Interaction Issues in Patients with Glaucoma and Arterial Hypertension. Review

S.I. Makogon^{1,2}, D.I. Ivanova¹, A.L. Onishchenko³

¹ Altai State Medical University

Lenin ave., 40, Barnaul, 656038, Russian Federation

² Altai Regional Ophthalmological Hospital

Sovetskaya str., 8, Barnaul, 656002, Russian Federation

³ Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education —
branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
Stroitelei ave., 5, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):641–646

The purpose of the review is to evaluate the interaction of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with glaucoma and concomitant arterial hypertension using literature data. Glaucoma is the main cause of blindness and visual impairment, as well as the main cause of irreversible blindness worldwide. Pharmacotherapy, laser or surgical treatments are used to reduce IOP levels, as well as prevent deterioration of visual field defects. However, 40 % of patients develop glaucomatous neuropathy despite ongoing therapy. This prompts the investigation of alternative causes of damage to the optic nerve, and abnormal blood pressure levels, both too low and too high, are considered as a possible risk factor. Arterial hypertension occurs in 48–65 % of patients with glaucoma and is the most common systemic disease in patients with glaucoma. Currently, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors are considered the "gold standard" in the treatment of arterial hypertension, in the pathogenesis of which activation of the renin-angiotensin system (RAS) plays an important role. The renin-angiotensin system (RAS) is a hormonal system responsible for regulating blood pressure and fluid and electrolyte balance in the body. Local tissue-specific RAS were found, including in the structures of the eyeball: cornea, aqueous humor, iris, ciliary body, vitreous body, retina. These data indicate that the local RAS plays an important role in the regulation of the physiology of the eye and may become a target in the development of new antiglaucoma drugs. Animal studies, as well as studies in various patient groups, show that systemic antihypertensive drugs that inhibit the RAS, such as ACE inhibitors, reduce IOP. These studies support the concept that RAS inhibitory drugs may be potential antiglaucoma drugs in the future, as ACE inhibitors can improve the outflow of intraocular fluid, thereby reducing IOP.

Keywords: glaucoma, arterial hypertension, renin-angiotensin system, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors)

For citation: Makogon S.I., Ivanova D.I., Onishchenko A.L. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Interaction Issues in Patients with Glaucoma and Arterial Hypertension. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):641–646. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-641-646>

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

There is no conflict of interests

Глаукома является основной причиной слепоты, в том числе необратимой, и нарушений зрения в мире, ей страдают более 60 миллионов человек. По оценкам к 2040 г. по меньшей мере у 112 миллионов человек во всем мире будет диагностирована глаукома [1].

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — наиболее распространенный тип глаукомы, представляет собой хроническую прогрессирующую оптическую нейропатию с характерными морфологическими изменениями в диске зрительного нерва и слое нервных волокон сетчатки при отсутствии других глазных заболеваний или врожденных аномалий.

В настоящее время повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) определяется как основной фактор риска развития и прогрессирования глаукомной оптической нейропатии [2]. Для снижения уровня ВГД, а также предотвращения ухудшения дефектов поля зрения используются фармакотерапия, лазерные или хирургические методы лечения. Однако у 40 % пациентов прогрессирует глаукомная оптическая нейропатия, несмотря на проводимую терапию [3]. Это указывает на то, что в прогрессировании глаукомы участвуют факторы, не связанные с уровнем ВГД, что побуждает

к исследованию альтернативных причин повреждения зрительного нерва. В качестве возможного фактора риска рассматривается аномальный уровень артериального давления (АД) — как слишком низкий, так и слишком высокий [4].

Артериальная гипертензия и глаукома являются возрастзависимыми заболеваниями, и распространенность их растет [5]. При изучении связи между ПОУГ и системными сосудистыми факторами риска была подтверждена важность гипертензии и необходимости снижения артериального давления (АД) в патогенезе и прогрессировании глаукомной оптической нейропатии [6]. Артериальная гипертензия встречается у 48–65 % пациентов с ПОУГ и представляет собой наиболее часто встречаемое системное заболевание у пациентов с глаукомой [7, 8]. Авторами отмечена связь между системным АД и ПОУГ [9, 10]. Y. Jung и соавт. обнаружили, что артериальная гипертензия (систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.) повышает риск развития ПОУГ (отношение рисков [OR] = 1,68; 95 % ДИ 1,53–1,84) [11]. С. Масги и соавт. отметили, что более высокое систолическое АД, особенно > 130 мм рт. ст., было связано с повышенным риском возникновения ПОУГ,

С.И. Макогон, Д.И. Иванова, А.Л. Онищенко

Контактная информация: Макогон Светлана Ивановна vvk_msi@mail.ru

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: вопросы взаимодействия у пациентов...

и именно систолическая гипертензия может представлять собой модифицируемый фактор риска развития глаукомы [12].

При учете факта постоянной взаимосвязи между уровнями системного артериального давления и гипертензии с ВГД [13] становится очевидным, что влияние возраста и системного АД на ВГД является сложным и не может быть изучено изолированно [10].

С. Tiambeng и соавт. отметили, что у пациентов старше 18 лет с систолическим АД более 180 мм рт. ст. и диастолическим АД более 120 мм рт. ст. без диагноза «глаукома» были более высокие показатели уровня ВГД по сравнению с показателями пациентов без сопутствующих заболеваний с референтными значениями АД ($p < 0,001$); при этом после снижения артериального давления у пациентов с высоким АД наблюдалось значимое снижение уровня ВГД [14]. Несмотря на использование эффективных лекарственных препаратов, у многих пациентов с артериальной гипертензией наблюдается неконтролируемое АД, при этом глазная гипертензия проявляется в 2 раза чаще по сравнению с контролируемой гипертензией [15]. Было описано несколько механизмов, которые могли бы объяснить увеличение уровня ВГД при повышении АД: повышенное неконтролируемое артериальное давление может привести к увеличению выработки водянистой влаги из-за повышенного капиллярного давления в цилиарном теле [16], а также повышенное АД может уменьшать отток водянистой влаги из-за повышенного эписклерального венозного давления [17].

Противоречивые выводы получены из исследований, посвященных связи между глаукомой и системной антигипертензивной терапией. Исследование Thessaloniki Eye Study показало, что лечение антигипертензивными препаратами с поправкой на уровень артериального давления связано с более выраженным прогрессированием глаукомы [18]. И, напротив, А. Horwitz и соавт. отметили, что, хотя системная гипертензия связана с повышенной распространенностью глаукомы, начало нейропатии зрительного нерва задерживается за счет приема антигипертензивных препаратов [19]. Авторами показано, что применение системных β -адреноблокаторов ($-0,92$ мм рт. ст.; 95 % ДИ, $-1,19 \dots -0,65$; $P < 0,001$) независимо ассоциировалось со снижением ВГД [20], но при сочетании системного и местного применения β -адреноблокаторов отмечено меньшее снижение уровня ВГД по сравнению с пациентами, которые получали только местную терапию этими группами препаратов [21]. Было также зафиксировано, что одновременное лечение системной антигипертензивной терапией β -адреноблокаторами и местными препаратами из других групп, например бримонидина, повышает эффективность в отношении снижения уровня ВГД [21]. Участники, принимавшие антагонисты кальциевых каналов, имели в 1,8 раза (95 % ДИ 1,04–3,20; $P = 0,037$) более высокий риск развития открытоугольной глаукомы [22]. Эти результаты

свидетельствуют о том, что некоторые системные антигипертензивные средства могут оказывать синергическое или антагонистическое действие при определенных видах местной терапии глаукомы.

Можно предположить, что улучшение системного кровотока за счет снижения сердечно-сосудистых факторов риска может иметь положительное влияние на перфузию зрительного нерва и, следовательно, тормозить прогрессирование глаукомы [23, 24]. В то же время прием антигипертензивных средств ночью может усугубить течение глаукомы, поскольку как антигипертензивные средства, так и циркадный ритм человека способствуют снижению кровяного давления до уровня, при котором может возникнуть ишемия в кровеносных сосудах глаза [25].

Была высказана гипотеза, согласно которой некоторые группы антигипертензивных препаратов обладают нейропротекторным действием, но эти эффекты заметны только при своевременном назначении этих препаратов [19, 26]. Антигипертензивные препараты, назначенные поздно и/или не оптимально, не корректирующие адекватно уровень АД, не будут препятствовать влиянию высокого уровня АД на развитие глаукомы [27].

В настоящее время ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) считаются «золотым» стандартом в терапии сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и т.д. В патогенезе этих состояний важную роль играет активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [28].

Ренин-ангиотензиновая система — гормональная система, отвечающая в организме за регуляцию артериального давления и водно-электролитного баланса [29]. РАС инициируется ренином, который расщепляет ангиотензиноген с образованием декапептида ангиотензина I (Ang-I), который затем превращается в октапептид ангиотензин II (Ang-II) с помощью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [30]. Ang-II регулирует различные биологические эффекты посредством активации рецепторов ангиотензина II типа I (AT_1R) и рецепторов ангиотензина II типа 2 (AT_2R). Ang-II проявляет большинство своих хорошо известных биологических эффектов, включая вазоконстрикцию, электролитный гомеостаз, фиброз, воспаление и пролиферацию посредством активации AT_1R [31].

Впоследствии были обнаружены локальные тканеспецифические РАС, в том числе и в структурах глазного яблока: роговице, водянистой влаге, радужке, цилиарном теле, стекловидном теле, сетчатке [30, 32–34]. Эти данные свидетельствуют о том, что локальная РАС играет важную роль в регуляции физиологических процессов в глазу и может стать мишенью при разработке новых антиглаукомных препаратов.

Способность ингибиторов РАС при местном применении снижать ВГД как в нормотензивных, так и в гипертензивных глазах, была продемонстрирована

в многочисленных исследованиях на животных: местное введение ингибиторов АПФ эналаприлата, рамиприлата и фозиноприла способствовало снижению уровня ВГД более чем на 4 часа, и наблюдаемый эффект в отношении ВГД был сопоставим с эффектом, достижимым при применении бетаксолола и пилокарпина [35]. Способность эналаприлата и лозартана при местном применении снижать ВГД была показана также в эксперименте на нормотензивных и гипертензивных глазах крыс [36] и других животных.

Ингибиторы АПФ снижают АД, вызывая расширение сосудов, и могут подавлять выработку водянистой влаги, поскольку известно, что секреторные процессы в цилиарном теле зависят от кровотока, то есть выработка водянистой влаги нарушается, когда кровоток снижается ниже критического уровня [37]. Ингибиторы АПФ не только снижают уровень Ang II при АГ, но и ингибируют распад брадикинина, приводя к усилению синтеза простагландинов, а это будет способствовать улучшению оттока водянистой влаги через увеосклеральный путь и приведет к снижению уровня ВГД [38, 39]. Предотвращая распад брадикинина, ингибиторы АПФ также способствуют расширению сосудов за счет увеличения образования оксида азота и снижения синтеза эндотелина-1 и вызывают инактивацию активных форм кислорода, одновременно ингибируя прооксидантные механизмы в сосудистой сети [40].

Несмотря на то что РАС присутствует в человеческом глазу, его функция и значение в глазной патофизиологии до сих пор не изучены. Вопрос о том, происходят ли пептиды ангиотензина, обнаруженные в человеческом глазу, частично из кровотока или синтезируются локально, является предметом дискуссий [41]. Циркулирующие ангиотензин I и II не могут пройти через гематоэнцефалический барьер и не могут достичь стекловидного тела, когда гематоретинальный барьер в глазу не поврежден [41]. Однако внутриглазная РАС может играть определенную роль в регуляции ВГД через ее влияние на динамику внутриглазной жидкости [42]. Было высказано предположение, что ангиотензин II увеличивает секрецию внутриглазной жидкости через рецепторы ангиотензина II 1 типа [43]. Исследования на животных, а также на различных группах пациентов показывают, что системные антигипертензивные препараты, ингибирующие РАС, такие как ингибиторы АПФ, снижают уровень ВГД [44–46].

К. Hirooka и соавт. отметили, что в группе, получавшей ингибиторы АПФ, изменение среднего отклонения (MD) за год составило $0,48 \pm 0,19$ дБ по сравнению с $0,38 \pm 0,23$ дБ у контрольных субъектов и $-0,50 \pm 0,39$ дБ в другой группе, получавшей антигипертензивные препараты. Эти результаты свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ могут оказывать благоприятное воздействие на поле зрения у пациентов с глаукомой нормального давления [47]. Ингибиторы АПФ обладают многочисленными свойствами, которые теоретически

должны быть полезны при воздействии на механизмы, не зависящие от ВГД, при глаукоме [47].

Ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов и комбинации препаратов этих классов показали значительную положительную связь в отношении снижения необходимой дополнительной терапии для снижения уровня ВГД [48].

К. Rappelis и соавт. продемонстрировали, что комбинации групп препаратов — иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II были связаны с более низкими шансами предполагаемого перехода в ПОУГ [26].

В ряде работ подчеркивается участие РАС и его компонентов в патофизиологии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др. [49]. Известно, что основным механизмом гибели нейронов при нейродегенеративных заболеваниях и гибели ганглиозных клеток сетчатки является апоптоз. Обнаруженные морфологические изменения в корковом и подкорковом зрительных центрах у пациента с глаукомой свидетельствуют о вовлечении ЦНС в патологический процесс при этом заболевании и позволяют рассматривать глаукомную оптическую нейропатию в рамках нейродегенеративного заболевания [50]. Применение ингибиторов АПФ при нейродегенеративных заболеваниях позволило улучшить когнитивные функции и снизило риск сосудистой деменции. Более того, когнитивная функция была стабилизирована у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями [51]. Лечение иАПФ при болезни Альцгеймера связано с улучшением мозгового кровотока, противовоспалительной активностью за счет снижения активности воспалительных цитокинов, стимуляцией холинергической нейротрансмиссии за счет повышения уровня ацетилхолина и снижения окислительного стресса [52, 53]. Это еще одно доказательство возможного использования ингибиторов АПФ в лечении глаукомы.

В то же время есть работы, в которых показано, что применение двух или более антигипертензивных препаратов по поводу артериальной гипертензии у пациентов без глаукомы, например иАПФ и диуретиков, было связано с потерей структурных маркеров здоровья ганглиозных клеток сетчатки. Участники этого исследования имели более тонкий средний слой нервных волокон сетчатки в сравнении с участниками, которые не получали антигипертензивной терапии. Использование большого количества антигипертензивных препаратов было достоверно связано с уменьшением средней толщины слоя нервных волокон сетчатки, и эта ассоциация была наиболее очевидна в нижнем квадранте. Аналогичная тенденция была отмечена при анализе толщины макулярного внутреннего плексиформного слоя ганглиозных клеток [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время накапливаются данные о том, что локальная глазная ренин-ангиотензиновая система

участвует в динамике водянистой влаги, регуляции внутриглазного давления, нейропротекции и глазной патологии, что делает компоненты РАС привлекательными кандидатами при разработке новых эффективных групп препаратов для лечения глаукомы. Проведенные исследования подтверждают предположение о том, что препараты, ингибирующие РАС, могут быть потенциальными

антиглаукомными препаратами в будущем, поскольку ингибиторы АПФ способны улучшать отток внутриглазной жидкости, тем самым снижая ВГД.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Макогон С.И. — концепция и дизайн исследования, написание текста;
Иванова Д.И. — сбор материала;
Онищенко А.Л. — написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081–2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- Weinreb R.N., Khaw P.T. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004;363:1711–1720. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16257-0.
- Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, Menage MJ. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992 Oct;99(10):1499–1504. doi: 10.1016/S0161-6420(92)31774-9.
- He Z, Vingrys AJ, Armitage JA, Bui BV. The role of blood pressure in glaucoma. *Clin Exp Optom*. 2011 Mar;94(2):133–149. doi: 10.1111/j.1444-0938.2010.00564.x.
- Skrzypecki J, Ufnal M, Szaflik J.P., Filipiak K.J. Blood pressure and glaucoma: At the crossroads between cardiology and ophthalmology. *Cardiol J*. 2019;26(1):8–12. doi: 10.5603/CJ.2019.0008.
- Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, Moraes CG. Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019. *J Clin Med*. 2020 Mar 11;9(3):761. doi: 10.3390/jcm9030761.
- Эрб К. Глаукома и артериальная гипертензия. Российский офтальмологический журнал. 2016;1:105–111.
- Erb K. Glaucoma and arterial hypertension. *Russian ophthalmological journal* 2016;1:105–111 (In Russ). doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-1-105-111.
- Егоров Е.А., Еричев В.П., Онищенко А.Л. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. Клиническая офтальмология. 2018;3:140–145.
- Egorov EA, Elichev VP, Onishchenko AL. Systemic risk factors for the development of primary open-angle glaucoma. *Clinical ophthalmology* 2018;3:140–145 (In Russ). doi: 10.21689/2311-7729-2018-3-140-145.
- Klein BE, Klein R, Knudson MD. Intraocular pressure and systemic blood pressure: Longitudinal perspective: The Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:284–287. doi: 10.1136/bjo.2004.048710.
- Chua J, Chee ML, Chin CWL, Tham YC, Tan N, Lim SH, Aung T, Cheng CY, Wong TY, Schmetterer L. Inter-relationship between ageing, body mass index, diabetes, systemic blood pressure and intraocular pressure in Asians: 6-year longitudinal study. *Br J Ophthalmol*. 2019 Feb;103(2):196–202. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-311897.
- Jung Y, Han K, Park HYL. Metabolic health, obesity, and the risk of developing open-angle glaucoma: metabolically healthy obese patients versus metabolically unhealthy but normal weight patients. *Diabetes Metab J*. 2020;44:414–425. doi: 10.4093/dmj.2019.0048.
- Macri C, Wong CX, Tu SJ, Casson R, Singh K, Wang SY, Sun MT. Blood Pressure Measures and Incident Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022 Dec 1;63(13):3. doi: 10.1167/iovs.63.13.3.
- Zhao D, Cho J, Kim MH, Guallar E. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2014 Sep;158(3):615–627.e9. doi: 10.1016/j.ajo.2014.05.029.
- Tiambeng C, Batur A, Dikmetas Ö, Aksu NM. The acute effect of systemic blood pressure reduction on intraocular pressure in hypertensive patients. *Turk J Emerg Med*. 2022;22(3):131–136. doi: 10.4103/2452-2473.348441.
- Mitchell P, Lee AJ, Roachchina E, Wang JJ. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: The blue mountains eye study. *J Glaucoma*. 2004;13:319–26. doi: 10.1097/00061198-200408000-00010.
- Hennis A, Wu SY, Nemesure B, Leske MC. Barbados Eye Studies Group. Hypertension, diabetes, and longitudinal changes in intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2003;110:908–914. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00075-7.
- Xu L, Wang H, Wang Y, Jonas JB. Intraocular pressure correlated with arterial blood pressure: The Beijing eye study. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:461–462. doi: 10.1016/j.ajo.2007.05.013.
- Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Founti P, Yu F, Anastasopoulos E, Pappas T, Koskotas A, Salonikiou A, Coleman AL. Association of open-angle glaucoma with perfusion pressure status in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2013 May;155(5):843–851. doi: 10.1016/j.ajo.2012.12.007.
- Horwitz A, Klemp M, Jeppesen J, Tsai JC, Torp-Pedersen C, Kolko M. Antihypertensive Medication Postpones the Onset of Glaucoma: Evidence From a Nationwide Study. *Hypertension*. 2017 Feb;69(2):202–210. doi: 10.1161/HYPERTENSION.116.08068.
- Khawaja AP, Chan MP, Broadway DC, Garway-Heath DF, Luben R, Yip JL, Hayat S, Wareham NJ, Khaw KT, Foster PJ. Systemic medication and intraocular pressure in a British population: the EPIC-Norfolk Eye Study. *Ophthalmology*. 2014 Aug;121(8):1501–1507. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.02.009.
- Siddiqui M, Iltis J, Yanev P, Sladic J, Huynh C, Nolan D, Singer M. Effect of systemic antihypertensives on change in intraocular pressure after initiating topical prostaglandins for primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2019 Jan 23;13:207–213. doi: 10.2147/OPTH.S192010.
- Müskens R.P.H.M., de Voogd S., Wolfs R.C.W. Systemic antihypertensive medication and incident open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2007 Dec;114(12):2221–2226. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.047.
- Stein JD, Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, Richards JE, Musch DC. The relationship between statin use and open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012 Oct;119(10):2074–2081. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.04.029.
- Thiermeier N., Lämmer R., Mardin C., Hohberger B. Erlanger Glaucoma Registry: Effect of a Long-Term Therapy with Statins and Acetyl Salicylic Acid on Glaucoma Conversion and Progression. *Biology*. 2021;10(6):538. doi: 10.3390/biology10060538.
- Krasińska B, Karolczak-Kulesza M, Krasiński Z, Pawlarczyk-Gabriel K, Lopatka P, Gluszek J, Tykarski A. Effects of the time of antihypertensive drugs administration on the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. *Blood Press*. 2012 Aug;21(4):240–8. doi: 10.3109/08037051.2012.666423.
- Pappelis K, Loissele AR, Visser S, Jansoni NM. Association of systemic medication exposure with glaucoma progression and glaucoma suspect conversion in the Groningen Longitudinal Glaucoma Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:4548–4555. doi: 10.1167/iovs.19-27984.
- Asefa NG, Neustaeter A, Jansoni NM, Snieder H. Autonomic Dysfunction and Blood Pressure in Glaucoma Patients: The Lifelines Cohort Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(11):25. doi: 10.1167/iovs.61.11.25.
- Остроумова О.Д. Максимов М.Л., Дралова О.В., Ермолаева А.С. Выбор ингибитора АПФ в клинической практике. Медицинский совет. 2014;12:86–91.
- Ostroumova OD, Maksimov ML, Dralova OV, Ermolaeva AS. Choice of ACE inhibitor in clinical practice. *Medical advice*. 2014;12:86–91 (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2014-12-86-91.
- Mirabito Colafella KM, Bovee DM, Danser AHJ. The renin angiotensin aldosterone system and its therapeutic targets. *Experimental Eye Research. Exp Eye Res*. 2019;186:107680. doi: 10.1016/j.exer.2019.05.020.
- White AJR, Cheruvu SC, Sarris M. Expression of classical components of the renin-angiotensin system in the human eye. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16:59–66. doi: 10.1177/1470320314549791.
- Choudhary R, Kapoor MS, Singh A, Bodakhe SH. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *Journal of Current Ophthalmology*. 2017;29(1):7–16. doi: 10.1016/j.joco.2016.09.009.
- Danser AH, Van den Dorpel MA, Deinum J. Renin, prorenin, and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:160–167. doi: 10.1210/jcem-68-1-160.
- Ramirez M, Davidson EA, Luttenuer L, Elena PP, Cumini F, Mathis GA, De Gasparo M. The renin-angiotensin system in the rabbit eye. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1996 Fall;12(3):299–312. doi: 10.1089/jop.1996.12.299.
- Birk M, Baum E, Zadeh JK, Manicam C, Pfeiffer N, Patzak A, Helmstädter J, Steven S, Kuntic M, Daiber A, Gericke A. Angiotensin II Induces Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Mouse Ophthalmic Arteries via Involvement of AT1 Receptors and NOX2. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Aug 2;10(8):1238. doi: 10.3390/antiox10081238.
- Shah GB, Sharma S, Mehta AA, Goyal RK. Oculohypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in acute and chronic models of glaucoma. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000 Aug;36(2):169–175. doi: 10.1097/00005344-200008000-00005.
- Agarwal R, Krasnikova AV, Raja IS, Agarwal P, Mohd Ismail N. Mechanisms of angiotensin converting enzyme inhibitor-induced IOP reduction in normotensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2014 May 5;730:8–13. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.02.021.
- Reitsamer HA, Kiel JW. Relationship between ciliary blood flow and aqueous production in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(9):3967–3971. doi: 10.1167/iovs.03-0088.
- Inoue T, Yokoyama T, Koike H. The effect of angiotensin II on uveoscleral outflow in rabbits. *Curr Eye Res*. 2001;23(2):139–143. doi: 10.1076/ceyr.23.2.139.5470.
- Weinreb RN, Toris CB, Gabel BT. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(Suppl 1):53. doi: 10.1016/S0039-6257(02)00306-5.
- Momose N, Fukuo K, Morimoto S, Ogihara T. Captopril inhibits endothelin-1 secretion from endothelial cells through bradykinin. *Hypertension*. 1993 Jun;21(6 Pt 2):921–924. doi: 10.1161/01.hyp.21.6.921.
- Danser AH, Derckx FH, Admiraal PJ, Deinum J, de Jong PT, Schalekamp MA. Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 Mar;35(3):1008–1018.

42. Vaajanen A., Vapaatalo H. Local ocular renin-angiotensin system — a target for glaucoma therapy? *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2011;109(4):217–224. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00729.x.
43. Cullinane AB, Leung PS, Ortego J, Coca-Prados M, Harvey BJ. Renin-angiotensin system expression and secretory function in cultured human ciliary body non-pigmented epithelium. *Br J Ophthalmol.* 2002 Jun;86(6):676–683. doi: 10.1136/bjo.86.6.676.
44. Watkins RW, Baum T, Cedeno K, Smith EM, Yuen PH, Ahn HS, Barnett A. Topical ocular hypotensive effects of the novel angiotensin converting enzyme inhibitor SCH 33861 in conscious rabbits. *J Ocul Pharmacol.* 1987 Winter;3(4):295–307. doi: 10.1089/jop.1987.3.295.
45. Costagliola C, Di Benedetto R, De Caprio L, Verde R, Mastropasqua L. Effect of oral captopril (SQ 14225) on intraocular pressure in eyes with normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1995 Jan-Mar;5(1):19–25. doi: 10.1177/112067219500500104.
46. Holappa M, Vapaatalo H, Vaajanen A. Many Faces of Renin-angiotensin System — Focus on Eye. *Open Ophthalmol J.* 2017;11:122–142. doi: 10.2174/1874364101711010122.
47. Hirooka K, Baba T, Fujimura T, Shiraga F. Prevention of visual field defect progression with angiotensin-converting enzyme inhibitor in eyes with normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2006 Sep;142(3):523–525. doi: 10.1016/j.ajo.2006.04.020.
48. Iskedjian M, Walker JH, Desjardins O, Robin AL, Covert DW, Bergamini MV, Einarsen TR. Effect of selected antihypertensives, antidiabetics, statins and diuretics on adjunctive medical treatment of glaucoma: a population based study. *Curr Med Res Opin.* 2009 Aug;25(8):1879–1888. doi: 10.1185/03007990903035083.
49. Bild W, Vasincu A, Rusu RN, Ababei DC, Stana AB, Stanciu GD, Savu B, Bild V. Impact of the Renin-Angiotensin System on the Pathogeny and Pharmacotherapeutics of Neurodegenerative Diseases. *Biomolecules.* 2022 Oct 6;12(10):1429. doi: 10.3390/biom12101429.
50. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Туманов В.П. Глаукома и болезнь Альцгеймера: поиск морфологических доказательств тождественности. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2017;4:24–32.
51. Avetisov SE, Erichev VP, Tumanov VP. Glaucoma and Alzheimer's disease: searching for morphological evidence of identity. *Volgograd Scientific Medical Journal* 2017;4:24–32 (In Russ).
52. Wright JW, Harding JW. The brain RAS and Alzheimer's disease. *Exp. Neurol.* 2010;223:326–333. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.09.012.
53. Zhuang S, Wang HF, Wang X, Li J, Xing CM. The association of renin-angiotensin system blockade use with the risks of cognitive impairment of aging and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2016 Nov;33:32–38. doi: 10.1016/j.jocn.2016.02.036.
54. Austin BP, Nair VA, Meier TB, Xu G, Rowley HA, Carlsson CM, Johnson SC, Prabhakaran V. Effects of hypoperfusion in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011;26 Suppl 3(Suppl 3):123–133. doi: 10.3233/JAD-2011-0010.
55. Chong RS, Chee ML, Tham YC, Majithia S, Thakur S, Teo ZL, Da Soh Z, Chua J, Tan B, Wong DWK, Schmetterer L, Sabanayagam C, Cheng CY. Association of Antihypertensive Medication with Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness. *Ophthalmology.* 2021 Mar;128(3):393–400. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.07.051.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»

КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница»

Макогон Светлана Ивановна

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой офтальмологии
заведующая взрослым офтальмологическим поликлиническим отделением
пр. Ленина, 40, Барнаул, 656038, Российская Федерация
ул. Советская, 8, Барнаул, 656002, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-3943-1188>

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»

Иванова Дарья Ивановна

ассистент кафедры офтальмологии

пр. Ленина, 40, Барнаул, 656038, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1138-8904>

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Онищенко Александр Леонидович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии
пр. Строителей, 5, Новокузнецк, 654005, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2318-5509>

ABOUT THE AUTHORS

Altai State Medical University

Altai Regional Ophthalmological Hospital

Makogon Svetlana I.

MD, Associate Professor of the Ophthalmology department
head of the Adult ophthalmological polyclinic department
Lenin ave., 40, Barnaul, 656038, Russian Federation
Sovetskaya str., 8, Barnaul, 656002, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3943-1188>

Altai State Medical University

Ivanova Daria I.

Associate Professor of the Ophthalmology department
Lenin ave., 40, Barnaul, 656038, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1138-8904>

Novokuznetsk State Institute of Advanced Training of Doctors — a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education

Onishchenko Alexander L.

MD, Professor, head at the Ophthalmology department
Stroiteley ave. 5, Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2318-5509>

Генетическая эпидемиология первичной врожденной глаукомы в мире. Часть I

Ж.Г. Оганезова^{1,2}В.В. Кадышев²Е.А. Егоров¹

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

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):647-655

Для понимания современной ситуации с генетической эпидемиологией первичной врожденной глаукомы (ПВГ) в мире было проанализировано 87 публикаций из баз данных Pubmed и eLibrary, преимущественно за последние 5 лет. В данной публикации представлена первая часть результатов анализа, касающаяся арабских и африканских стран, Турции, США, Бразилии, Австралии и Новой Зеландии. Вторая часть обзора будет посвящена данным по Восточной и Южной Азии, Западной Европе и России. Наибольшая заболеваемость ПВГ характерна для арабских стран, что связано с наличием значительного числа родственных браков. В большинстве стран среди заболевших ПВГ преобладали мальчики, а процесс чаще был двусторонним. В Австралии преобладают пациентки женского пола. Фенотип ПВГ более тяжелый у пациентов с мутациями *CYP1B1* (ранний дебют, двустороннее поражение, большее число операций), чем у пациентов без мутаций, и у пациентов с наличием кровного родства у родителей, чем у детей из неродственных браков. Среди генетических причин ПВГ в разных популяциях наиболее частыми (от 30 до 86 % случаев) в арабских странах, Бразилии, Турции являются мутации в гене *CYP1B1*. Спектр мутаций различается в зависимости от региона. В Австралии и Новой Зеландии были идентифицированы биаллельные мутации в генах *CYP1B1*, *CPAMD8* и *COL18A1*, а также гетерозиготные мутации в генах *TEK*, *FOXC1* и *ANGPT1*. Мутации в редких генах были обнаружены и у пациентов с ПВГ из Ливана (*ANGPT1* (p.K186N), Мавритании (*NTF4* (c.601T>G, p.Cys201Gly) и *WDR36* (c.2078A>G, p.Asn693Ser)). В США идет изучение влияния гена тромбоспондина (*THBS1*) на развитие ПВГ. На основании результатов генетико-эпидемиологических исследований могут быть разработаны специфические лечебные, реабилитационные и профилактические программы, что предопределяет успех терапии ПВГ у детей, сохранив их зрительные функции.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, первичная врожденная глаукома, мутация, *CYP1B1*, распространенность, заболеваемость, инфантильная глаукома

Для цитирования: Оганезова Ж.Г., Кадышев В.В., Егоров Е.А. Генетическая эпидемиология первичной врожденной глаукомы в мире. Часть I. *Офтальмология*. 2023;20(4):647-655. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-647-655>

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

Конфликт интересов отсутствует



Genetic Epidemiology of Primary Congenital Glaucoma in the World. Part I

Zh.G. Oganezova^{1,2}, V.V. Hadyshev², E.A. Egorov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanov str., 16 Moscow, 117437, Russian Federation

² Institute of Higher and Additional Professional Education Research Center for Medical Genetics
Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):647–655

To understand the current situation with the genetic epidemiology of primary congenital glaucoma (PCG) in the world, as well as to identify genotype-phenotype correlations, 87 publications were analyzed from the Pubmed and elibrary databases, mainly the latest 5 years. This publication presents the first part of the analysis, covering Arab and African countries, Turkey, the USA, Brazil, Australia and New Zealand. The second part of the review, which will be published in early 2024, will focus on data from East and South Asia, Western Europe and Russia. The highest incidence of PCG is typical for Arab countries, which is associated with the presence of a significant number of consanguineous marriages in these countries. In most countries, boys predominated among patients with PCG, and the process was often bilateral. In Australia female patients predominate. The PCG phenotype is more severe in patients with *CYP1B1* mutations (early onset, bilateral involvement) than in patients without mutations, and in patients with consanguineous parents than in children from unrelated marriages. Among the genetic causes of PCG in different populations, the most common (from 30 to 86 % of cases) in Arab countries, Brazil and Turkey are mutations in the *CYP1B1* gene. The spectrum of mutations varies depending on the region. In Australia and New Zealand, biallelic mutations were identified in the *CYP1B1*, *CPAMD8* and *COL18A1* genes, as well as heterozygous mutations in the *TEH*, *FOXC1* and *ANGPT1*. Mutations in rare genes were also found in patients with PCG from Lebanon (*ANGPT1* (p.H186N)), Mauritania (*NTF4* (c.601T>G, p.Cys201Gly) and *WDR36* (c.2078A>G, p.Asn693Ser)). In the USA, the influence of the thrombospondin gene (*THBS1*) on the development of PCG is being studied. Based on the results of genetic and epidemiological studies, specific treatment, rehabilitation and preventive programs can be developed, which will determine the success of PCG therapy in children, preserving their visual functions.

Keywords: genetic epidemiology, primary congenital glaucoma, mutation, *CYP1B1*, prevalence, incidence, infantile glaucoma

For citation: Oganezova Zh.G., Hadyshev V.V., Egorov E.A. Genetic Epidemiology of Primary Congenital Glaucoma in the World. Part I. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):647–655. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-647-655>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Первичная врожденная глаукома (ПВГ) — относительно редкое заболевание, поскольку передается в большинстве случаев по аутосомно-рецессивному пути. Однако это наиболее распространенный тип глаукомы детского возраста, имеющий серьезные последствия для зрительных функций и занимающий значимое место в структуре слеповидения и инвалидности. Ранняя диагностика и своевременное лечение особенно необходимы пациентам с ПВГ для сохранения зрительных функций на протяжении всей жизни, а выявление патогенетического механизма развития заболевания может помочь в этом. Выяснению патогенеза ПВГ способствует исследование новых патогенных генов, идентификация мутаций и понимание функциональной значимости этих генов и мутаций. Генетическая гетерогенность глаукомы детского возраста в сочетании с трудностью точной постановки клинического диагноза в ряде случаев подчеркивает важность генетического тестирования, а развитие геномной терапии открывает широкие перспективы для профилактики и лечения ПВГ. Понимание клинической картины заболевания, его фенотипических особенностей в зависимости от генотипических может помочь в планировании офтальмологических услуг, повысить осведомленность врачей и пациентов и лучше

распределять ресурсы для воплощения в жизнь стратегий лечения, в т.ч. программ скрининга и консультирования семей.

Для понимания современной ситуации с генетической эпидемиологией ПВГ в мире, а также для выявления генотип-фенотипических корреляций и ознакомления с опытом генетических исследований у больных с ПВГ в различных странах нами было найдено в общей сложности 700 публикаций из баз данных Pubmed и elibrary. Для более подробного поиска, помимо словосочетаний на английском и русском языке «генетическая эпидемиология», «первичная врожденная глаукома», мы использовали такие ключевые слова, как «мутация», «*CYP1B1*», названия стран. В конечный анализ были включены 87 из них, преимущественно публикации последних 5 лет, однако из-за отсутствия новых исследований в ряде стран круг анализируемых статей для них расширился до 10 лет. Из анализа исключались публикации, посвященные другим, нежели первичной врожденной форме глаукомы (вторичная глаукома детского возраста, ювенильная глаукома), медикаментозному лечению, синдромальной патологии и т.п.

В данной публикации представлена первая часть результатов литературного поиска и анализа, касающаяся арабских и африканских стран, Турции, США, Бразилии,

Ж.Г. Оганезова, В.В. Кадышев, Е.А. Егоров

Австралии и Новой Зеландии. Вторая часть обзора посвящена данным по восточной и южной Азии, Западной Европе и России.

АРАБСКИЕ СТРАНЫ

Распространенность ПВГ среди арабской популяции относительно высока. S. Jemmett и соавт. [1] провели поиск в четырех различных базах данных (PubMed, ScienceDirect, Google Scholar и Scopus) с момента их создания и до июля 2020 года для сбора всей возможной информации о генетической эпидемиологии ПВГ в 10 арабских странах, используя широкие поисковые запросы. Было выявлено в общей сложности 77 генетических вариантов заболевания у 361 пациента и 88 семей; из них 33 варианта были уникальными для арабов. 69 вариантов были идентифицированы в гене *CYP1B1*, 5 — в гене *MYOC* и единичные варианты были зарегистрированы в генах *NTF4*, *FOXC1* и *WDR36*. Наиболее распространенным вариантом была мутация *c.182 G > A* в гене *CYP1B1*. От 45 до 100 % арабских пациентов с ПВГ являлись родственниками между собой.

В 2019 году вышел обновленный обзор исследований, посвященный ПВГ, проведенных в Саудовской Аравии [2]. Авторы, анализируя литературные данные нескольких десятилетий, показывают, что заболеваемость ПВГ в государстве в 10 раз выше, чем в западных странах, и составляет 1 случай на 2500 новорожденных. Авторы связывают это с наличием значительного числа родственных браков. В южном регионе Саудовской Аравии имеется самый высокий уровень распространенности ПВГ (27,8 %), за ним следуют западный (23,6 %) и центральный регионы (22,2 %). Более низкие показатели характерны для восточной (11,1 %) и северной части страны (9 %). Средний возраст манифестации заболевания — 3–4 месяца. Фенотип ПВГ, наблюдаемый в Саудовской Аравии, обычно более тяжелый, чем в западных странах, 20 % детской слепоты связано с этим заболеванием, поражение у 83 % пациентов является двусторонним, у четверти пациентов при первом обращении наблюдается умеренное или выраженное помутнение роговицы.

Наиболее частой причиной ПВГ в популяции Саудовской Аравии являются мутации *CYP1B1* (идентифицированы у 86 % обследованных), при этом *p.Gly61Glu* — основная мутация, связанная с заболеванием, *p.Arg469Trp* — более редкая, а *p.Glu229Lys* — относительно недавно обнаруженная [3]. Ученые из Саудовской Аравии делают вывод о том, что генетические исследования рецессивных заболеваний, таких как ПВГ, важны для государств с близкородственными популяциями, поскольку они повысят осведомленность населения о проблеме и позволят проводить генетическое консультирование до вступления в брак, тем самым уменьшая вероятность передачи болезней будущим поколениям и снижая бремя болезней в обществе. Программы генетического скрининга других заболеваний оказались

успешными в Саудовской Аравии, ведется разработка программы добрачного скрининга и генетического консультирования для ПВГ [4].

Авторы из Марокко изучали корреляцию генотип-фенотип в большой когорте больных с ПВГ. Исследование включало 94 пациента из 84 неродственных марокканских семей с мутациями *CYP1B1* или без них. Результаты показали, что более тяжелое поражение и течение наблюдались у носителей биаллельных нullo-аллелей *CYP1B1*. Данная информация важна для прогнозирования исходов заболевания [5].

Исследование с подобной целью было проведено в Иране [6] и включало 17 пациентов с ПВГ, у 10 из которых был известный профиль мутаций *CYP1B1* (8 видов мутаций), а у 7 человек мутаций обнаружено не было. Пациенты с мутациями *CYP1B1* имели статистически значимое более раннее начало заболевания, более тяжелые клинические проявления, требовали большего числа операций по сравнению с пациентами без мутаций. Эти результаты также могут иметь значение для прогнозирования заболевания и генетического консультирования.

Продолжая тему генетических исследований при ПВГ: другая группа иранских ученых провела популяционный скрининг четырех мутаций *CYP1B1* — *p.Gly61Glu*, *p.Arg368His*, *p.Arg390His* и *p.Arg469Trp* в провинции Гилян, находящейся на юго-западном побережье Каспийского моря [7].

Предыдущие исследования показали, что *CYP1B1* является причиной заболевания примерно у 70 % иранских пациентов с ПВГ и что эти четыре мутации составляют большинство мутированных аллелей *CYP1B1*. ДНК была извлечена из образцов крови 700 человек, 5 человек несли мутацию *p.Gly61Glu* (4 из них были из округа Талеш), а семь — мутацию *p.Arg368His* (6 из них были из восточных регионов Гилана). Таким образом, региональные частоты мутаций *CYP1B1* не обязательно отражают национальные частоты.

Несколькими годами позже для оценки частоты носительства мутаций *p.Gly61Glu* и *p.Arg368His* были обследованы 1036 человек из Талеша и 3029 человек из восточных регионов Гилана [8]. Девять человек из Талеша (0,86 %; 95 % ДИ 0,45–1,64 %) имели мутацию *p.Gly61Glu*, а 73 человека с востока Гилана (2,41 %; 95 % ДИ 1,91–3,04 %) — мутацию *p.Arg368His*. Согласно новым данным, максимальная ожидаемая частота носителей *p.Gly61Glu* в Талеше составляет 1,64 %, а носителей *p.Arg368His* на востоке Гилана — 3 %. Знания о региональных мутациях могут упростить и сделать оправданным добрачный скрининг.

Поиск новых мутаций при ПВГ в данном государстве продолжается, так, в 2021 году была опубликована работа, в которой изучены 4 семьи, 9 членов которых страдали ПВГ [9]. Всего было идентифицировано четыре мутации, три из которых были новыми. Авторы считают, что подобный анализ поможет понять биологическую роль *CYP1B1* и влияние мутаций на регуляторные

и ферментативные функции *CYP1B1*, изменение которых приводит к развитию ПВГ.

В 2020 году в **Ираке** было проведено первое генетическое исследование, в котором изучались полиморфизмы *CYP1B1*, лежащие в основе ПВГ [10]. ДНК была выделена из цельной крови 100 неродственных иракских пациентов с ПВГ и 100 здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет. Мутации *CYP1B1* выявлены у 78 (78 %) пациентов. Всего было обнаружено восемь мутаций, пять из которых (g.6813G>A, g.6705G>A, g.10068ins10069, g.10138ins10139 и g.10191ins10192) являются новыми, а G61E — единственная мутация, обнаруженная только у пациентов иракской популяции. Авторы делают вывод, что мутация *CYP1B1* (G61E) рассматривается как связанная с ПВГ в популяции Ирака.

В **Египте** было проведено ретроспективное исследование, в ходе которого были получены и проанализированы медицинские карты всех пациентов с глаукомой младше 16 лет, обращавшихся в офтальмологический центр Университета Мансуры в период с 2014 по 2017 год [11]. В общей сложности были проанализированы данные 207 пациентов (305 глаз), 55,1 % которых составили пациенты с ПВГ. Все пациенты с ПВГ лечились хирургически, при этом в 21,8 % случаев потребовалось более одной операции. Наиболее часто выполняемой операцией была комбинированная трабекулотомия-трабекулэктомия, составившая 34,5 % всех первичных операций. Имплантация клапана Ахмеда составила 87 % вторичных операций.

Для прогнозирования успешности хирургического лечения египетских пациентов с ПВГ другие ученые изучили роль различных мутаций гена *CYP1B1* и их возможную роль в качестве прогностического фактора [12]. 29 пациентов (42 глаза) с ПВГ были прооперированы с использованием комбинированной трабекулотомии/трабекулэктомии с митомицином-С и наблюдались в течение 12 месяцев после операции. Результат операции оценивался как успешный (ВГД < 21 мм рт. ст. с местной медикаментозной терапией или без нее) или как неудачный (ВГД > 21 мм рт. ст. с применением местных противоглаукомных препаратов). Семь новых мутаций из 15 выявленных были обнаружены в генах *CYP1B1* у 14 пациентов (48,2 %). Наличие мутаций не коррелировало с неудачным результатом операции ($p = 0,156$, ОШ = 3,611, 95 % ДИ 0,56–22,89), но длительность гипотензивного эффекта была значимо ниже, чем у пациентов без мутаций ($p = 0,015$). Неэффективность операции коррелировала с наличием кровного родства у родителей пациента ($p = 0,016$, ОШ = 11,25, 95 % ДИ 1,57–80,30). Исследователи делают вывод о том, что мутации *CYP1B1* можно рассматривать как прогностический фактор эффективности хирургического вмешательства при ПВГ. Распространенность ПВГ и влияние близкородственных браков изучалось также в недавнем исследовании Y.M. El Sayed и соавт. [13], включавшем 652 пациента (1113 глаз) с диагнозом детской глаукомы или с подозрением на глаукому. Кровное родство

родителей было выявлено у 334 пациентов (51,2 %). ПВГ была наиболее распространенным диагнозом (68,2 % от всех включенных пациентов).

В 2016 году была опубликована одна из первых работ, посвященная анализу заболеваемости ПВГ и видам мутаций в **Ливане** [14]. В исследование были включены 18 ливанских семей (66 человек), по крайней мере один член которых страдал одно- или двусторонней ПВГ. Мутации гена *CYP1B1* выявлены в 6 семьях (33 %), что ниже, чем в других арабских и ближневосточных популяциях. Были идентифицированы пять ранее описанных мутаций (p.R444Q; p.E229K; p.R469W; p.G61E; p.M1T) и одна новая однонуклеотидная делеция (1793delC). Пациенты, у которых были обнаружены мутации *CYP1B1*, имели более тяжелый фенотип заболевания (более ранний возраст постановки диагноза, более высокая частота двустороннего поражения, большее число требующихся для компенсации ВГД операций), чем те, у кого мутаций *CYP1B1* не было. Мутации гена *MYOC* не были выявлены ни у одного пациента. Продолжением данного исследования явилась работа N.J. Makhoul и соавт. (2023): 12 пациентов с ПВГ, у которых ранее не было выявлено мутаций *CYP1B1*/*MYOC*, были подвергнуты секвенированию всего экзона [15]. Контролем послужили 100 здоровых человек. У 5 пациентов было выявлено 6 мутаций в известных генах, ответственных за развитие ПВГ: гомозиготные мутации в *CYP1B1* (p.R368G), *LTBP2* (p.E1013G) и *TEK* (p.T693I), а также гетерозиготные мутации в *FOXC1* (p.Q92*), *TEK* (c.3201-1 G>A), *ANGPT1* (p.K186N) и *CYP1B1* (p.R368G). У 2 пациентов, у которых не обнаружили в предыдущем исследовании мутации *CYP1B1*, в текущем исследовании был выявлен положительный результат вследствие разных наборов праймеров и условий ПЦР. Потенциально повреждающие варианты были отмечены в нескольких генах-кандидатах. За исключением мутации *FOXC1*, все обнаруженные и описанные в рамках данного исследования генетические варианты являются новыми. Полученные результаты подчеркивают генетическую гетерогенность ливанского населения и высокий уровень кровного родства у 50 % представителей этой когорты. Это исследование подчеркивает важность секвенирования всего экзона для выявления новых генов-кандидатов по развитию ПВГ у ливанцев.

Частота мутаций *CYP1B1* была оценена у 18 пациентов с ПВГ, проживающих в центральном и южном районах **Туниса** [16]. Кодировочные области *CYP1B1* анализировали путем прямого секвенирования. Анализ последовательности выявил «тетрааллельную мутацию» (две новые мутации, p.F231I и p.P437A в гомозиготном состоянии) у одного пациента. Здоровые члены его семьи несли эти вариации на одном и том же аллеле. Две ранее описанные мутации p.G61E и c.535delG также были выявлены в гомозиготном состоянии у семи и двух пробандов соответственно. Мутации *CYP1B1* присутствовали в 55 % аллелей тунисских пациентов с ПВГ.

В **Мавритании** было проведено генетическое исследование 4-х семей, в каждой из которых было несколько больных ПВГ [17]. Секвенирование экзона выявило патогенные мутации в четырех генах: *CYP1B1* (с.217_218delTC, p.Ser73Valfs*150), *MYOC* (878C>A, p.T293K), *NTF4* (с.601T>G, p.Cys201Gly) и *WDR36* (с.2078A>G, p.Asn693Ser). Такие результаты отражают этническую неоднородность населения Мавритании, однако необходимо обследование более крупной когорты.

ТУРЦИЯ

В период с 2000 по 2013 год в одном из глаукомных центров данного государства было обследовано 311 пациентов (600 глаз) с врожденной глаукомой, среди которых больных с ПВГ было 63,3 % ($n = 197$). Кровное родство и глаукомный семейный анамнез были зафиксированы у 141 из них (71,57 %) [18]. У 25 турецких пациентов с ПВГ был проведен анализ, включавший все экзоны генов *CYP1B1*, *MYOC*, *FOXC1* и *PITX2* [19]. Мутация гена *CYP1B1* выявлена у 20 (80 %) пациентов, мутация *FOXC1* — у одного (4 %). Не было выявлено мутаций генов *MYOC*, *FOXC1* и *PITX2* в сочетании с мутацией гена *CYP1B1*. Патогенный вариант (p.Gly61Glu) наблюдался у 12 (60 %) пациентов (в первом и втором экзонах). Авторы делают вывод о том, что наиболее распространенной причиной ПВГ в юго-восточном регионе Турции является мутация гена *CYP1B1*, а наиболее частым патогенным вариантом — с.182G > A (p.Gly61Glu).

АФРИКА

В силу экономических трудностей, недостаточной доступности медицинской помощи, оснащенности медицинских центров, осведомленности населения и персонала о глаукоме в африканских странах ПВГ выявляется в запоздалые сроки, когда у детей снижение зрительных функций выражено значительно. По этим же причинам не уделяется достаточное внимание генетическим исследованиям. В доступной нам литературе было найдено несколько исследований, позволяющих создать примерную картину ситуации с ПВГ на Африканском материке. Так, ученые из **Буркина-Фасо** (Западная Африка), ретроспективно оценив данные трех медицинских центров в период с 2012 по 2020 г., сформировали выборку из 13 378 пациентов, у 15,74 % из которых была диагностирована ПВГ [20]. Исследователи из **Малави** (Юго-Восточная Африка) также ретроспективно проанализировали медицинские карты пациентов в возрасте до 16 лет с диагнозом первичной глаукомы за период с 2016 по 2018 г. [21]. Всего было выделено 45 пациентов (80 глаз), 42 из которых имели диагноз ПВГ. Большинство пациентов были мужского пола (67 %), двустороннее поражение наблюдалось у 77,8 %, на 62 глазах (77,5 %) при осмотре имелось помутнение роговицы. В **Танзании** (Восточная Африка) было проведено ретроспективное исследование, включавшее детей в возрасте до 17 лет с ПВГ, лечившихся в медицинском центре района Килиманджаро

в период с 2000 по 2013 год [22]. В исследование были включены 70 пациентов с ПВГ, средний возраст при первом обращении составил 1 год, около 87 % детей уже имели слабое зрение. Большинство обращений (60 %) было сделано по собственной инициативе, основным симптомом для этого стал буфтальм. Исследователи делают вывод о позднем поступлении детей в офтальмологическую клинику, из-за этого лечение было начато на поздней стадии заболевания. В **ЮАР** 23 детям (19 мальчиков) с ПВГ (у 19 детей процесс был двусторонним) из двух детских офтальмологических клиник Йоханнесбурга было выполнено полное секвенирование экзона [23]. Была использована стратегия приоритезации, при которой сначала оценивали известные гены ПВГ (*CYP1B1*, *LTBP2* и *TEK*), а затем выявляли предполагаемые вызывающие заболевание варианты в других генах, связанных с глазными заболеваниями. Патогенные варианты гена *CYP1B1* (с.1169 G>A; p.Arg390His) и гена *TEK* (с.922 G>A; p.Gly308Arg) были найдены каждый у одного ребенка. Мутаций *LTBP2* определено не было. Прогнозы *in silico* выявили потенциально опасные редкие варианты генов, ранее связанные с глаукомой, еще у 12 детей. Данное исследование было первым, определившим мутацию *TEK*, вызвавшую ПВГ у африканского пациента.

США

В г. Акрон штата Огайо были проанализированы медицинские карты всех пациентов в возрасте 18 лет и младше ($n = 108$), у которых была диагностирована глаукома в период с 1 января 2008 г. по 30 сентября 2018 г. ПВГ составила 3 %, все пациенты были мужского пола [24]. В другом исследовании, включавшем 205 детей с глаукомой со всего штата Флорида и Карибских островов, у 39 пациентов (70 глаз) была диагностирована ПВГ, что составило 19 % от всей выборки [25], 72 % — мужского пола, у 79 % поражение было двусторонним. У 26 % детей заболевание началось в период новорожденности; у 62 % манифестация ПВГ произошла в возрасте от 1 до 24 месяцев.

С целью определения частоты носительства мутации *CYP1B1* у клинически здоровых лиц, проживающих в США, были обследованы 250 человек без глаукомы и семейного анамнеза глаукомы. Мутации *CYP1B1* были идентифицированы с помощью секвенирования ДНК [26]. Авторы приводят такие расчеты: учитывая частоту заболевания (1 на 10 000) и распространенность ПВГ, связанной с *CYP1B1* (15–20 %), частота ПВГ, связанной с *CYP1B1*, в США составляет примерно 1 на 50 000, а ожидаемая частота носительства мутации *CYP1B1* должна составлять 1 на 112, или 0,89 %. В результате исследования было выявлено, что 11 (4,4 %) участников были носителями одной патогенной мутации, что составляет частоту носительства 1 на 22, а это в 5,1 раза превышает ожидаемую частоту. Все выявленные мутации были миссенс-мутациями. Более высокая, чем ожидалось, частота носительства (1 на 33, 3,0 %) также наблюдалась у 4300

белых американцев, секвенированных в рамках проекта секвенирования экзома Национального института Вашингтона. Большинство выявленных мутаций были также миссенс-мутациями (93 %). Исследователи делают вывод, что данные результаты позволяют предположить, что распространенность заболеваний, связанных с *CYP1B1*, может быть выше, чем ожидалась. И *CYP1B1* может играть немаловажную роль в развитии не только ПВГ, но и глаукомы с более поздним началом.

Анализ мутаций *CYP1B1*, а также *LTBP2* и *MYOC* проводился и среди пациентов с установленным диагнозом ПВГ [27]. В исследование были включены 57 пациентов с ПВГ (47 семей), 71 здоровый член семьи пробанда и 101 здоровый человек (не являющийся родственником участников из других подгрупп). В 7 семьях с ПВГ (14,9 %) отмечены фенотипы заболевания, связанные с мутациями *CYP1B1*: 1 семья имела гомозиготные мутантные аллели, 6 семей несли сложные гетерозиготные мутации. Было идентифицировано 5 новых комбинаций сложных гетерозиготных мутаций, из которых 2 комбинации были обнаружены при секвенировании всего экзома. Никаких болезнетворных мутаций в генах *LTBP2* и *MYOC* обнаружено не было. Авторы указывают на то, что секвенирование всего экзома в сочетании с секвенированием по Сэнгеру может выявить новые гены, ответственные за развитие ПВГ у пациентов, у которых не было выявлено мутаций в более известных генах.

В настоящее время в США начались исследования влияния гена тромбоспондина (*THBS1*) на развитие ПВГ, возможно, скоро станут известны новые факты о роли данного гена в патогенезе обсуждаемого нами заболевания [28].

БРАЗИЛИЯ

Согласно ретроспективному исследованию, в котором были проанализированы медицинские карты пациентов клиники детской глаукомы Федерального университета Сан-Паулу с 2010 по 2018 г., из 624 проконсультированных детей у 496 был подтвержден диагноз детской глаукомы или подозрение на глаукому. Из них ПВГ была диагностирована в 218 случаях (43,95 %), т.е. глаукома была наиболее частым диагнозом. У большинства пациентов процесс был двусторонним [29].

Популяция этого государства отличается наличием нескольких групп, имеющих различное происхождение: африканцы, индейцы, европейцы, и представляет интерес для генетиков. Для изучения связи между клинической картиной и генетическим происхождением бразильских пациентов с ПВГ было отобрано 30 больных с ПВГ и 60 неродственных им здоровых добровольцев [30]. 18 (60 %) детей имели двустороннее заболевание, 16 (53,3 %) были мужского пола. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 6,3 месяца. В исследуемой группе с ПВГ доля европейцев, африканцев и индейцев составила $0,784 \pm 0,044$, $0,149 \pm 0,035$ и $0,067 \pm 0,023$ соответственно; в контрольной группе — $0,730 \pm$

$0,048$, $0,132 \pm 0,034$ и $0,138 \pm 0,032$ соответственно. Было установлено, что увеличение доли африканских инделов (INDEL (Insertion/Deletion)) было связано с худшим прогнозом эффективности хирургического лечения ($p = 0,036$). Авторы делают вывод о том, что маркеры генетического происхождения могут быть полезны в гетерогенных популяциях, таких как бразильская, при прогнозировании исходов лечения ПВГ.

Если говорить о генетическом спектре мутаций у бразильских пациентов с ПВГ, то сообщается о мутации 182 G>A (p.Gly61Glu) в гене *CYP1B1* как наиболее распространенной не только в Бразилии, но и в Иране, Португалии, Саудовской Аравии и Вьетнаме [31]. Другие авторы, помимо с.182G>A, сообщают о мутации с.241T>A, выявленной в результате обследования 17 неродственных пациентов с ПВГ [32]. 5 пациентов (29,4 %) имели в анамнезе кровное родство родителей. Всего патогенные варианты гена *CYP1B1* были выявлены у 4 пациентов (23,5 %). Статистически значимых корреляций генотип-фенотип обнаружено не было.

Отсутствие генотип-фенотипической корреляции у бразильских пациентов было установлено еще в одном исследовании [33]. Оценка влияния мутации *CYP1B1* (авторы указывают 4340delG как наиболее частую) на клиническую картину была произведена у 150 пациентов с ПВГ. Было отмечено преобладание сложных гетерозиготных мутаций в данной выборке.

АВСТРАЛИЯ И НОВАЯ ЗЕЛАНДИЯ

В данных странах было проведено масштабное ретроспективное исследование, основанное на анализе Австралийского и Новозеландского глаукомного регистра (Australian and New Zealand Registry of Advanced Glaucoma (ANZRAG)) с момента его создания в 2007 году до октября 2020 года [34]. В общей сложности было включено 660 человек (1219 глаз) с детской глаукомой. ПВГ была наиболее распространенным диагнозом (57,6 % пациентов). Ранее частота случаев ПВГ в Австралии была оценена как 1:30 000 новорожденных [35]. Высокая доля случаев ПВГ в настоящем исследовании может быть объяснена особенностями набора пациентов или может отражать разнообразное этническое происхождение изучаемого населения (24,6 % участников имели неевропейское происхождение). У большинства пробандов с ПВГ (91,2 %) было проведено генетическое тестирование, а 30,4 % поставлен молекулярный диагноз. Были идентифицированы биаллельные мутации в генах *CYP1B1* (15,6 %), *CPAMD8* (3,7 %) и *COL18A1* (0,7 %), а также гетерозиготные мутации в генах *TEK* (5,9 %), *FOXC1* (3,7 %) и *ANGPT1* (0,7 %). Таким образом, биаллельные мутации *CYP1B1* были наиболее частым генетическим диагнозом при ПВГ (15,6 %), что соответствует распространенности в популяциях европейского происхождения. Что касается гендерных различий, то биаллельные мутации *CYP1B1* присутствовали у 7 из 80 мужчин и 14 из 55 женщин-пробандов

с ПВГ, прошедших генетическое тестирование ($p = 0,02$). То есть в данном исследовании было больше женщин, в то время как большинство других ученых указывает на тенденцию, касающуюся преобладания лиц мужского пола. Авторы делают предположение, что такой результат повышает вероятность существования одного или нескольких еще не идентифицированных генов, вызывающих ПВГ, наследование которых связано с полом и/или с тем, что мутации *CYP11B1*, как было обнаружено, снижают метаболизм 17β -эстрадиола, эстрогенного стероидного гормона, который обнаруживается в трабекулярной сети и роль которого в патогенезе ПВГ еще не до конца изучена.

Одна треть пробандов с ПВГ имела семейный анамнез глаукомы. Один человек с гомозиготной мутацией *CYP11B1* сообщил о родстве родителей. Это отражает современный генетический ландшафт ПВГ, вызванной мутациями генов, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу (например, *CYP11B1*) или аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью (например, *TEK*). В доступной нам литературе имеется редкое описание пациента с ПВГ с гомозиготной делецией гена *CYP11B1*, отец которого был гетерозиготным по делеции *CYP11B1* и имел однородительскую изодисомию всей хромосомы 2 [36]. Также сообщается о двух семьях из Австралии с гетерозиготными мутациями с потерей функции гена *TEK* [37]. Исследователи предлагают рассмотреть ген *SVEP1* в качестве модификатора экспрессии гена *TEK* во время развития шлеммового канала, влияющего на пенетрантность и тяжесть заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленных в настоящем обзоре исследованиях обращает на себя внимание неравномерная распространенность и заболеваемость ПВГ в разных странах и в разных регионах одной страны. Так, наибольшая заболеваемость характерна для арабских стран, в которых она составляет 1 случай на 2500 новорожденных [1, 2]. Исследователи связывают это с наличием значительно числа родственных браков в данных государствах, приводя цифры от 45 до 100 % в качестве иллюстрации уровня кровного родства между родителями детей с ПВГ [1, 2, 13, 18]. Заболеваемость в Австралии оценивается как 1:30 000 новорожденных, но является более высокой среди населения с неевропейским происхождением [35]. ПВГ занимает лидирующее место в структуре глаукомы детского возраста в большинстве стран: данная форма детской глаукомы диагностируется в трети и даже половине случаев в исследуемых популяциях [11, 13, 18, 29]. Если говорить о латеральности поражения и половом составе пациентов, то в большинстве стран среди заболевших ПВГ преобладали мальчики, а процесс чаще был двусторонним. Об этом говорят исследователи из Саудовской Аравии (у 83 % пациентов поражение двустороннее) [2], стран Африки (двустороннее поражение у 77,8 %, пациентов мужского пола 67 %) [21, 23], США

(79 и 72 % соответственно) [24], Бразилии (60 и 53,3 % соответственно) [29, 30]. В Австралийском исследовании [34] сообщается о преобладании пациенток женского пола, что говорит о необходимости продолжения генетических исследований ПВГ.

Все исследователи сходятся во мнении, что фенотип ПВГ является более тяжелым у пациентов с мутациями *CYP11B1* (ранний дебют, двустороннее поражение, большее количество требующихся операций), чем у пациентов без мутаций, и у пациентов с наличием кровного родства у родителей, чем у детей из неродственных браков [2, 5, 6, 12]. Более тяжелое поражение и течение наблюдались у носителей биаллельных нullo-аллелей *CYP11B1* [5], неэффективность операции коррелировала с наличием кровного родства у родителей пациента [12]. Такие результаты еще раз подчеркивают важность просветительской работы и генетического консультирования в регионах с распространенными родственными браками, а также необходимость генетического тестирования больных с ПВГ для понимания фенотипа заболевания с целью грамотного построения плана лечения и прогноза.

Что касается генетических причин ПВГ в разных популяциях, то наиболее частыми (от 30 до 86 % случаев) в арабских странах, Бразилии, Турции являются мутации в гене *CYP11B1* [1, 3, 10, 16, 18, 31]. Спектр же мутаций разнится в зависимости от региона. Так, для арабского, турецкого и бразильского населения наиболее распространенным вариантом была мутация *c.182 G > A* в гене *CYP11B1* [1, 3]. Мутация *G61E* рассматривается как связанная с ПВГ в популяции Ирака [10]. Для африканских детей не характерны мутации в гене *TEK*, имеется описание только одного случая выявления мутации в данном гене как причины ПВГ [23]. В Австралии и Новой Зеландии были идентифицированы биаллельные мутации в генах *CYP11B1* (15,6 %), *SPAMD8* (3,7 %) и *COL18A1* (0,7 %), а также гетерозиготные мутации в генах *TEK* (5,9 %), *FOXC1* (3,7 %) и *ANGPT1* (0,7 %) [34]. То есть мутации *CYP11B1* лидировали, но не достигали такой высокой частоты, как в арабских странах, а соответствовали уровню, характерному для европейского населения. В то же время были идентифицированы мутации в более редких генах, чем *CYP11B1*, *LTBP2* и *TEK*, которые традиционно ассоциированы с развитием ПВГ. Мутации в редких генах были обнаружены и у пациентов с ПВГ из Ливана (*ANGPT1* (p.K186N) [15], Мавритании (*NTF4* (c.601T>G, p.Cys201Gly) и *WDR36* (c.2078A>G, p.Asn693Ser)) [17], что свидетельствует о неоднородности популяций данных государств. В США идет изучение влияния гена тромбоспондина (*THBS1*) на развитие ПВГ [28], а австралийские исследователи предлагают рассмотреть ген *SVEP1* как влияющий на пенетрантность и тяжесть заболевания [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленных исследований показывает, что интерес к проблеме ПВГ растет и изучение

причинных мутаций у детей с данным заболеванием важно не только с позиции фундаментальных исследований, но и имеет прикладной характер, поскольку может помочь врачу принять решение о тактике ведения пациента, обеспечить более точный прогноз, привести к диагностике новых семейных случаев и организации адекватного генетического консультирования, обеспечить индивидуальный подход к пациенту и его семье. Молекулярно-генетический анализ наиболее часто задействованного в патогенезе ПВГ гена *CYP1B1* оправдан для ранней диагностики и своевременного начала

терапии заболевания. На основании результатов генетико-эпидемиологических исследований могут быть разработаны специфические лечебные, реабилитационные и профилактические программы, что предопределяет успех терапии ПВГ у детей, сохранив их зрительные функции.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Оганезова Ж.Г. — сбор данных, их анализ и интерпретация, подготовка статьи;
Кадышев В.В. — замысел статьи и дизайн литературного поиска;
Егоров Е.А. — критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, научное консультирование в процессе подготовки статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jemmeih S, Malik S, Okashah S, Zayed H. Genetic Epidemiology of Primary Congenital Glaucoma in the 22 Arab Countries: A Systematic Review. *Ophthalmic Epidemiol.* 2022 Feb;29(1):1–12. doi: 10.1080/09286586.2021.1883676.
- Badawi AH, Al-Muhaylib AA, Al Owaifeer AM, Al-Essa RS, Al-Shahwan SA. Primary congenital glaucoma: An updated review. *Saudi J Ophthalmol.* 2019 Oct-Dec;33(4):382–388. doi: 10.1016/j.sjopt.2019.10.002.
- Badeeb OM, Micheal S, Koenekoop RK, den Hollander AI, Hedrawi MT. CYP1B1 mutations in patients with primary congenital glaucoma from Saudi Arabia. *BMC Med Genet.* 2014 Sep 28;15:109. doi: 10.1186/s12881-014-0109-2.
- Malik R, Khandekar R, Boodhna T, Rahbeeni Z, Al Towerki AE, Edward DP, Abu-Amro K. Eradicating primary congenital glaucoma from Saudi Arabia: The case for a national screening program. *Saudi J Ophthalmol.* 2017 Oct-Dec;31(4):247–249. doi: 10.1016/j.sjopt.2017.08.002.
- Berraho A, Serrou A, Fritez N, El Annas A, Bencherifa F, Gaboun F, Hilal L. Genotype-phenotype correlation in Moroccan patients with primary congenital glaucoma. *J Glaucoma.* 2015 Apr-May;24(4):297–305. doi: 10.1097/IJG.0b013e31829f99b7.
- Yazdani S, Miraftebi A, Pakravan M, Ghahari E, Tousi BK, Sedigh M, Yaseri M, Elahi E. Phenotype and Genotype Correlation in Iranian Primary Congenital Glaucoma Patients. *J Glaucoma.* 2016 Jan;25(1):33–38. doi: 10.1097/IJG.0000000000000206.
- Qashqai M, Suri F, Yaseri M, Elahi E. P.Gly61Glu and P.Arg368His Mutations in CYP1B1 that Cause Congenital Glaucoma may be Relatively Frequent in Certain Regions of Gilan Province, Iran. *J Ophthalmic Vis Res.* 2018 Oct-Dec;13(4):403–410. doi: 10.4103/jovrv.jovrv_147_17.
- Heshmati A, Taghizadeh P, Ahmadi H, Yaseri M, Suri F, Alizadeh M, Dadashzadeh M, Khatami H, Navi MM, Zamanparvar P, Behboudi H, Elahi E. Carrier Status for p.Gly61Glu and p.Arg368His CYP1B1 Mutations Causing Primary Congenital Glaucoma in Iran. *J Ophthalmic Vis Res.* 2021 Oct 25;16(4):574–581. doi: 10.18502/jovrv.v16i4.9747. Erratum in: *J Ophthalmic Vis Res.* 2022 Apr 29;17(2):311.
- Emamalizadeh B, Daneshmandpour Y, Kazeminasb S, Aghaei Moghadam E, Bahmanpour Z, Alehabib E, Alinaghi S, Doozandeh A, Atakhorrami M, Darvish H. Mutational analysis of CYP1B1 gene in Iranian pedigrees with glaucoma reveals known and novel mutations. *Int Ophthalmol.* 2021 Oct;41(10):3269–3276. doi: 10.1007/s10792-021-01888-w.
- Jubair S, N Al-Rubai SH, M Al-Sharifi AN, Jabbar Suleiman AA. Investigation of CYP1B1 Gene Involvement in Primary Congenital Glaucoma in Iraqi Children. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2020 Jan 29;26(4):203–209. doi: 10.4103/meajo.MEAJO_116_19.
- Mokbel TH, El Hefney EM, Hagraas SM, AlNagdy AA, Badawi AE, Kasem MA, El Shaer SM. Childhood glaucoma profile in Dakahelia, Egypt: a retrospective study. *Int J Ophthalmol.* 2018 Apr 18;11(4):674–680. doi: 10.18240/ijo.2018.04.23.
- Khafagy MM, El-Guendy N, Tantawy MA, Eldaly MA, Elhilali HM, Abdel Wahab AHA. Novel CYP1B1 mutations and a possible prognostic use for surgical management of congenital glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2019 Apr 18;12(4):607–614. doi: 10.18240/ijo.2019.04.14.
- El Sayed YM, Elhussieny AM, Gawdat GI, Esmail AF, Elhilali HM. Childhood glaucoma profile in a tertiary centre in Egypt according to the childhood glaucoma research network classification. *PLoS One.* 2023 Jan 13;18(1):e0279874. doi: 10.1371/journal.pone.0279874.
- Al-Haddad C, Abdulaal M, Badra R, Barikian A, Nouredine B, Farra C. Genotype/Phenotype Correlation in Primary Congenital Glaucoma Patients in the Lebanese Population: A Pilot Study. *Ophthalmic Genet.* 2016;37(1):31–36. doi: 10.3109/13816810.2014.924015.
- Makhoul NJ, Wehbi Z, El Hadi D, Nouredine B, Boustany RM, Al-Haddad C. Whole-exome screening for primary congenital glaucoma in Lebanon. *Ophthalmic Genet.* 2023 Jun;44(3):234–245. doi: 10.1080/13816810.2023.2189949.
- Bouyacoub Y, Ben Yahia S, Abroug N, Kahloun R, Kefi R, Khairallah M, Abdelhak S. CYP1B1 gene mutations causing primary congenital glaucoma in Tunisia. *Ann Hum Genet.* 2014 Jul;78(4):255–263. doi: 10.1111/ahg.12069.
- Hadrami M, Bonnet C, Zeitz C, Veten F, Biya M, Hamed CT, Condroyer C, Wang P, Sidi MM, Cheikh S, Zhang Q, Audo I, Petit C, Houmeida A. Mutation profile of glaucoma candidate genes in Mauritanian families with primary congenital glaucoma. *Mol Vis.* 2019 Jul 13;25:373–381.
- Tamçelik N, Atalay E, Bolukbasi S, Çapar O, Ozkok A. Demographic features of subjects with congenital glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2014 May;62(5):565–569. doi: 10.4103/0301-4738.126988.
- Ava S, Demirtaş AA, Karahan M, Erdem S, Oral D, Keklikçi U. Genetic analysis of patients with primary congenital glaucoma. *Int Ophthalmol.* 2021 Jul;41(7):2565–2574. doi: 10.1007/s10792-021-01815-z.
- Sanou J, Zouré AA, Bakyono BS, Hien-Meda GA, Djimta M, Ouattara AK, Amegnona LJ, Traore DDA, Ahnoux-Zabsonre A, Simporé J. Epidemiology of glaucoma in Burkina Faso: Determination of the prevalence and circulating glaucomatous phenotypes in Ouagadougou. *J Fr Ophtalmol.* 2022 Nov;45(9):1063–1068. doi: 10.1016/j.jfo.2022.03.006.
- Mdala S, Zungu T, Manda C, Namate C, Fernando E, Twabi HS, Msukwa G, Kayange PC. Profile of primary childhood glaucoma at a child eye health tertiary facility in Malawi. *BMC Ophthalmol.* 2022 Jan 31;22(1):45. doi: 10.1186/s12886-022-02279-0.
- Fieß A, Godfrey F, Schuster AK, Bowman R, Philippin H. Referral patterns of children with glaucoma and their caretakers in Northern Tanzania. *Int J Ophthalmol.* 2020 Mar 18;13(3):452–457. doi: 10.18240/ijo.2020.03.13.
- Carstens N, Goolam S, Hulley M, Brandenburg JT, Ramsay M, Williams SEI. Exome-based mutation screening in South African children with primary congenital glaucoma. *Eye (Lond).* 2023 Feb;37(2):362–368. doi: 10.1038/s41433-022-01941-7.
- Bouhenni RA, Ricker I, Hertle RW. Prevalence and Clinical Characteristics of Childhood Glaucoma at a Tertiary Care Children's Hospital. *J Glaucoma.* 2019 Jul;28(7):655–659. doi: 10.1097/IJG.0000000000001259.
- Hoguet A, Grajewski A, Hodapp E, Chang TC. A retrospective survey of childhood glaucoma prevalence according to Childhood Glaucoma Research Network classification. *Indian J Ophthalmol.* 2016 Feb;64(2):118–123. doi: 10.4103/0301-4738.179716.
- Wiggs JL, Langguth AM, Allen KE. Carrier frequency of CYP1B1 mutations in the United States (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2014 Jul;112:94–102.
- Lim SH, Tran-Viet KN, Yanovitch TL, Freedman SF, Klemm T, Call W, Powell C, Ravichandran A, Metlapally R, Nading EB, Rozen S, Young TL. CYP1B1, MYOC, and LTBP2 mutations in primary congenital glaucoma patients in the United States. *Am J Ophthalmol.* 2013 Mar;155(3):508–517.e5. doi: 10.1016/j.ajo.2012.09.012.
- Boese EA, Alward WLM, Kwon YH, Roos BR, Stone EM, Scheetz TE, Fingert JH. Thrombospondin Mutations and Primary Congenital Glaucoma Patients in a United States Population. *J Glaucoma.* 2023 Jun 16. doi: 10.1097/IJG.0000000000002254.
- Lopes NL, Gracitelli CPB, Rolim-de-Moura C. Childhood Glaucoma Profile in a Brazilian Tertiary Care Center Using Childhood Glaucoma Research Network Classification. *J Glaucoma.* 2021 Feb 1;30(2):129–133. doi: 10.1097/IJG.0000000000001712.
- Rolim H, Cronemberger S, Rangel H, Batista WD, Bastos-Rodrigues L, De Marco L. The Role of Genetic Ancestry in Brazilian Patients With Primary Congenital Glaucoma. *J Glaucoma.* 2016 Jan;25(1):e24–28. doi: 10.1097/IJG.000000000000167.
- Haddad A, Ait Boujmia OK, El Maaloum L, Dehbi H. Meta-analysis of CYP1B1 gene mutations in primary congenital glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Nov;31(6):2796–2807. doi: 10.1177/11206721211016308.
- Coelho REA, Sena DR, Santa Cruz F, Moura BCFS, Han CC, Andrade FN, Lira RPC. CYP1B1 Gene and Phenotypic Correlation in Patients From Northeastern Brazil With Primary Congenital Glaucoma. *J Glaucoma.* 2019 Feb;28(2):161–164. doi: 10.1097/IJG.0000000000001132.
- de Melo MB, Mandal AK, Tavares IM, Ali MH, Kabra M, de Vasconcellos JP, Senthil S, Sallum JM, Kaur I, Betinjane AJ, Moura CR, Paula JS, Costa KA, Sarfarazi M, Paolera MD, Finzi S, Ferraz VE, Costa VP, Belfort R Jr, Chakrabarti S. Genotype-Phenotype Correlations in CYP1B1-Associated Primary Congenital Glaucoma Patients Representing Two Large Cohorts from India and Brazil. *PLoS One.* 2015 May 15;10(5):e0127147. doi: 10.1371/journal.pone.0127147.
- Knight LSW, Ruddle JB, Taranath DA, Goldberg I, Smith JEH, Gole G, Chiang MY, Willett F, D'Mellow G, Breen J, Qassim A, Mullany S, Elder JE, Vincent AL, Staffieri SE, Kearns LS, Mackey DA, Luu S, Siggs OM, Souzeau E, Craig JE. Childhood and Early Onset Glaucoma Classification and Genetic Profile in a Large Australasian

- Disease Registry. Ophthalmology. 2021 Nov;128(11):1549–1560. doi: 10.1016/j.opht.2021.04.016.
35. MacKinnon JR, Giubilo A, Elder JE, Craig JE, Mackey DA. Primary infantile glaucoma in an Australian population. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Feb;32(1):14–18. doi: 10.1046/j.1442-9071.2004.00750.x.
36. Souzeau E, Dubowsky A, Ruddle JB, Craig JE. Primary congenital glaucoma due to paternal uniparental isodisomy of chromosome 2 and CYP1B1 deletion. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Aug;7(8):e774. doi: 10.1002/mgg3.774.
37. Young TL, Whisenhunt KN, Jin J, LaMartina SM, Martin SM, Souma T, Lim-viphuvadh V, Suri F, Souzeau E, Zhang X, Dan Y, Anagnos E, Carmona S, Jody NM, Stangel N, Higuchi EC, Huang SJ, Siggs OM, Simões MJ, Lawson BM, Martin JS, Elahi E, Narooie-Nejad M, Motlagh BF, Quaggin SE, Potter HD, Silva ED, Craig JE, Egas C, Maroofian R, Maurer-Stroh S, Bradfield YS, Tompson SW. SVEP1 as a Genetic Modifier of TEK-Related Primary Congenital Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Oct 1;61(12):6. doi: 10.1167/iov.61.12.6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», кафедра офтальмогенетики Института Высшего и дополнительного образования Оганезова Жанна Григорьевна

кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова, доцент кафедры офтальмогенетики Института ВидПО

ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-4437-9070>

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», кафедра офтальмогенетики Института высшего и дополнительного образования Кадышев Виталий Викторович

кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики, руководитель научно-клинического центра генетики глазных болезней

ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Егоров Евгений Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова

ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-6495-7173>

ABOUT THE AUTHORS

Pirogov Russian National Research Medical University

Institute of Higher and Additional Professional Education Research Center for Medical Genetics

Zhanna G. Oganezova

PhD, Associate Professor of the Ophthalmology department, Associate Professor of Department of ophthalmogenetics

Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117437, Russian Federation,

Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-4437-9070>

Institute of Higher and Additional Professional Education Research Center for Medical Genetics

Vitaliy V. Kadyshchev

PhD, senior researcher of the Genetic epidemiology laboratory, head of the Department of ophthalmogenetics, head of the Research Clinical Center of Genetics of Eye Diseases

Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

Pirogov Russian National Research Medical University

Evgeniy A. Egorov

MD, Professor, head of Department of ophthalmology

Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117437, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-6495-7173>

Assessment of Safety, Efficacy and Predictability of a Trifocal Intraocular Lens. Performance of PanOptix Trifocal Versus Monofocal IOL

Marian Soliman¹, Amr Osman², Sherif A. Eissa², Mohamed Anis², Omar A. Barrada², Mohamed Hasaballah²

¹ Om El Masreen Hospital

Salah Salem, Rabaa, Giza District, Giza Governorate 3724302, Egypt

² Cairo University

Giza Governorate 12613, Egypt

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):656–663

Purpose. To evaluate the performance and the visual outcomes of Acrysof PanOptix trifocal IOL in terms of safety, efficacy, predictability and assessment of the quality of vision after implantation as regards; contrast sensitivity and ocular aberrations. **Methods.** A prospective interventional non randomized study that included forty eyes of twenty one patients with senile cataract. All surgeries were carried out between September 2019 and January 2020. Patients underwent phacoemulsification for cataract removal with IOL implantation. They were divided into two groups; group(A) included twenty eyes of eleven patients who were implanted with AcrySof IQ PanOptix trifocal IOL Model TFNT00. While group (B) included twenty eyes of ten patients who were implanted with monofocal AcrySof IOLs as a control group. **Results.** There were 21 subjects enrolled in our study. Mean age was 56.6 ± 6.9 years in group (A) and 62.8 ± 7.1 years in group (B), (range 50–70). We found statistical significant difference between both groups with group A showing better post operative uncorrected distance, intermediate, near, and best corrected near visual acuity. Group (B) showed statistically significant better post operative contrast sensitivity compared to group (A). **Conclusion:** In this study, Acrysof PanOptix trifocal IOL showed excellent safety, efficacy, predictability and spectacle independence at all distances, This prospective interventional non-randomized study showed excellent safety, efficacy and predictability of the PanOptix IOL with higher spectacle independence, slightly impaired contrast sensitivity without affecting daily activities. However, contrast sensitivity was compromised in comparison to the monofocal group and high order aberrations (coma, trefoil) were noted to be higher affecting the quality of vision but not the daily activities of the patient.

Keywords: Acrysof PanOptix trifocal IOL, monofocal IOL, quality of vision, contrast sensitivity, ocular aberrations

For citation: Soliman M., Osman A., Eissa Sh.A., Anis M., Barrada O.A., Hasaballah M. Assessment of Safety, Efficacy and Predictability of a Trifocal Intraocular Lens. Performance of PanOptix Trifocal Versus Monofocal IOL. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):656–663. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-656-663>

The article has been presented in the fourth Alexandria summit of ophthalmology 2022.

The authors did not receive any financial support from any public or private sources.

The authors have no financial or proprietary interest in a product, method, or material described herein.



Оценка безопасности, эффективности применения трифокальной интраокулярной линзы. Сравнение эффективности ИОЛ PanOptix и монофокальной ИОЛ

Мариан Солиман¹, Амр Осман², Шериф А. Эйсса², Мохамед Анис², Омар А. Баррада², Мохамед Хасабалла²

¹ Ом Больница Эль-Масрин, Каир, Египет
Салах Салем, Рабаа, округ Гиза, провинция Гиза 3724302

² Каирский университет, Египет
Мухафаза Гиза 12613, Египет

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):656–663

Цель: оценить эффективность результатов применения трифокальной ИОЛ Acrysof PanOptix с точки зрения безопасности, эффективности, предсказуемости результатов и оценки качества зрения после имплантации; контрастную чувствительность и аберрации. **Методы.** Проспективное интервенционное нерандомизированное исследование, включавшее 40 глаз 21 пациента со старческой катарактой. Все операции были проведены в период с сентября 2019 по январь 2020 г. Пациентам проведена фаномульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ. Пациенты были разделены на две группы; группа А включала 20 глаз одиннадцати пациентов, которым была имплантирована трифокальная ИОЛ AcrySof IQ PanOptix модели TFNT00. Группа Б была контрольной и включала 20 глаз десяти пациентов, которым была имплантирована монофокальная ИОЛ AcrySof. Средний возраст составил $56,6 \pm 6,9$ года в группе А и $62,8 \pm 7,1$ года в группе Б (диапазон 50–70 лет). **Результаты.** Обнаружено статистически значимое различие между обеими группами, причем в группе А получены более высокая послеоперационная острота зрения без коррекции вдаль, на промежуточном, с коррекцией на близком расстоянии. В группе Б имела место статистически значимо лучшая послеоперационная контрастная чувствительность по сравнению с группой А. **Выводы.** В исследовании продемонстрирована высокая безопасность, эффективность, предсказуемость и независимость от очков на всех расстояниях при использовании трифокальной ИОЛ Acrysof PanOptix. Однако отмечена несколько сниженная контрастная чувствительность по сравнению с группой Б (монофокальная ИОЛ), что не влияло на повседневную деятельность пациента. Было отмечено, что аберрации высокого порядка (нома, трейлоид) больше влияли на качество зрения, но не на повседневную деятельность пациента.

Ключевые слова: трифокальная ИОЛ Acrysof PanOptix, монофокальная ИОЛ, качество зрения, контрастная чувствительность, аберрации

Для цитирования: Солиман М., Осман А., Эйсса Ш.А., Анис М., Баррада О.А., Хасабалла М. Оценка безопасности, эффективности применения трифокальной интраокулярной линзы. Сравнение эффективности ИОЛ PanOptix и монофокальной ИОЛ. Офтальмология. 2023;20(4):656–663. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-656-663>

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

Конфликт интересов отсутствует

INTRODUCTION

Nowadays, with the expansion of indications for lens removal including refractive lensectomy in younger ages, the demand for intraocular lenses (IOLs) has increased. One of which is; spectacle independence for presbyopes and a superb visual performance on various distances of sight. Bifocal IOLs provide satisfactory visual acuities for near and far distances albeit with compromise of intermediate vision.¹ The development of trifocal IOLs addresses this problem and provides good results that are reported by several authors previously.² Despite the varied numbers of economic multifocal IOLs available in today's market, most of them are supported diffractive platforms that use slightly different focal points for far, intermediate, and near activities. The new Acrysof PanOptix trifocal IOL seeks low pupillary dependence and aims to improve intermediate vision with a substantial range and an optimal one at 60 cm,³ which is the distance most used recently in daily life with the massive development and rising usage of handheld devices and computers. The new AcrySof PanOptix trifocal IOL has been developed to improve light transmission and distribution between the three focuses.

Our aim is to evaluate the performance and the visual outcome of Acrysof PanOptix trifocal IOL in terms of safety, efficacy, predictability and assessment of the quality of vision after implantation as regards; contrast sensitivity and ocular aberrations. PanOptix is a trifocal IOL, with overall length 13 mm, apodised 4.5 mm diffractive optical zone that features an optical technology designed to help patients adjust more naturally to their new vision by providing a range of near to intermediate vision (40–80 cm) with a crisp focal point at 60 cm and by optimizing light transmission to the retina.⁴ This lens is made from a hydrophobic acrylic material with a 6.0 mm optical diameter, comprising a central 4.5 mm region with 15 diffractive rings and an outer annulus that is refractive only. The lens is a quadrifocal diffractive design, but the light from the first diffractive order is redistributed to the distance (refractive order) and second diffractive order using proprietary technology. The lens has the necessary diffractive design feature of multiple harmonics, with lens add powers of +1.1, 2.2 and 3.3 D at the IOL plane; it is the 1.1 D diffractive order that is redistributed. This lens design provides

Marian Soliman, Amr Osman, Sherif A. Eissa, Mohamed Anis, Omar A. Barrada, Mohamed Hasaballah

Contact information: Marian Girgis Soliman marian852001@yahoo.com

Assessment of Safety, Efficacy and Predictability of a Trifocal Intraocular Lens. Performance...

approximate focal points of 60 and 40 cm for the intermediate and near foci, respectively.

At a 3 mm pupil diameter, it transmits 88 % of light to the retina, which is higher than other traditional trifocal multifocal IOLs, like FineVision(PhysIOL) and the AT LISA tri 839 (Zeiss). The PanOptix AcrySof has non-apodised new trifocal design that redirects light from the 3rd step height to distance.⁵

METHODS

This is a prospective non-randomized interventional study that was conducted out in Dar el Ouyon hospital and Rowad Correction Center, between September 2019 and January 2020, in Cairo, Egypt. The study included patients older than 50 years old and younger than 70 years old with cataract and decreased best corrected visual acuity seeking spectacle independence with easy going personality and no abnormality detected by fundus examination or history of retinal surgery. The study excluded any patient with corneal opacity, astigmatism more than 1.5 dioptre, glaucoma, previous attack of iridocyclitis, narrow or decentred pupil, history of previous refractive surgery, single seeing eye, zonular weakness especially pseudoexfoliation, any abnormality of the optic nerve that restricts potential visual acuity, contrast sensitivity, colour perception, or field of vision, alternating monofixations, such as patients with a large angle alternating strabismus, large angle Kappa, moderate and severe dry eye, intraoperative anterior capsule tear, intraoperative smaller capsular opening than 5.5 mm or decentred capsulorhexis.

Routine history recording of each patient included: age at the time of presentation, gender, history of ocular disease. Clinical assessment of subjects included: measurements of Snellen visual acuity; monocular unaided, binocular unaided and optimal corrected distance visual acuity CDVA (with the best manifest correction), uncorrected intermediate visual

acuity, best corrected intermediate visual acuity at 60 cm, uncorrected near visual acuity and optimal corrected near visual acuity at 30–40 cm. Slit-lamp biomicroscopy examination was performed to examine anterior and posterior segment. Corneal topography: using the Oculus Pentacam Scheimpflug crosssectional imaging for group (A). Biometry: preoperative biometry was done to calculate the IOL power using the Barrett Universal II formula in both groups. All patients were adjusted to achieve postoperative emmetropia.

Postoperative evaluation included: Evaluation of visual acuity: UCDVA, BCDVA were measured binocularly and monocularly using Snellen chart. Decimal values of visual acuity were converted into logMAR. UCIVA, BCIVA were measured at a distance 60 cm using Snellen chart. UCNVA and BCNVA were evaluated using Jaeger's chart at a distance between 30-40 cm then converted to logMAR. Assessment of contrast sensitivity was done by using the Pelli Robson chart, refraction, slit lamp examination was done for the assessment of: corneal edema, anterior chamber reaction, IOL centration and PCO, applanation tonometer was used to measure the IOP, fundus examination, aberrometry using the Visx iDesignWavescan (USA) was done 2 months later, in addition, quality of vision questionnaire (5 items) was done 2 months later.

Scoring of Pelli-Robson chart. The score of the test was recorded by the faintest triplet out of which at least 2 letters are correctly identified, the log CS value of this triplet was given by the number on the scoring pad. Values < 1 log CS indicates visual impairment, values between log 1.00 to log 1.5 indicates decreased CS, while values between log 1.5 to log 2.00 indicates normal visual contrast sensitivity.

Visx iDesign aberrometry. VisxWavescan (iDesign STAR 4IR) was used in our study (Figure 1) to measure the refractive error and wavefront aberrations of the human eye using a Hartmann-Shack wavefront principle and representation of peripheral data using a multi term polynomial.⁶

Questionnaire (QoV). The patient's vision postoperatively, was assessed using this questionnaire, after explaining to him/her the questions in Arabic language and clarifying the aim of the evaluation or the questionnaire. The patient had enough time to read and answer all the items mentioned below autonomously, asking him/her kindly to put a tick or X in the suitable square. Our study is concerned with assessing safety, efficacy and predictability of the novel PanOptix trifocal IOL, so we evaluated the following indices as follows:

Safety: is defined as the proportion number of eyes that lost or gained one or more lines of postoperative BCVA relative to the preoperative BCVA. Safety index: is defined as mean BCVA ÷ mean preoperative BCVA. Efficacy: is defined as the proportion number of eyes achieving an UCVA of 20/20 or better postoperatively. Efficacy Index: is defined as mean postoperative UCVA ÷ mean preoperative BCVA. Predictability: is defined as the proportion

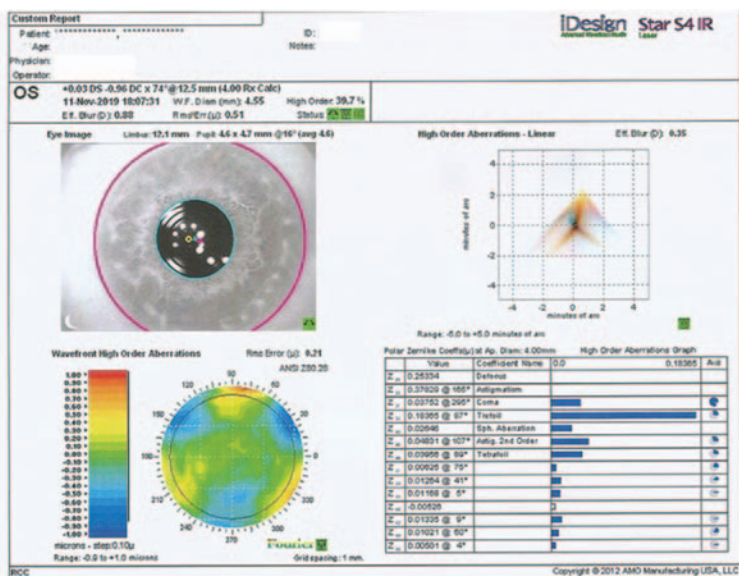


Fig. 1. Visx iDesign aberrometry. VisxWavescan (iDesign STAR 4IR)

Рис. 1. Аберрометрия Visx iDesign. VisxWavescan (iDesign STAR 4IR)

number of eyes achieving a postoperative SE within ± 0.50 D of the intended target refraction.

Statistical Analysis. The collected data were revised, coded, tabulated and introduced into a PC using statistical package for social science. (Statistical Package for the Social Science; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) version 22 for Microsoft Windows. Data is presented as mean and standard Deviation ($\pm$ SD) for quantitative parametric data, or frequencies (number of cases) and percentages when appropriate. Comparison of numerical variables between the study groups is done using Mann Whitney *U* test for independent samples. For comparing categorical data, Chi square (χ^2) test is performed. Exact test is used instead when the expected frequency is less than 5. Comparison over time between pre-operative and post-operative in group (A) is done by paired *t* test. All visual acuity results are converted to logMAR units. Contrast sensitivity is presented as logCS units. Wilcoxon signed ranks test is used also to compare two related samples or matched samples. Pie charts are used to show or illustrate the proportional and percentage data. Multiple linear regression analysis is used to predict the value of a variable based on the value of two or more other variables. Pearson's correlation coefficient is used also to show the relation between two quantitative continuous variables. All *p* values are two sided. *P* values ≤ 0.05 are considered significant. We used the following formula for a CI for a population proportion: 20 eyes, under the Poisson model :

$$n_c = n_1 - e^{-\Lambda}.$$

Where n_c is the number of cases requires, Λ is the observational period, n — number of events.

Table 1. VA of both groups in LogMAR

Таблица 1. Острота зрения обеих групп LogMAR

	Group (A) mean values	Group (B) mean values	<i>P</i> value
Post UCDVA	0.06	0.4	0.001
Post BCDVA	0.08	0.1	0.556
Post UCIVA	0.0	0.3	0.001
Post BCIVA	0.0	0.0	0.177
Post UCNVA	0.0	0.7	0.001
Post BCNVA	0.0	0.1	0.001

Table 2. Pre and post operative VA values in group (A) in LogMAR

Таблица 2. Показатели остроты зрения до и после операции в группе (A) LogMAR

	Mean value		Mean value	<i>P</i> value
Pre op. UCDVA	0.62	Post op. UCDVA	0.06	0.001
Pre op. BCDVA	0.42	Post op. BCDVA	0.08	0.001
Pre op. BCDVA	0.42	Post op. UCDVA	0.06	0.001
Pre op. UCIVA	0.57	Post op. UCIVA	0	0.001
Pre op. BCIVA	0.42	Post op. UCIVA	0	0.001
Pre op. UCNVA	0.63	Post op. UCNVA	0	0.001
Pre op. BCNVA	0.3	Post op. UCNVA	0	0.001

RESULTS

Males represented 50 % of patients and females represented 50 % of patients in group (A). Males represented 30 % of patients and females represented 70 % of patients in group (B). We found statistical significant difference between both groups considering post UCDVA, UCIVA, UCNVA, BCNVA (Table 1). We found statistical difference between pre operative and post operative UCDVA, BCDVA, UCIVA, BCIVA, UCNVA, BCNVA (Table 2). Results showed significant statistical difference between postoperative contrast sensitivity mean values between both groups (Table 3).

QUESTIONNAIRE (QOV) RESULTS

In group (A) 1 patient (10 %) was not satisfied with far and night vision 50 % of patients experienced glare and halos, while 100 % of patients were satisfied with intermediate and near vision. In group (B) 100 % of patients were satisfied with far, intermediate, near vision and night vision with glasses and no one experienced glare or halos (Table 4). Total HOA % was noted to be higher in group (A) than group (B), coma and trefoil had the highest mean values in group (A), While trefoil had the highest mean in group (B) (Tables 5, 6).

Multiple linear regression analysis revealed significant direct correlations between postoperative primary coma and postoperative total HOA % ($r = 0.67$, $p = 0.002$) and significant direct correlation between postoperative trefoil and total HOA % ($r = -0.52$, $p = 0.02$) (Fig. 2, Table 7). In group (B), multiple linear regression analysis revealed significant direct correlations between postoperative trefoil, and total HOA % ($r = 0.574$, $p = 0.008$) (Fig. 3, Table 8). Safety 2 eyes gained 8

Table 3. Pre and post operative contrast sensitivity values in both groups in logCS

Таблица 3. Значения контрастной чувствительности до и после операции в обеих группах в logCS

Group (A)	Mean value	Group (B)	Mean value	<i>P</i> value
Post op. mesopic CS	1.19	Post op. mesopic CS	1.55	<0.001
Post op. photopic CS	1.27	Post op. photopic CS	1.63	<0.001

Table 4. Frequency table showing the results of the questionnaire in group (A).

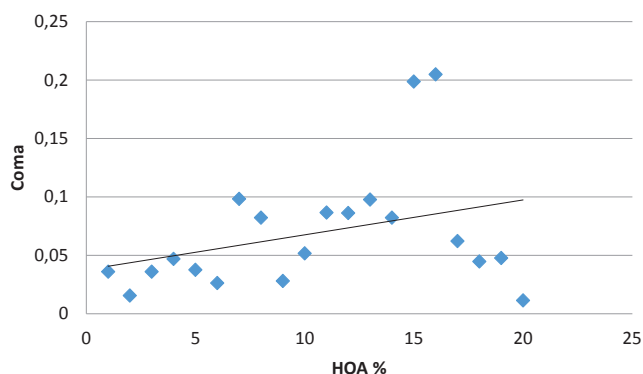
Таблица 4. Результаты анкетирования в группе (A)

Item of the questionnaire	Patient's answer	No. of patients	Percent
Satisfaction with far vision	Satisfied	9	90
	Not satisfied	1	10
Satisfaction with intermediate vision	Satisfied	10	100
	Not satisfied	0	0
Satisfaction with near vision	Satisfied	10	100
	Not satisfied	0	0
Satisfaction with night vision	Satisfied	9	90
	Not satisfied	1	10
Experienced glare/halos	Yes	5	50
	No	5	50

Table 5. Post operative aberrations in both groups**Таблица 5.** Послеоперационные aberrации в обеих группах

Coefficient value for each Zernike term	Group (A)	Mean	Maximum	Minimum	SD
Z_4^0	2ry spherical aberration	0.023	0.06	0.002	±0.01
Z_3^1	Coma	0.068	0.2	0.001	±0.05
Z_4^2	2ry Astigmatism	0.021	0.06	0.002	±0.01
Z_3^3	Trefoil	0.079	0.2	0.002	± 0.04
Z_4^4	Tetrafoil	0.044	0.097	0.001	±0.03
Group (B)					
Z_4^0	2ry spherical aberration	0.07	0.36	0.11	±0.07
Z_3^1	Coma	0.14	0.46	0.14	±0.11
Z_4^2	2ry astigmatism	0.03	0.07	0.005	±0.02
Z_3^3	Trefoil	0.12	0.29	0.02	±0.07
Z_4^4	Tetrafoil	0.06	0.15	0.016	±0.04

lines, 3 eyes gained 5 lines, 4 eyes gained 4 lines 4 eyes gained 3 lines, 1 eye gained 2 lines of post operative BCVA, and no patients lost any lines, so the safety index is 2 in group (A). Efficacy 8 eyes gained 8 lines, 2 eyes gained 6 lines, 2 eyes gained 5 lines, 2 eyes gained 4 lines, 2 eyes gained 1 line, 1 eye gained 3 lines, 1 eye gained 2 lines of post operative UCVA and no patients lost lines, so the efficacy index is 2.1 in group

**Fig. 2.** Scatter dot diagram showing the direct correlation between coma and HOA % in group (A)**Рис. 2.** Диаграмма, отражающая прямую корреляцию между комой и процентом aberrаций высшего порядка в % группе (A)**Table 7.** Pearson correlation between different aberrations and HOA % group (A)**Таблица 7.** Корреляция Пирсона между различными aberrациями и aberrациями высшего порядка % (A)

	HOA %	
	Pearson Correlation	p value
Coma	0.674	0.002
Trefoil	0.525	0.02
Tetrafoil	0.414	0.08
2ry Spherical aberration	-0.358	0.1
Astigmatism 2nd order	0.037	0.88

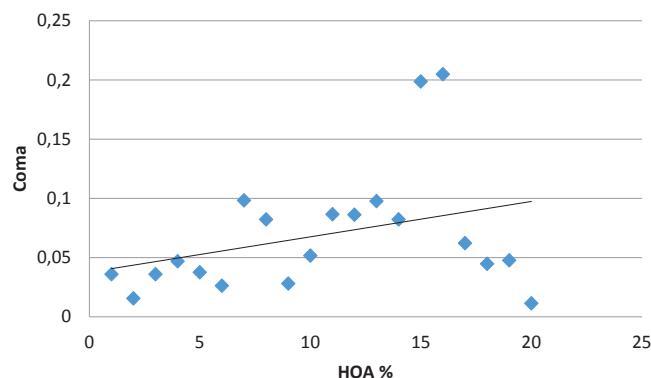
Table 6. Mean values of HOA, RMS error, Effective blur in both groups**Таблица 6.** Средние значения aberrаций высшего порядка, среднеквадратичное отклонение, сглаживание по Гауссу в обеих группах.

	Group A		Group B		p value
	Mean	(range)	Mean	(range)	
HOA %	44.27	(15.3-91)	25.83	(13.5-69.9)	0.02
RMS error	0.42	(0.17-0.78)	1.01	(0.54-1.96)	<0.001
Effective blur	0.64	(0.18-1.34)	1.2	(0.17-3.37)	0.01

(A). Predictability: 16 eyes (88 %) achieved post operative SE within ± 0.5 D ingroup (A). No intraoperative complications, all surgeries were uneventful.

POSTOPERATIVE COURSE

Two patients were excluded from the study from group (A), a male patient who had his IOL explanted two weeks postoperative and did not continue the follow up due to his complaint of bad quality of vision in spite of the good visual acuity including far, intermediate and near vision but, intolerable presence of glare and halos as he described the worst ever. The other patient underwent bilateral implantation of the IOL, but her left eye did not improve after cataract surgery owing to her deep amblyopia discovered postoperatively, she

**Fig. 3.** Scatter dot diagram showing the direct correlation between trefoil and HOA % in group (B)**Рис. 3.** Диаграмма, отражающая прямую корреляцию между комой и процентом aberrаций высшего порядка в % группе (B)**Table 8.** Pearson correlation of different aberrations to HOA**Таблица 8.** Корреляция Пирсона между различными aberrациями и aberrациями высшего порядка % (B)

	HOA %	
	Pearson Correlation	p value
Trefoil	0.574	0.008
Spherical aberration	0.38	0.09
Astigmatism 2nd order	-0.046	0.84
Tetrafoil	0.032	0.89
Coma	0.081	0.7

was excluded from the contrast sensitivity assessment and therefore form our study.

DISCUSSION

Trifocal IOLs achieve a wide range of vision by using different optical designs and technologies, studies have shown that, in general, these trifocal IOLs provide good VA at all distances, high patient satisfaction, and spectacle independence.⁷ In our study we compared the quality of vision after implanting PanOptix IOL, apodised diffractive aspheric trifocal IOL and Acrysof monofocal IOL following cataract extraction regarding the visual acuity (distance, intermediate and near vision), contrast sensitivity, (mesopic and photopic), and the aberrations induced postoperatively. In this study, group (A) the PanOptix trifocal IOL showed excellent safety, efficacy and predictability. Considering safety in group (A), preoperative mean logMAR of BCVA was 0.42 while postoperatively, it was 0.08, which was statistically significant, there was no increase in the intraocular pressure or visual threatening complications, in addition, no patients have lost lines of BCVA postoperatively. Considering efficacy in group (A), no patient had UCDVA worse than 0.2 and 100 % of patients included in the study gained lines postoperatively. Comparing between the UCDVA mean values preoperatively and postoperatively in group (A), the uncorrected distance vision improved postoperatively.

Concerning predictability in both groups, emmetropia was the target of our study, both groups had a favorable tendency toward emmetropia at 2 months postoperatively. Considering the intermediate and near vision 100 % of patients did not need any add correction postoperatively in group (A), while in group (B) the BCNVA mean value was 0.11 after adding the needed add correction according to age in all patients. In group (A) both intermediate and near vision improved post operatively and the difference between preoperative and postoperative was statistically significant. In addition, there was no significant statistical difference between postoperative BCDVA between both groups. We observed similar results in previous studies done by Alió et al, Kohnen et al, Lawless et al and García-Pérez et al.^{8,9,10,11} (Table 9). Similar to our study, Alió⁸ in 2018 reported significant improvement in uncorrected VA results 1 month after implantation, and the VA remained stable through the 6 month follow up period. In addition, Kohnen⁹ in 2017 reported better UCIVA results measured at 60 cm than VA measured at 80 cm, as

he measured both distances, which is like our results as we measured UCIVA at 60 cm and the mean value was 0. Similar to our study, García-Peréz¹⁰ in 2017 reported excellent visual outcomes in patients implanted with PanOptix IOL during the 1 month follow up period, all patients achieved binocular uncorrected visual acuity better than 20/40 Snellen equivalent, in our study 100 % of patients achieved visual acuity better than 20/40 for distance and near vision. Regarding the satisfaction with near vision, 100 % of patients in our study were satisfied with their near vision with no add correction needed, like the results of Alió⁸ in 2018 whose study documented near vision satisfaction improved after the surgery. During the period of follow up, contrast sensitivity was evaluated in both groups using Pelli-Robson chart, this test is easy to be interpreted and reliable. The monofocal group (B) achieved higher levels of contrast sensitivity than group (A). Also preoperative contrast sensitivity values were higher in group (A) than postoperative values, the difference was statistically significant which indicates that contrast sensitivity was affected by implanting the PanOptix trifocal IOL. Our results are consistent with the work of Alió⁸ in 2018 who studied the contrast sensitivity also by Pelli-Robson chart and obtained low CS values after Panoptix IOL implantation. In consistent with the work of Gundersen and Potvin¹² in 2017, binocular distance low contrast sensitivity values were obtained when comparing the performance between two different designs (FineVision and PanOptix). Considering the questionnaire, in group (A), 1 patient (10 %) was not satisfied with far vision and night vision, While 100 % of patients were satisfied with intermediate vision and near vision, 50 % of patients experienced halos and glare which indicate that Pan-Optix trifocal IOL achieved excellent results with visual acuity and spectacle independence, though visual quality was affected in number of patients who reported seeing glare and halos, in group (B) 100 % of patients did not have any problems either halos or glare or any problems with night vision and were satisfied with far, intermediate and near vision with their glasses. Our results showed 100 % spectacle independence, in contrast to the results of García-Peréz¹⁰ in 2017, although all patients in his study were able to perform daily tasks without spectacle correction, one patient reported using spectacles occasionally for all distances, he used the Catquest9-SF questionnaire. In addition, Kohnen⁹ in 2017 reported complete spectacle in dependence was achieved by 96 % of patients with only 1 patient reported the use

Table 9. Summary of visual and refractive results in previous studies done on PanOptix trifocal IOL

Таблица 9. Суммарные визуальные и рефракционные результаты предыдущих исследований, проведенных с использованием трифокальной ИОЛ PanOptix

	Number of eyes	Follow up months	Mean postop. SE	Mean postop. UCDVA	Mean post op UCIVA	Mean post op UCNVA
Alió 2018 ⁽⁸⁾	52	6		0.08	0.13	0.18
Kohnen 2017 ⁽⁹⁾	54	3	-0.04	0	0	0.1
Lawless 2017 ⁽¹¹⁾	66	2	-0.08	0.01	0.3	0.18
García-Pérez 2017 ⁽¹⁰⁾	116	1	-0.1	0.03	0.12	0.02
Our study	18	2	-0.11	0.06	0	0

of spectacles for far distance. High patient satisfaction and spectacle independence were reported with PanOptix, but in contrast to our study, there were no reports of patients opting for lens exchange due to photopic phenomena in any of the studies, while in our study, one patient chose to have lens exchange after implanting PanOptix 2 weeks postoperatively due to intolerable glare and halos that he experienced and was excluded from the study. In our study 50 % of the patients suffered glare and halos without impairing their daily activities, while Kohnen in 2017 reported that 93 % of patients experienced an optical phenomena, 89 % halos, 11 % glare, 7 % double vision, 4 % ghosting and distorted vision that was reported using a short quality of vision (QoV) questionnaire (19 items) which was used to assess patient reported outcomes based on presence of visual disturbances, life style activities, and spectacle independence. Similarly, results obtained by Mennucci¹³ in 2018 in a comparative study, as patients reported that halos and glare were the most frequently reported visual disturbances, although the symptoms were rated mostly as mild or not affecting their daily activities. The reported incidence of halos showed a wide variation among the studies ranging from <1 % to 89 %. In contrast to our study, Lawless¹¹ in 2017 reported only 15 % of patients experienced halos of moderate severity in the early postoperative period but it did not impair their activities, and the complaint diminished by the subsequent postoperative follow up. Cochener¹⁴ in 2018 performed the QoV questionnaire and only <1 % of patients reported nighttime visual disturbances, dry eye, halos, and glare. Outcomes obtained in our study are similar to studies with more than one month follow up period as in Sheppard's cohort study in 2013.¹⁵ Considering the assessment of aberrations in group (A), postoperatively, we found that coma (Z_3^1) and trefoil (Z_3^{-3}) had the highest values with significant direct correlation to the total high order aberrations percentage. These results of the high order aberrations are consistent with our questionnaire results, as coma and trefoil have high mean values in group (A), both affect the quality of vision more than the acuity of vision,¹⁶ which explains the high percent of patients who complained of glare and halos in the questionnaire in group (A) without affecting their daily activities, and deterioration of contrast sensitivity in comparison to group (B), in which, only trefoil had a high mean value and a significant correlation to total high order aberrations which is less than group (A). The difference between HOA % post operatively between both groups was statistically significant. In our study, effective blur was higher in group (B) than group (A), we explained this higher value in group (B) due to the higher values of low order aberrations as defocus and astigmatism than group (A). Similar to our CS, and aberrations results, a study done by Chung Yeom Kim¹⁷ in 2007 concluded that high order aberrations, especially spherical aberrations, were

increased significantly in the multifocal IOLs in general compared with the monofocal IOL group. Regression analysis revealed a strong correlation between high order aberrations, such as coma and secondary spherical aberration, and CS values. However, optical aberrations analysis did not show a significant difference in coma aberrations between the monofocal and the multifocal IOL groups, suggesting that spherical aberrations induced by multifocal IOLs contribute more to the reduction in CS than coma aberration does. In our study, all surgeries were uneventful. Regarding the adverse postoperative events, one patient had his PanOptix trifocal IOL explanted due to intolerable glare and halos and was excluded from the study. PCO usually has a delayed manifestation and can appear years after the cataract surgery¹⁸. The incidence of PCO and Nd: YAG rates were nil in our study, in contradiction to the study of García-Peréz in 2017, he recorded one case of PCO in 1 month follow up study, consistent with this finding. Kacerovsky¹⁹ in 2018 observed the PCO rate to be 0.5 % with PanOptix implantation. All other reviewed and published studies had a maximum of 6 months postoperative evaluation period, which is insufficient to determine the true incidence of PCO. Thus, long term follow up studies are recommended, also studying the aberrations induced by the IOL by other aberrometers like OPD-Scan II, iTrace, Schwind Peramis, CSO Sirius over a longer period of time of follow up could give us more information about the aberrations induced by PanOptix that affect the quality of vision. The limitations of our study are; the limited sample size and the relative short time of the follow up.

CONCLUSION

In this study, Acrysof PanOptix trifocal IOL showed excellent safety, efficacy, predictability and spectacle independence at all distances. However, contrast sensitivity was compromised in comparison to the monofocal group and high order aberrations (coma, trefoil) were noted to be higher affecting the quality of vision but not the daily activities of the patient.

CONCLUSIONES

Multifocal IOLs offer to the patients spectacle independence in both distant and near work, with compromised intermediate work.

What this paper adds

Panoptix trifocal IOL offered excellent compliance of patients at distant, near, and intermediate work.

Reduced contrast sensitivity affected quality of vision compared to monofocal IOL without affecting distant uncorrected visual acuity.

Types and kinds of high order aberrations induced after implantation of monofocal IOLs and after Panoptix trifocal IOLs using Visx idesign aberrometry

REFERENCES

1. Alió JL, Plaza-Puche AB, Fernández-Buenaga R. Multifocal intraocular lenses: an overview. *Surv Ophthalmol.* 2017; 62: 611–634. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.03.005.
2. Lawless M, Hodge C, Reich J. Visual and refractive outcomes following implantation of a new trifocal intraocular. *Eye Vis.* 2017;4: 10. doi: 10.1186/s40662-017-0076-8. eCollection 2017.

3. García-Pérez JL, Gros-Otero J, Sánchez-Ramos C. Short term visual outcomes of a new trifocal intraocular. *BMC Ophthalmol.* 2017;17:72. doi: 10.1186/s12886-017-0462-y.
4. Lee S, Choi M, Xu Z, Zhao Z, Alexander E, Liu Y. Optical bench performance of a novel trifocal intraocular lens compared with a multifocal intraocular lens. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1031–1038. doi: 10.2147/OPTH.S106646. eCollection 2016.
5. Sudhir RR, Dey A, Bhattacharya S, Bahulayan A. AcrySof IQ PanOptix Intraocular Lens Versus Extended Depth of Focus Intraocular Lens and trifocal Intraocular Lens: A Clinical Overview. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019;8(4):335–349. doi: 10.1097/APO.0000000000000253.
6. Knapp S, Awwad ST, Ghali C, McCulley JP. Ocular aberrations measured by the Fourier based WaveScan and Zernike based Ladar Wave Hartmann-Shack aberrometers. *J Refract Surg.* 2009;25(2): 201–209. doi: 10.3928/1081597X-20090201-05.
7. Alió JL, Plaza-Puche AB, Sala E. Impact of low mesopic contrast sensitivity outcomes in different types of modern multifocal intraocular lenses. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26:612–617. doi: 10.5301/ejo.5000777.
8. Alió JL, Plaza-Puche AB, Alió Del Barrio JL. Clinical outcomes with a diffractive trifocal intraocular lens. *Eur J Ophthalmol.* 2018; 28:419–424. doi: 10.1177/1120672118762231.
9. Kohnen T, Herzog M, Hemkepler E. Visual performance of a quadrifocal (trifocal) intraocular lens following removal of the crystalline lens. *Am J Ophthalmol.* 2017;184:52–62. doi: 10.1016/j.ajo.2017.09.016.
10. García-Pérez JL, Gros-Otero J, Sanchez-Ramos C. Short term visual outcomes of a new trifocal intraocular lens. *BMC Ophthalmol.* 2017;17:72. doi: 10.1186/s12886-017-0462-y.
11. Lawless M, Hodge C, Reich J. Visual and refractive outcomes following implantation of a new trifocal intraocular lens. *Eye Vis (Lond).* 2017;4:10.
12. Gundersen k, Potvin R. Trifocal intraocular lenses: a comparison of the visual performance and quality of vision provided by two different lens designs. *Clin.Ophthalmology.* 2017;11:1081–1087. doi: 10.1186/s40662-017-0076-8.
13. Mencucci R, Favuzza E, Caporossi O. Comparative analysis of visual outcomes, reading skills, contrast sensitivity, and patient satisfaction with two models of trifocal diffractive intraocular lenses and an extended range of vision intraocular lens. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol.* 2018;256:1913–1922. doi: 10.1007/s00417-018-4052-3.
14. Cochener B, Boutillie G, Lamar M. A comparative evaluation of a new generation of diffractive trifocal and extended depth of focus intraocular lenses. *J Refract Surg* 2018;34:507–514. doi: 10.3928/1081597X-20180530-02.
15. Sheppard AL, Shah S, Bhatt U. Visual outcomes and subjective experience after bilateral implantation of a new diffractive trifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39: 343–349. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.09.017.
16. Applegate RA, Sarver EJ, Khemsara V. Are all aberrations equal? *J Refract Surg* 2002;18: S556–S562. doi: 10.3928/1081-597X-20020901-12.
17. Chung SH, Kim TI, Cho YJ, Yoon G, Seo KY. Comparison of higher order aberration and contrast sensitivity in monofocal and multifocal intraocular lenses. *Yonsei Med J.* 2007;48(4):627–633. doi: 10.3349/ymj.2007.48.4.627.
18. Davison JA. Neodymium: YAG laser posterior capsulotomy after implantation of AcrySof intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:1492–1500. doi: 10.1016/j.jcrs.2003.11.042.
19. Kacerovsky M. PanOptix and AT LISA tri in presbyopic surgery. Presented at European Society of Cataract and Refractive Surgeons education forum. September 2018, Vienna, Austria.

ABOUT THE AUTHORS

Om El Masreen Hospital, Cairo, Egypt
 Marian Soliman
 Ophthalmology specialist
 Salah Salem, Rabaa, Giza District, Giza Governorate 3724302

Cairo University
 Amr Osman, MD, Professor of Ophthalmology at faculty of medicine
 Giza Governorate 12613, Egypt

Cairo University
 Sherif A. Eissa, MD, Associate Professor of Ophthalmology at faculty of medicine
 Giza Governorate 12613, Egypt

Cairo University
 Mohamed Anis, MD, Lecturer of Ophthalmology at faculty of medicine
 Giza Governorate 12613, Egypt

Cairo University
 Omar A. Barrada, MD, FRCOPht
 Giza Governorate 12613, Egypt

Cairo University
 Mohamed Hasaballah, MD, Professor of Ophthalmology at faculty of medicine
 Giza Governorate 12613, Egypt

Оптимизация выбора фракции, богатой тромбоцитами плазмы, для хирургического лечения макулярных разрывов



В.Н. Казайкин



Н.С. Демченко



А.Ю. Клейменов

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):664–674

Цель: на основе клинического и морфофункционального анализа восстановления сетчатки и оценки клеточного состава, богатой тромбоцитами плазмы, определить ее оптимальную фракцию для хирургического лечения макулярного разрыва. **Пациенты и методы.** В настоящем исследовании представлены результаты 120 случаев хирургического лечения глаз с макулярным разрывом. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе (60 глаз) применена разработанная в нашей клинике технология без использования послеоперационной тампонады витреальной полости, но с применением аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (БотП), во 2-й — традиционная технология лечения макулярных разрывов (60 глаз). Проанализирован клеточный состав БотП 30 пациентов. **Результаты.** Через 2 месяца после операции у 119 пациентов наблюдалось восстановление всех слоев сетчатки в области макулярного разрыва и зафиксирована положительная динамика остроты зрения в сравнении с дооперационным периодом. После наблюдения в течение 6 месяцев после операции случаи рецидива макулярного разрыва не выявлены. **Заключение.** Лечебное значение БотП заключается в тампонирующем и регенераторном эффекте. По результатам настоящего исследования для хирургии макулярного разрыва рационально использовать плазму из слоя чистой богатой тромбоцитами плазмы (P-PRP), которая содержит достаточное количество тромбоцитов, способных оказать положительный терапевтический эффект, и минимальное количество лейкоцитов, способных выполнить функции иммунной защиты и репарации сетчатки и окружающих тканей.

Ключевые слова: макулярный разрыв, богатая тромбоцитами плазма

Для цитирования: Казайкин В.Н., Демченко Н.С., Клейменов А.Ю. Оптимизация выбора фракции, богатой тромбоцитами плазмы, для хирургического лечения макулярных разрывов. *Офтальмология*. 2023;20(4):664–674. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-664-674>

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

Конфликт интересов отсутствует



Optimization of Platelet-Rich Plasma Fraction Selection for Surgical Treatment of Macular Holes

V.N. Kazaykin, N.S. Demchenko, A.Yu. Kleimenov

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center

Academician Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):664–674

Objective: based on clinical and morpho — functional analysis of retinal restoration and assessment of the cellular composition of platelet-rich plasma, to determine its optimal fraction for surgical treatment of macular hole. **Materials and methods.** This study presents the results of 120 cases of surgical treatment of eyes with macular hole. The patients were divided into 2 groups. In the 1st group (60 eyes), the technology developed in our clinic was used without the use of postoperative tamponade of the vitreal cavity and the use of autologous platelet-rich plasma (PRP), in the 2nd — traditional technology for the treatment of macular hole s (60 eyes). The cellular composition of the PRP of 30 patients was analyzed. **Results.** 2 months after surgery, 119 patients had the restoration of all retinal layers in the macular hole area and positive dynamics of visual acuity was recorded in comparison with the preoperative period. After observation for 6 months after surgery, cases of recurrence of macular hole were not detected. **Conclusion.** The therapeutic value of BoTP lies in the tamponing and regenerative effect. According to the results of this study, for maculrupture surgery, it is rational to use plasma from a layer of pure platelet-rich plasma (P-PRP), which contains a sufficient number of platelets capable of having a positive therapeutic effect, and a minimum number of leukocytes capable of performing the functions of immune protion and repair of the retiand surrounding tissues.

Keywords: macular hole, platelet-rich plasma

For citation: Kazaykin V.N., Demchenko N.S., Kleimenov A.Yu. Optimization of Platelet-Rich Plasma Fraction Selection for Surgical Treatment of Macular Holes. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):664–674. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-664-674>

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

There is no conflict of interests

ВСТУПЛЕНИЕ

Макулярный разрыв (МР) относится к ведущим причинам необратимой потери зрения и слепоты в развитых странах мира в возрасте старше 50 лет [1]. Классическим методом хирургического лечения МР является 3-портовая витрэктомия с последующим окрашиванием и удалением внутренней пограничной мембраны (ВПМ) вокруг разрыва и тампонада витреальной полости газовой смесью. Данная техника позволяет достичь практически 100 % успеха при малых и средних разрывах [2]. В случае МР большого диаметра (>400 мкм) вероятность несмыкания и рецидива МР при традиционной хирургии снижается до 69,0–94,4 %, а при ПЗО ≥ 26 мм — до 38,9–88,4 % [3, 4].

В настоящее время в мировой практике хирургического лечения осложненных МР известны методы перевернутого лоскута ВПМ в различных модификациях, пересадка свободного лоскута ВПМ, гидродиссекция макулы, аркуатная и радиальная ретиномия, трансплантация амниотической мембраны человека, аутологичная трансплантация сетчатки [5–7].

Для упрощения выбора тактики хирургического лечения пациентов с МР большого диаметра группа экспертов (CLOSE Study Group) провела анализ результатов 31 исследования оперативных вмешательств по поводу МР в совокупности по 1135 глазам [8]. Результатом явилась хирургическая классификация на основе биомаркеров макулярных разрывов по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), определяющая наиболее эффективную хирургическую технику и ее результативность в зависимости от размера МР (табл. 1).

Данная стратегия должна быть эффективной при выборе метода хирургического лечения с получением наилучших функциональных и анатомических результатов при первичных и рецидивирующих МР.

В нашей клинике для хирургического лечения МР применяется как классическая технология с использованием газовой тампонады на заключительном этапе операции, так и разработанная оригинальная бес-тампонадная технология с применением богатой тромбоцитами плазмы — БоТП (platelet-rich plasma — PRP)

Таблица 1. Обзор эффективности хирургического лечения МР (CLOSE Study Group)

Table 1. Review of the effectiveness of surgical treatment of MH (CLOSE Study Group)

Величина МР, мкм / MH value, mcm	Хирургическая тактика / Surgical tactics	Эффективность / Effectiveness, %
≤ 535	Пилинг внутренней пограничной мембраны / Peeling of the inner boundary membrane	96,8
535–799	Техника перевернутого лоскута / Inverted flap technique	99,0
≥ 800	Трансплантация амниотической мембраны человека / Human amniotic membrane transplantation	100
	Гидродиссекция макулы / Hydrodissection of the macula	83,3
	Аутологичная трансплантация сетчатки / Autologous retinal transplantation	90,5

V.N. Kazaykin, N.S. Demchenko, A.Yu. Kleimenov

Contact information: Demchenko Nadezhda S. medichkan@mail.ru

Optimization of Platelet-Rich Plasma Fraction Selection for Surgical Treatment of Macular Holes

в качестве дополнительного элемента для смыкания макулярного разрыва. На основании полученного опыта были разработаны патенты на изобретения^{1,2,3}.

Применение БоТП обусловлено мощным биологическим действием основных ее компонентов: плазмы с растворенными в ней биоактивными молекулами и клеточными элементами, которые на первом этапе осуществляют гемостатическую функцию тампонады МР с центростремительной тракцией краев разрыва и далее стимулируют регенерацию сетчатки в зоне дефекта. Компоненты БоТП обеспечивают морфологическое и функциональное восстановление тканей сетчатки за счет последовательного каскада фаз репарации: воспаления, пролиферации, ремоделирования и реваскуляризации, а также лизиса и полного удаления образованного тромба.

Регенерирующие свойства БоТП широко используются в различных областях медицины уже более 30 лет, в том числе и в офтальмологии: при синдроме сухого глаза, первичной дистрофии роговицы, вторичной эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы, реабилитации после послойной и сквозной кератопластики, нейротрофической кератопатии, комплексном лечении неинфекционного увеита, центральной серозной хориоретинопатии, хронической эрозии роговицы [9–16].

Цель: на основе клинического и морфофункционального анализа восстановления сетчатки и оценки клеточного состава богатой тромбоцитами плазмы определить ее оптимальную фракцию для хирургического лечения макулярного разрыва.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование вошли 120 глаз 120 пациентов, прооперированных в «Екатеринбургском центре МНТК «Микрохирургия глаза» по поводу идиопатического сквозного макулярного разрыва. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й (основной) группе использовалась разработанная в нашей клинике технология без послеоперационной тампонады витреальной полости (60 глаз), во 2-й — традиционная технология лечения макулярных разрывов (60 глаз). В основную группу вошли 11 мужчин (18,3 %) и 49 женщин (81,7 %) в возрасте $69,92 \pm 1,23$ года (от 57 до 84 лет). Средний диаметр макулярного разрыва в узкой части составил $558,5 \pm 50,9$ (от 100 до 932) мкм, базовый диаметр — $989,04 \pm 57,24$ (от 599 до 1710) мкм, максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) до операции — МКОЗ_{ср.} = $0,11 \pm 0,02$ (от 0,02 до 0,25) отн. ед., длительность МР $15,5 \pm 2,8$ месяца (от 2 до 72).

В группу сравнения (контрольная группа) вошли 12 мужчин (20 %) и 48 женщин (80 %) в возрасте $66,41 \pm$

$2,21$ года (от 53 до 84 лет). Средний диаметр макулярного разрыва в его узкой части составил $446,43 \pm 32,37$ (от 194 до 755) мкм, базовый диаметр — $951,27 \pm 102,95$ (от 431 до 1700) мкм, МКОЗ_{ср.} до операции — $0,16 \pm 0,02$ (от 0,04 до 0,40) отн. ед., длительность МР $14,1 \pm 3,0$ месяца (от 1 до 72). Достоверных различий предоперационного статуса обеих групп выявлено не было ($p > 0,05$). Критериями для включения пациентов в исследование явились: сквозной МР, подтвержденный на ОКТ, отсутствие ранее выполненных хирургических вмешательств на сетчатке, прозрачные оптические среды.

Техника операции. Оперативное лечение пациентов 1-й и 2-й групп включало следующие этапы: сначала выполняли стандартную 3-портовую витректомию 25–27G, передние слои стекловидного тела сохраняли, производили выделение задней гиалоидной мембраны, прокрашивание и удаление ВПМ вокруг МР. Затем производили замену инфузионного раствора на воздух, однократное «высушивание» сетчатки при помощи пассивной аспирации экструзионной канюлей без контакта с краями разрыва и при подаче воздуха в витреальную полость под давлением 20–25 мм рт. ст. Механическое воздействие на сетчатку инструментом не допускалось. Далее в зону МР производили аппликацию БоТП в количестве 0,05–0,1 мл. Во 2-й группе операция на этом этапе сразу завершалась заменой воздуха на газ сульфургексафторид — SF₆ 20 %. В 1-й группе капля БоТП сначала выдерживалась в течение 1 мин. без каких-либо манипуляций, далее на образовавшийся тромбоцитарный агрегат наносили жидкое перфторорганическое соединение (ПФОС) и выполняли замену воздуха на ирригационный раствор. По истечении 5 минут ПФОС пассивно аспирировали.

Получение БоТП. У 30 пациентов из 60, составивших 1-ю группу (основную), было выполнено определение концентрации клеточных элементов во фракциях БоТП на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Sysmex, Германия).

Для приготовления аутологичной БоТП использовали контейнеры Ycellbio-Kit (Ycellbio Medical Co., Ltd, Южная Корея), в которых производили центрифугирование (центрифуга CM-6M, ELMi, Латвия) венозной крови пациента, взятой с антикоагулянтом (3,2 % цитрат натрия с декстрозой). Использовали два режима центрифугирования: основной с центробежной силой 2132 g (3400 оборотов/мин) и дополнительный — с центробежной силой 738 g (2000 оборотов/мин). Количество минут и кратность центрифугирования подбирали последовательно и индивидуально для каждой пробы с целью получения фракции чистой богатой тромбоцитами плазмы (P-PRP — pure-platelet-rich plasma) (рис. 1а). После измерения клеточного состава фракции P-PRP выполняли следующее центрифугирование в режиме 738 g и в результате получали четко выделенный лейкоцитарный слой (L-PRP — leucocyte-platelet-rich plasma) (рис. 1б), в котором также исследовали

¹ Способ хирургического лечения разрыва сетчатки. RU 2773204, 31.05.22.

² Способ формирования фовеолярного фрагмента внутренней пограничной мембраны при хирургическом лечении макулярного разрыва. RU 2754805, 07.09.21.

³ Способ хирургического лечения больших и рецидивирующих макулярных разрывов. RU 2763477, 29.12.21.

клеточный состав. В ряде случаев, если при центрифугировании не удавалось выделить фракцию P-PRP, ее получали путем простого взбалтывания верхней части L-PRP при помощи инъекционной иглы, вызывая ее частичное перемешивание с бедной тромбоцитами плазмой (фракция PPP, poor-platelet plasma), расположенной в верхней части контейнера Ycellbio-Kit (рис. 2).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета Statistica 10. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические результаты

Полное закрытие макулярного разрыва в основной группе было достигнуто у всех 60 пациентов (100 %), в контрольной — у 59 (из 60; 98,3 %). В первый день после операции пациентам проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ): у пациентов основной группы с применением БотП на поверхности сетчатки визуализировалась фибриновая пленка. Фибрино-клеточный тромб рассасывался к концу первой недели, в этот же срок у всех пациентов наблюдалось восстановление профилямакулы, а через 2 месяца — полная репарация архитектуры ретикулярной ткани, о чем свидетельствует положительная динамика остроты зрения. Аналогичные результаты наблюдались у всех пациентов.

В первые сутки после операции острота зрения пациентов основной группы составила $\text{МКОЗ}_{\text{ср.}} = 0,20 \pm 0,02$ (от 0,08 до 0,50) отн. ед., у пациентов контрольной группы (с газовой тампонадой) $\text{МКОЗ}_{\text{ср.}} = 0,02 \pm 0,01$ (от 0,005 до 0,15) отн. ед. ($p < 0,001$). В отдаленном периоде наблюдения (через 2 месяца после операции) показатели остроты зрения основной и контрольной групп составили $\text{МКОЗ}_{\text{ср.}} = 0,50 \pm 0,05$ (от 0,30 до 0,70) отн. ед. и $0,43 \pm 0,07$ (от 0,15 до 0,60) отн. ед. соответственно ($p > 0,05$).

После наблюдения в течение 6 месяцев после операции случаи рецидива МР не выявлены.

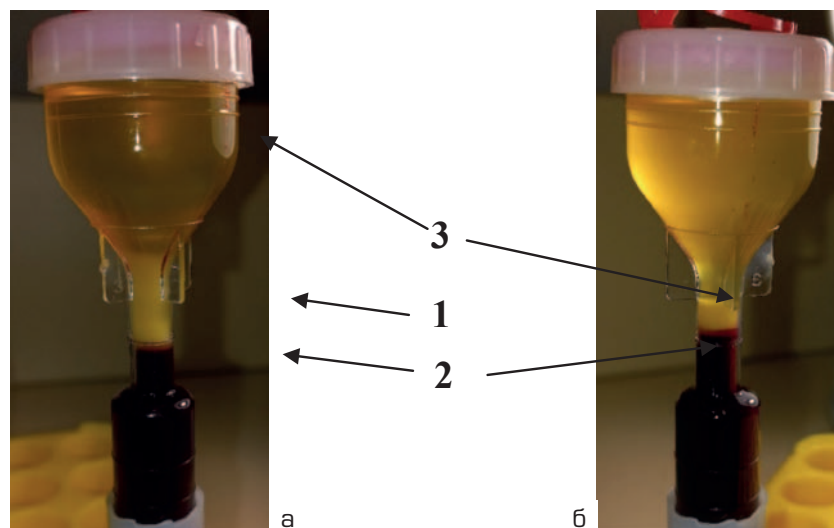


Рис. 1. Фракции плазмы (клинический пример): а — плазма после центрифугирования с центробежной силой 2132 g (3400 оборотов/мин, 6 мин) состоит из трех фракций; б — плазма после дополнительного центрифугирования с центробежной силой 738 g (2000 оборотов/мин, 2 мин) состоит из двух фракций; 1 — фракция чистой богатой тромбоцитами плазмы (P-PRP), 2 — лейкотромбоцитарный слой (L-PRP), 3 — бедная тромбоцитами плазма (PPP)

Fig. 1. Plasma fractions (clinical example): а — plasma after centrifugation with a centrifugal force of 2132 g (3400 rpm, 6 min) consists of three fractions; б — plasma after additional centrifugation with a centrifugal force of 738 g (2000 rpm, 2 min) consists of two fractions; 1 — fraction of pure platelet-rich plasma (P-PRP), 2 — leukothrombocyte layer (L-PRP), 3 — platelet-poor plasma (PRP)

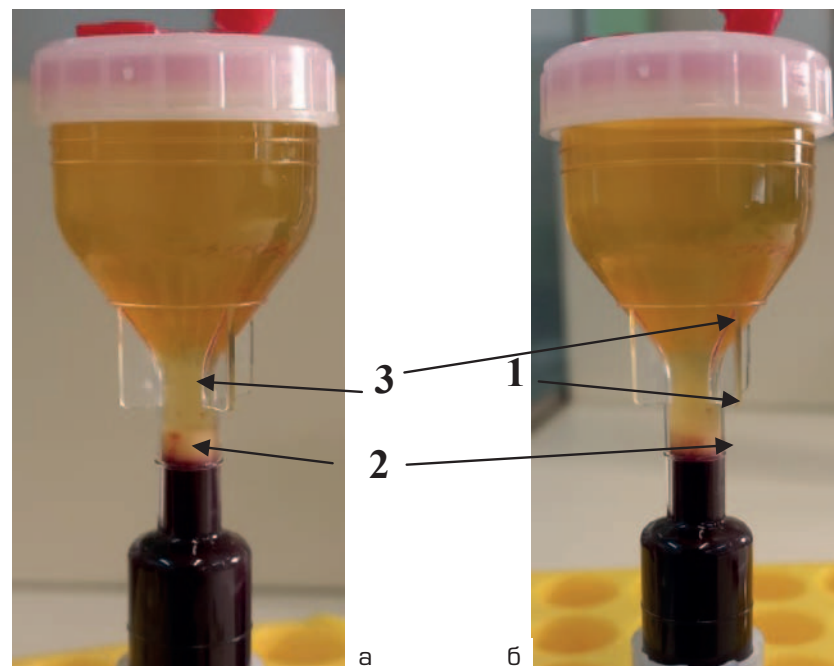


Рис. 2. Получение P-PRP после взбалтывания L-PRP: а — центрифугированием плазма разделена на две фракции: L-PRP и PPP; б — после взбалтывания верхнего слоя L-PRP инъекционной иглой плазма состоит из трех фракций: L-PRP, P-PRP и PPP; 1 — фракция чистой богатой тромбоцитами плазмы (P-PRP), 2 — лейкотромбоцитарный слой (L-PRP), 3 — бедная тромбоцитами плазма (PPP)

Fig. 2. Obtaining P-PRP after stirring L-PRP: а — centrifugation, the plasma is divided into two fractions: L-PRP and PPP; б — after stirring the upper layer of L-PRP with an injection needle, the plasma consists of three fractions: L-PRP, P-PRP and PPP; 1 — fraction of pure platelet-rich plasma (P-PRP), 2 — leukothrombocyte layer (L-PRP), 3 — platelet-poor plasma (PRP)

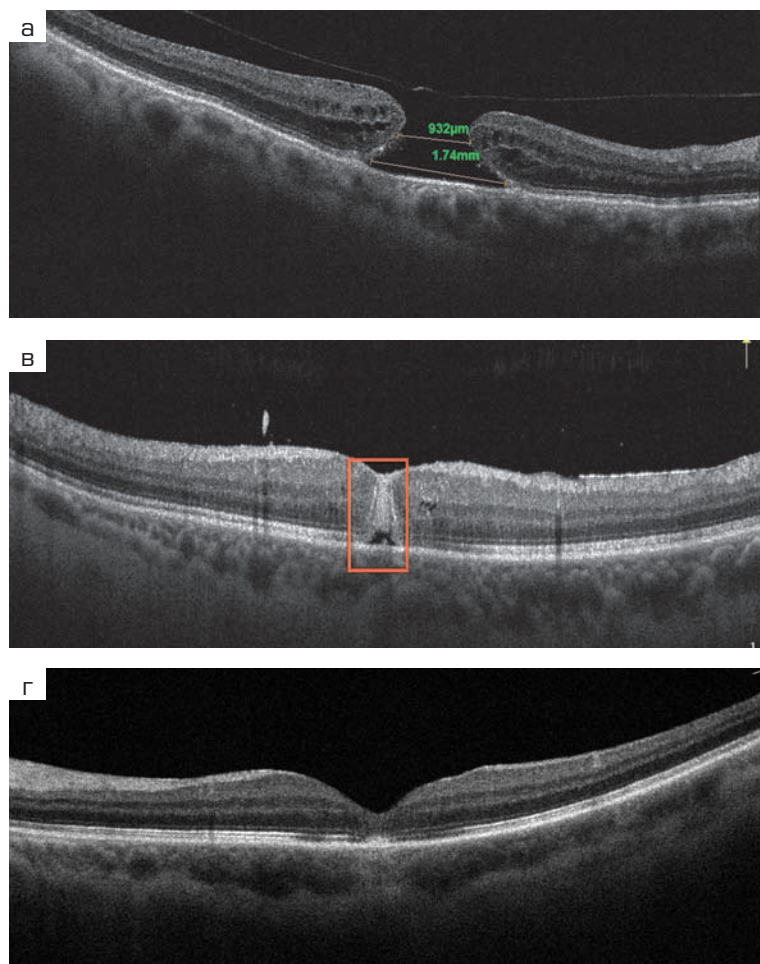


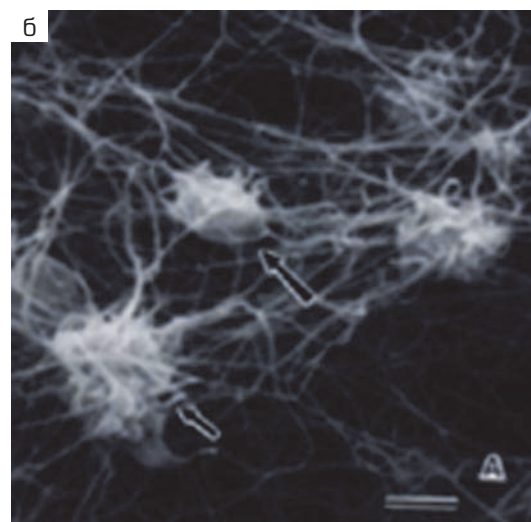
Рис. 3. Этапы смыкания макулярного разрыва после витрэктомии с применением БоТП (клинический пример): а — ОКТ: МР размером в узкой части 932 мкм, в широкой части 1,74 мм, Vis OD с корр. = 0,35 отн. ед.; б — фибрино-клеточный окклюзионный тромб на 5-й минуте экспозиции после внесения БоТП в МР; в — ОКТ: результат смыкания макулярного разрыва в 1-е сутки после операции с применением БоТП, Vis OD с корр. = 0,2 отн. ед.; г — фибрино-клеточный тромб в зоне МР; г — ОКТ: состояние макулы через 2 месяца после операции, Vis OD с корр. = 0,4 отн. ед.; восстановление фовеального профиля

Fig. 3. Stages of macular rupture closure after vitrectomy using PRP (clinical example): а — OCT: MH with a size of 932 microns in the narrow part, 1.74 mm in the wide part, Vis OD with a correspondent = 0.35 rel. units; б — fibrin-cell occlusive thrombus at the 5th minute of exposure after PRP was introduced into MH; в — OCT: the result of closing the macular rupture in 1-e day after surgery with PRP, Vis OD with a correspondent = 0.2 rel. units; г — fibrin-cell thrombus in the MH zone; г — OCT: the state of the macula 2 months after surgery, Vis OD with a correspondent = 0.4 rel. units; restoration of the foveal profile

Таким образом, восстановление структуры и функций сетчатки наблюдалось с 1 суток после операции и продолжалось, по меньшей мере, в течение первых 2 месяцев послеоперационного периода.

Клинический пример смыкания МР с участием БоТП

Во время оперативного вмешательства на МР (рис. 3а) после выполнения витрэктомии, окрашивания и удаления внутренней пограничной мембраны, замены ирригационных растворов на воздух в зону МР



наносили 0,05 мл аутологичной БоТП, посредством которой за несколько секунд в МР формировался тромбоцитарный агрегат, в течение пяти минут превращавшийся в окклюзионный фибрино-клеточный тромб (рис. 3б, в). На первые сутки после операции на снимках ОКТ наблюдалось прочное смыкание МР посредством фибрино-клеточного тромба с положительной динамикой остроты зрения пациента (рис. 3в) в сравнении с дооперационным периодом (рис. 3а). При наблюдении состояния МР на снимках ОКТ через 2 месяца зафиксирован полный лизис фибрино-клеточного сгустка — полная репарация ткани сетчатки. Зафиксирована положительная динамика восстановления остроты зрения пациента по сравнению с первыми сутками после операции (рис. 3г).

Результаты исследования клеточного состава фракций БоТП

Для 30 из 60 пациентов 1-й группы был проведен гематологический анализ БоТП, получены следующие результаты (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Механизмы лечебного воздействия БоТП

Тампонирующий и регенерирующий эффект БоТП обусловлен ее составляющими: тромболейкоцитарной массой и компонентами плазмы (фибриноген, факторы свертывания и другие молекулы). При контакте с МР происходит моментальное свертывание плазмы с формированием рыхлого тромбоцитарного агрегата без участия нитей фибрина, агрегат механически закупоривает макулярный разрыв. При этом фиксация тромбоагрегата к раневой поверхности обеспечивается специфическими рецепторными связями между тромбоцитами и коллагеном окружающих тканей. Тромбоциты, соприкасаясь с тканевыми элементами в МР (базальная мембрана, глиальные отростки

Таблица 2. Клеточный состав фракций БоТП, М ± m**Table 2.** Cellular composition of PRP fractions, M ± m

Фракции БоТП / PRP fractions	Тромбоциты, 10 ³ /мкл / Platelets, 10 ³ /mcl	Большие тромбоциты / Large platelets (P-LCR), %	Лейкоциты, 10 ³ /мкл / Leukocyte, 10 ³ /mcl
L-PRP (рис. 16) / L-PRP (fig. 16)	4356,35 ± 432,58	33,11 ± 1,06	67,28 ± 15,12
P-PRP (рис. 1а) после центрифугирования / P-PRP (fig. 16) after centrifugation	3317,85 ± 768,74	19,38 ± 2,72	0,11 ± 0,05
P-PRP (рис. 2б) после взбалтывания / P-PRP (fig. 2б) after shaking	2669,17 ± 571,34	24,01 ± 2,99	4,72 ± 1,89
P-PRP независимо от способа получения / P-PRP regardless of the method of receipt	3006,48 ± 479,4	21,60 ± 2,03	2,32 ± 1,0

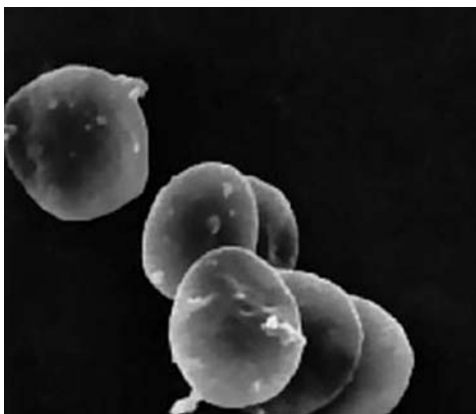
клеток Мюллера, коллагеновые волокна, протеогликаны, гиалуроновая кислота), стремятся к адгезии и агрегации. Эти процессы активируют тромбоциты, которые из дискоцитов превращаются в отростчатые сфероциты. Множественные отростки обеспечивают быстрый контакт отдельных тромбоцитов между собой и с раневой поверхностью (рис. 4).

Тромбоциты адгезируются непосредственно к коллагеновым волокнам посредством специфических гликопротеиновых рецепторов (GpVI, GpIV и GpIa/IIa) либо посредником выступает фактор фон Виллебранда, находящийся в плазме БоТП и в гранулах тромбоцитов. Фактор фон Виллебранда обладает тремя активными центрами, два из которых соединяются с рецепторами тромбоцитов (GpIb), а один — с коллагеном. Одновременно на тромбоцитах экспрессируются рецепторы к фибриногену (GpIIb/IIIa). Растворенные в БоТП мономеры фибриногена вступают в двухсторонние связи с рецепторами на поверхности тромбоцитов, создавая мостики, связывающие их, и одновременно образуют, последовательно соединяясь между собой, растворимые димеры и олигомеры, из которых в итоге формируется полимерная нерастворимая структура — фибрин [19]. В результате образуется сетчатая структура фибрино-тромбоцитарного сгустка (окклюзионного тромба).

Хронологическую связь этапов гемокоагуляции следует увязывать с этапами хирургической техники для получения более стабильного результата закрытия МР (рис. 5).

После внесения в зону разрыва БоТП моментально (за 10 секунд) сворачивается. Хирург наблюдает желеобразный агрегат, состоящий из тромбоцитов, адгезированных в зоне МР и скрепленных между собой мостиками мономеров фибрина, в этой желеобразной массе также присутствуют лейкоциты. Агрегат в течение минуты сжимается, выделяя на своей поверхности беловатую жидкость, состоящую из плазмы и лейкоцитов, которые и придают ей белесоватый цвет. Сжатие обеспечивают сократительные белки (актин, миозин IIa) в цитоплазме тромбоцитов. При нанесении через 1 минуту на образовавшийся тромбоцитарный агрегат жидкого ПФОС последний дополнительно фиксирует и локализует агрегат в МР, защищает от вымывания из него биоактивных молекул постепенно дегранулирующихся тромбоцитов в процессе замены воздуха на ирригационный раствор. Под слоем ПФОС в желеобразной массе агрегата после соприкосновения с компонентами поврежденных клеток МР (тканевым фактором свертывания) каскадом активируются белки — плазменные факторы свертывания, которые фиксируются на поверхности активированных тромбоцитов. Таким образом, на фосфолипидной поверхности мембраны тромбоцитов формируется протромбиназный комплекс. Этот процесс достаточно длительный и происходит в течение пяти минут в сравнении с агрегацией тромбоцитов, которая реализуется за секунды. В итоге протромбиназа ферментативно активирует тромбин, который, в свою очередь, ферментативно превращает растворимый фибриноген

а



б

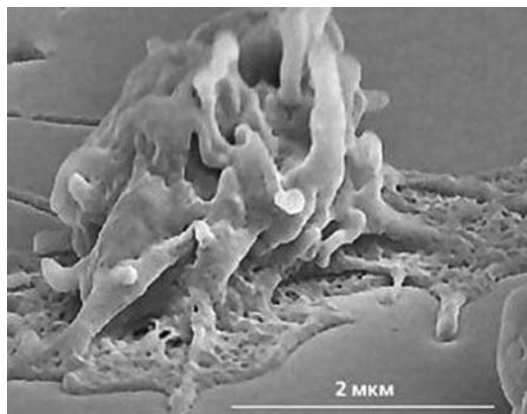


Рис. 4. Трансформация тромбоцитов при их активации: а — дискоидные тромбоциты «покоя» в кровотоке [17]; б — отростчатый, активированный, дегранулированный тромбоцит (адгезия на поверхности) [18]

Fig. 4. Transformation of platelets during their activation: а — discoid platelets of "rest" in the bloodstream [17]; б — process, activated, granular platelets (adhesion on the surface) [18]



Рис. 5. Стадии гемостаза БоТП в МР в хронологии оперативного вмешательства на МР и послеоперационного периода

Fig. 5. Stages of PRP hemostasis in MH in the chronology of surgical intervention on MH and postoperative period

в нерастворимый полимер — фибрин. Нити фибрина в совокупности с тромбоцитарным агрегатом образуют полноценный прочный тромб, который хирург наблюдает в МР к концу операции. Этот тромб отличается по структуре от первоначального сгустка (агрегата) тромбоцитов, для его образования необходимо время, которое совпадает со временем экспозиции после закапывания БоТП в МР, и для его формирования важным является предварительное подсушивание операционного поля от внутриглазной жидкости, которая может размыть или разбавить плазму, уменьшить концентрацию плазменных факторов в зоне МР.

Адгезия и агрегация стимулируют тромбоциты к дегрануляции, секреции массы биоактивных молекул в окружающий межклеточный матрикс. Тромбоциты секретируют большое количество прежде всего АДФ и тромбоксана A₂, а также катехоламины, серотонин, арахидоновую кислоту, тромбин, которые активируют окружающие неактивные тромбоциты, вовлекая их в процесс формирования сгустка.

Таким образом, применяя БоТП, мы получаем механическую закупорку МР фибрино-клеточным тромбом, далее с тромбом происходит важный процесс его уплотнения и тракция краев МР, к которым тромбоциты тромба фиксированы. При этом 80 % силы сжатия сгустка обеспечивают тромбоциты, в цитоплазме которых сокращаются белки, актин и миозин, то есть те же, что обеспечивают сокращение скелетных мышц; 20 % сокращения сгустка обеспечивает пространственная компактизация структуры фибрина под действием фибринстабилизирующего фактора (XIII плазменный фактор свертывания крови), который продуцируют тромбоциты. Этот фактор стимулирует формирование все большего количества поперечных связей между волокнами фибрина [20]. Сила тракции, которую развивает единственный тромбоцит, составляет

около 29 н/Н [21]. Далее в послеоперационном периоде происходит постепенная ретракция сгустка и стягивание макулярного разрыва на протяжении около 60 мин, из которых в течение первых 20 минут сгусток подвергается контракции на 50 и более процентов. Степень и скорость контракции сгустка пропорционально зависят от концентрации тромбоцитов, степени их активации и от концентрации фибриногена в плазме. Чем больше во фракции тромбоцитов активированных форм (P-LCR), тем меньше потенциал контракции сгустка вследствие энергетического истощения и вторичной дисфункции таких тромбоцитов [20, 21].

Одновременно с формированием сгустка активируется система его ферментативного лизиса. В течение 3–4 суток происходит постепенное ферментативное растворение фибринового сгустка за счет активации ферментов системы фибринолиза — плазминовой системы, которая состоит из плазминогена, его активаторов и ингибиторов. Плазминоген синтезируется печенью и присутствует в экстравазальном пространстве многих тканей, его много в стекловидном теле. В тканях глаза преимущественно представлен один из активаторов плазминогена — активатор урокиназного типа (u-PA). В норме активатор плазминогена урокиназного типа достаточно широко распространен в тканях заднего сегмента глаза, стекловидном теле, склере, в зрительном нерве, фибробластах сосудистой оболочки, сосудах, внутренних слоях нейроретинии и пигментном эпителии сетчатки [22]. Активатор превращает плазминоген в активную форму — плазмин, который растворяет фибрин. Во время постепенного лизиса сгусток плотно фиксирован в ране за счет рецепторных связей тромбоцитов с краями макулярного разрыва.

Экстравазация — присутствие компонентов крови в тканях вызывает воспалительную реакцию,

которая в первую очередь реализуется через привлечение из окружающих тканей нейтрофилов. Нейтрофилы в сформированном тромбе из БоТП и мигрирующие из тканей выделяют литические ферменты, которые растворяют фибрин сгустка. Через два дня к ним присоединяются мигрирующие в область тромба макрофаги, которые фагоцитируют обломки фибрина и клеточный детрит. Если в течение двух недель растворимые остатки тромба не будут удалены путем диффузии в сосуды сетчатки, а остатки детрита — системой мононуклеарных фагоцитов, то в место образования тромба начинают устремляться клетки грануляционной ткани, которые удаляют остатки тромба и могут способствовать формированию рубцовой ткани [23]. Но насколько значимое влияние могут оказать лейкоциты на рубцевание сетчатки, по данным офтальмологической литературы, не исследовано.

При динамическом наблюдении пациентов в рамках нашего исследования по результатам снимков ОКТ у всех пациентов максимально в срок до семи дней, в среднем в течение 3–4 дней, происходило полное растворение фибрино-клеточного тромба без признаков присутствия элементов грануляционной ткани. В итоге мы наблюдали у пациентов полное анатомическое восстановление фoveального профиля с положительной функциональной динамикой (улучшение остроты зрения уже в раннем послеоперационном периоде на первые сутки).

После формирования тромба лечебный эффект БоТП заключается в активации и поддержании процессов регенерации тканевой структуры сетчатки за счет выделения в окружающий межклеточный матрикс тромбоцитами и в меньшей степени лейкоцитами различных биоактивных молекул, в том числе ростовых факторов, различных ферментов, коагуляционных факторов. Выделение биоактивных веществ происходит постепенно в течение нескольких дней в процессе активации и постепенной дегрануляции тромбоцитов [24, 25].

Тромбоциты участвуют в регенерации тканей за счет факторов роста (VEGF, PDGF, FGF, EGF, IGF, TGF, FGF, Ang) и других активных молекул (хемокинов, арахидоновой кислоты, фибриногена, серотонина, адениловых нуклеотидов и др.) [26, 27]. Влияние факторов роста на поведение клеток и последовательность регенерации тканей широко изучено [28, 29]. Таким образом, за счет широкого спектра факторов роста БоТП стимулирует образование коллагена, ускоряет регенерацию тканей, индуцирует рост сосудов, эпителиальных и мезенхимальных клеток, обладает противовоспалительным потенциалом [30]. В основе этих эффектов лежит синергичное взаимодействие с местными клетками сетчатки, определяющее специфические реакции пролиферации, клеточной миграции и синтез экстрацеллюлярного матрикса [31].

Фактор роста тромбоцитов (PDGF — platelet dimeric growth factor) стимулирует пролиферацию, секрецию и миграцию мезенхимальных, глиальных клеток, фибробластов, является кофактором других ростовых

факторов, в частности сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF — vascular endothelial growth factor) [32]. PDGF регулирует синтез коллагена и секрецию не-обходимой для этого коллагеназы; стимулирует хемотаксис макрофагов и нейтрофилов в области МР [33]. Таким образом, БоТП способна стимулировать пролиферативную, секреторную и миграционную активность клеток различных слоев сетчатки и тем самым способствовать консолидации МР.

Лейкоциты, взаимодействуя с тромбоцитами, участвуют в репарации тканей, которая начинается с воспалительного процесса, развитие которого регулируется высвобождением провоспалительных и противовоспалительных биомолекул (хемокинов, цитокинов) тромбоцитами и лейкоцитами. Тромбоциты играют основную роль в активации иммунокомпетентных лейкоцитов, продуцируя серотонин, который усиливает хемотаксис и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [34]. Взаимодействуя с иммунными клетками, серотонин способствует продукции ими гамма-интерферона (IFN- γ — interferon- γ), иммуномодулятора всего комплекса иммунных реакций в ответ на повреждение тканей [35]. Тромбоциты являются источником ферментов и субстратов, дополняющих возможности нейтрофилов при производстве противовоспалительных липидных медиаторов, позволяющих перейти от стадии острого воспаления к процессам восстановления ткани сетчатки [36].

В зависимости от тканевого окружения нейтрофилы БоТП могут по-разному проявлять свой эффекторный потенциал, проявляющийся в фагоцитозе, высвобождении содержимого гранул, продукции активных форм кислорода и образовании внеклеточных ловушек. В условиях МР (стерильная травма) главная роль нейтрофилов заключается в рекрутировании моноцитов из окружающих тканей и регулировании иммунного процесса в МР, направленного от фазы острого воспаления к регенерации тканей [37]. Моноциты из БоТП и окружающих тканей при участии сигнальных молекул нейтрофилов превращаются в макрофаги, которые обеспечивают фагоцитоз, в том числе нейтрофилов после их апоптоза, ослабляют воспалительную реакцию и стимулируют восстановление тканей за счет продукции интерлейкина-10 (IL-10), гамма интерферона (IFN- γ), оксида азота, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора роста фибробластов (FGF — fibroblast growth factor). Макрофаги продуцируют компоненты внеклеточного матрикса. Лимфоциты, продуцируя инсулиноподобный фактор роста (IGF-I — insulin-like growth factor-I), поддерживают ремоделирование тканей [27]. Тромбоциты не только иницируют, но и поддерживают и направляют иммунный ответ. Они способны презентировать антиген в контексте молекул HС I класса и активировать наивные CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты. Тромбоциты при дегрануляции выделяют АДФ, который распознается рецептором P2Y₁₂ADP на дендритных клетках (разновидность моноцитов), усиливая

у последних эндоцитоз. Дендритные клетки инициируют Т-клеточные иммунные реакции и связывают механизмы врожденного и приобретенного иммунного ответа [38]. В то же время лейкоциты, выделяя в окружающий матрикс протеолитические, лизосомальные ферменты в большой концентрации, могут оказать отрицательное воздействие на нейроэпителий сетчатки.

Какую часть БоТП рациональнее использовать для воздействия на сетчатку?

Для получения аутологичной БоТП в работе использовались специализированные пробирки Ycellbio-Kit (Южная Корея). В результате центрифугирования можно получить следующие фракции БоТП: ейкотромбоцитарный слой, фракцию бедной тромбоцитами плазмы, в ряде случаев возможно получение слоя чистой богатой тромбоцитами плазмы (рис. 1). Если после стандартного центрифугирования фракция чистой богатой тромбоцитами плазмы не выделяется, ее можно получить путем легкого взбалтывания верхней части ЛТС инъекционной иглой от шприца.

Обозначенные слои БоТП отличаются по клеточному составу, но содержат одинаковое количество фибриногена и плазменных коагуляционных факторов. В результате проведенного исследования 30 проб БоТП на предмет их клеточного состава (табл. 2) было выявлено, что в ЛТС (L-PRP) концентрация тромбоцитов составляет $(4356,35 \pm 432,58) \times 10^3/\text{мкл.}$, лейкоцитов — $(67,28 \pm 15,12) \times 10^3/\text{мкл.}$, а в Р-PRP, независимо от способа ее получения, $(3006,48 \pm 479,40) \times 10^3/\text{мкл}$ и $(2,32 \pm 1,00 \pm 1,30) \times 10^3/\text{мкл}$ соответственно. Таким образом, Р-PRP содержит достаточное для терапевтического эффекта количество тромбоцитов и минимальное количество лейкоцитов в сравнении с фракцией L-PRP. Исходя из этого, по нашему мнению, фракция Р-PRP более приемлема для хирургии МР. Выбор этой фракции БоТП позволяет исключить избыточное воздействие лизосомальных ферментов лейкоцитов на нейроэпителий сетчатки.

Получение Р-PRP представляет ряд сложностей в рутинной практике, так как нет стандартной процедуры ее получения после центрифугирования в пробирках Ycellbio-Kit. Осаждение компонентов крови происходит по-разному у каждого пациента в зависимости от количества различных клеточных элементов и от состава плазмы в отношении белков, жиров и ряда других веществ. Поэтому для наших пациентов мы подбираем индивидуальный дробный по времени режим центрифугирования, целью которого является остановить центрифугирование на этапе неполного осаждения фракции тромбоцитов (рис. 1а). С этой целью первое центрифугирование мы проводим с центробежной силой 2132 g (3400 оборотов/мин) 4 минуты, далее визуально оцениваем, на какой уровень опустилась эритромаасса, и принимаем решение о втором центрифугировании с центробежной силой 2132 g (3400 оборотов/мин) в течение от 1 до 4 минут, чтобы получить картину неполного осаждения фракции

тромбоцитов, приближенной к состоянию, представленному на рисунке 1а. Далее при недостаточно компактном выделении слоя ЛТС и слоя Р-PRP над ним выполняется следующее центрифугирование, при котором для более деликатного осаждения тромбомассы центробежная сила составляет 738 g (2000 оборотов/мин) в течение от 1 до 4 минут. Целью таких параметров является получение компактной фракции Р-PRP — в пределах узкой части контейнера (рис. 1а).

Если не удастся после очередного центрифугирования выделить рыхлый слой тромбомассы над более плотным слоем лейкоцитов, как на рисунке 1а, и формируется плотный ЛТС (рис. 1б), тогда применяется техника взбалтывания верхнего слоя ЛТС: инъекционная игла сначала погружается в пробирку в ЛТС на глубину около 2 мм (иногда меньше), и далее производятся круговые движения до вмучивания верхней части ЛТС. Клеточный состав двух типов Р-PRP, полученных центрифугированием и взмучиванием, представлен в таблице 2. Оба вида Р-PRP статистически не отличались по содержанию тромбоцитов ($p = 0,38$), но Р-PRP, полученная методом взбалтывания, содержала значительно большее количество лейкоцитов $((4,72 \pm 1,89) \times 10^3/\text{мкл}$ против $(0,11 \pm 0,05) \times 10^3/\text{мкл}$; $p = 0,023$). В любом случае, концентрация лейкоцитов в Р-PRP была значительно ниже в сравнении с L-PRP $((67,28 \pm 15,12) \times 10^3/\text{мкл.})$.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что метод получения Р-PRP техникой взбалтывания может быть включен в хирургическую практику макулярного разрыва. Он прост в техническом исполнении, не требует длительной тренировки и дает возможность с большей вероятностью получить Р-PRP приемлемого клеточного состава у подавляющего большинства пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патология макулярной области сетчатки устойчиво занимает ведущие позиции в структуре слабовидения взрослого населения развитых стран. Одним из таких нарушений, приводящих к ухудшению центральной остроты зрения, является макулярный разрыв (МР) [39]. «Золотым стандартом» хирургии МР до настоящего времени остается применение послеоперационной воздушной или газовой тампонады. Развитие и совершенствование микроинвазивных техник способствует разработке новых методов его лечения [4, 40], одним из которых является применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (БоТП). Механизм действия БоТП заключается в образовании фибрино-клеточного тромба, обладающего контрактильными свойствами и способствующего клеточной инфильтрации в зону разрыва различных клеток, играющих важную роль в репарации тканей. Анализ клеточного состава БоТП способствовал разработке новых методов хирургического лечения МР, в том числе исключающих использование послеоперационной тампонады витреальной полости и позволяющих

значительно ускорить период послеоперационной реабилитации, снизить риск послеоперационных осложнений [41–44].

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что для хирургии МР рационально использовать плазму из слоя чистой богатой тромбоцитами (P-PRP), которая содержит достаточное для положительного терапевтического эффекта количество тромбоцитов

и минимальное количество лейкоцитов, способных выполнять функции иммунной защиты и репарации сетчатки и окружающих тканей.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Демченко Надежда Сергеевна — определение концепции и дизайна работы, написание текста, научное редактирование текста;
Казайкин Виктор Николаевич — научное редактирование текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;
Клейменов Андрей Юрьевич — написание, научное редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global data on visual impairments 2010. Available by: <http://www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf>. (date of application 16.09.2022).
- Liu L, Enkh-Amgalan I, Wang NK, Chuang LH, Chen YP, Hwang YS, Chang CJ, Chen KJ, Wu WC, Chen TL, Lai CC. RESULTS OF MACULAR HOLE SURGERY: Evaluation Based on the International Vitreomacular Traction Study Classification. *Retina*. 2018 May;38(5):900–906. doi: 10.1097/IAE.0000000000001647.
- Steel DH, Donachie PHJ, Aylward GW, Laidlaw DA, Williamson TH, Yorston D; BEAVERS Macular hole outcome group. Factors affecting anatomical and visual outcome after macular hole surgery: findings from a large prospective UK cohort. *Eye (Lond)*. 2021 Jan;35(1):316–325. doi: 10.1038/s41433-020-0844-x.
- Rizzo S, Tartaro R, Barca F, Caporossi T, Bacherini D, Giansanti F. Internal limiting membrane peeling versus inverted flap technique for treatment of full-thickness macular holes: a comparative study in a large series of patients. *Retina*. 2018 Sep;38 Suppl 1:S73–S78. doi: 10.1097/IAE.0000000000001985.
- Charles S, Randolph JC, Neekhra A, Salisbury CD, Littlejohn N, Calzada JI. Arcuate retinotomy for the repair of large macular holes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013 Jan-Feb;44(1):69–72. doi: 10.3928/23258160-20121221-15.
- Meyer CH, Szurman P, Haritoglou C, Maier M, Wolf A, Lytvynchuk L, Priglinger S, Hillenkamp J, Wachtlin J, Becker M, Mennel S, Koss MJ. Application of subretinal fluid to close refractory full thickness macular holes: treatment strategies and primary outcome: APOSTEL study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Oct;58(10):2151–2161. doi: 10.1007/s00417-020-04735-3.
- Frisina R, Tozzi L, Sabella P, Cacciatori M, Midena E. Surgically Induced Macular Detachment for Treatment of Refractory Full-Thickness Macular Hole: Anatomical and Functional Results. *Ophthalmologica*. 2019;242(2):98–105. doi: 10.1159/000500573.
- Rezende FA, Ferreira BG, Rampakakis E, Steel DH, Koss MJ, Nawrocka ZA, Bacherini D, Rodrigues EB, Meyer CH, Caporossi T, Mahmoud TH, Rizzo S, Johnson MW, Duker JS. Surgical classification for large macular hole: based on different surgical techniques results: the CLOSE study group. *Int J Retina Vitreous*. 2023 Jan 30;9(1):4. doi: 10.1186/s40942-022-00439-4.
- Миронов А.В., Магарян Т.О., Кутин И.М., Стальная А.С. Отдаленные результаты хирургического лечения сквозных макулярных разрывов без томпадан-ды витреальной полости. *Офтальмология*. 2023;1(15):60–62.
- Mironov AV, Margaryan TO, Kotin IM, Stalnaya AS. Long-term results of surgical treatment of end-to-end macular ruptures without tompanada of the vitreal cavity. *Reflection*. 2023;1(15):60–62 (In Russ.). doi: 10.25276/2686-6986-2023-160-62.
- Filardo G, Di Matteo B, Kon E, Merli G, Marcacci M. Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018 Jul;26(7):1984–1999. doi: 10.1007/s00167-016-4261-4.
- Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, Goodrich JA, Dragoo JL, McCarty EC. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med*. 2021 Jan;49(1):249–260. doi: 10.1177/0363546520909397.
- Xuan Z, Yu W, Dou Y, Wang T. Efficacy of Platelet-rich Plasma for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2020 Nov;81(6):529–534. doi: 10.1055/s-0040-1709170.
- Лощкарева А.О., Майчук Д.Ю. Применение богатой тромбоцитами плазмы у пациентов с хроническими эрозиями роговицы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;4:131–132.
- Loshkareva AO, Maychuk DYU. The use of platelet-rich plasma in patients with chronic corneal erosions. *Modern technologies in ophthalmology*. 2016;4:131–132 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2020-2-20-25.
- Арбеньева Н.С., Братко В.И., Братко Г.В., Трунов А.Н., Повешенко О.В., Черных В.В. Результаты применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в составе комплексной схемы лечения увеита, ассоциированного с системными заболеваниями, сопровождающегося макулярным отеком. *Офтальмохирургия*. 2020;2:20–25.
- Arbenyeva NS, Bratko VI, Bratko GV, Trunov AN, Poveshchenko OV, Chernykh VV. Results of using autologous plasma enriched with platelets as part of a complex treatment regimen for uveitis associated with systemic diseases accompanied by macular edema. *Ophthalmosurgery*. 2020;2:20–25 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2020-2-20-25.
- Станисhevskaya O.M., Братко В.И., Повешенко О.В., Трунов А.Н., Черных В.В. Первые результаты комплексного лечения центральной серозной хориоретинопатии с использованием субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия длиной волны 577 нм и инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019;15(2):539–543.
- Stanishevskaya OM, Bratko VI, Poveshchenko OV, Trunov AN, Chernykh VV. The first results of complex treatment of central serous chorioretinopathy using sub-threshold micro-pulse laser exposure with a wavelength of 577 nm and injections of platelet autoplasm. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2019;15(2):539–543 (In Russ.).
- Alío JL, Rodríguez AE, Ferreira-Oliveira R, Wróbel-Dudzińska D, Abdelghany AA. Treatment of Dry Eye Disease with Autologous Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Interventional, Non-Randomized Study. *Ophthalmol Ther*. 2017 Dec;6(2):285–293. doi: 10.1007/s40123-017-0100-z.
- Ohlmann P, Eckly A, Freund M, Cazenave JP, Offermanns S, Gachet C. ADP induced partial platelet aggregation without shape change and potentiates collagen-induced aggregation in the absence of Galphax. *Blood*. 2000 Sep 15;96(6):2134–2139.
- Fatissou J, Mansouri S, Yacoub D, Merhi Y, Tabrizian M. Determination of surface-induced platelet activation by applying time-dependency dissipation factor versus frequency using quartz crystal microbalance with dissipation. *J R Soc Interface*. 2011 Jul 6;8(60):988–997. doi: 10.1098/rsif.2010.0617.
- Марковчин А.А. Физиологические особенности тромбоцитов. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;6:1437.
- Markovchin AA. Physiological features of platelets. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;6:1437 (In Russ.).
- Литвинов Р.И., Пешкова А.Д. Контракция (ретракция) сгустков крови и тромбов: патогенетическое и клиническое значение. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(7):662–671.
- Litvinov RI, Peshkova AD. Contraction (retraction) of a blood clot and blood clots: pathogenetic and clinical significance. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(7):662–671 (In Russ.). doi: 10.18786/2072-05-05-2018-46-7-66-662-671.
- Пешкова А.Д., Сайхунов М.В., Демин Т.В., Ложкин А.П., Паносюк М.В., Литвинов Р.И., Хасанов Д.Р. Контракция (ретракция) сгустков крови у больных с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2016;116 (3-2):9–17.
- Peshkova AD, Saikhunov MV, Demin TV, Lozhkin AP, Panosyuk MV, Litvinov RI, Hasanov DR. Contraction (retraction) of blood clots in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry moniker Korsakov S.S. Special issues*. 2016;116(3-2):9–17 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2016116329-17.
- Маркова Е.Ю., Дубровина К.А., Берева Б.Ш., Валиевская М.Е., Аминуллы Л.В., Пронько Н.А., Венедиктова Л.В. Современные тенденции в лечении воспалительных заболеваний глазной поверхности у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(17):12–15.
- Markova EYu, Dubrovina KA, Begeeva BSh, Valyavskaya ME, Aminulla LV, Pronko NA, Venediktova LV. Modern trends in the treatment of inflammatory diseases of the ocular surface in children. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(17):12–15 (In Russ.). doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-17-12-15.
- Tiu RY. Resolving Vitreous Hemorrhage in the Setting of Diabetic Retinopathy. *Mathews J Case Rep*. 2019;4(1):43. doi: 10.30654/MJCR.10043.
- Мининкова А.И. Структура и функции тромбоцитов. Исследование тромбоцитов методом проточной цитофлуориметрии (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010;11:21–26.
- Mininkova AI. [Platelet structure and functions (a review of literature). Part 1. *Klin Lab Diagn*. 2010 Nov;11:21–26 (In Russ.).
- Yakimenko AO, Verholomova FY, Kotova YN, Ataulakhov FI, Pantelev MA. Identification of different proaggregatory abilities of activated platelet subpopulations. *Biophys J*. 2012 May 16;102(10):2261–2269. doi: 10.1016/j.bpj.2012.04.004.
- Медведев В.Л., Коган М.И., Михайлов И.В., Лепетунев С.Н. Аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами: что это и для чего? *Вестник урологии*. 2020;8(2):67–77.
- Medvedev VL, Kogan MI, Mikhailov IV, Lepetunov SN. Autologous plasma enriched with platelets: what is it and for what? *Bulletin of Urology*. 2020;8(2):67–77. doi: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-67-77.
- Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 21;21(20):7794. doi: 10.3390/ijms21207794.
- International Cellular Medicine Society. Guidelines for the use of platelet rich plasma (adopted 2011). Available by: <http://www.cellmedicinesociety.org/icms-guidelines> (date of application 16.09.2022).
- Woodell-May JE, Ridderman DN, Swift MJ, Higgins J. Producing accurate platelet counts for platelet rich plasma: validation of a hematology analyzer and preparation techniques for counting. *J Craniofac Surg*. 2005 Sep;16(5):749–756; discussion 757–759. doi: 10.1097/01.scs.00000180007.30115.fa.

30. Tavukcu HH, Aytaç Ö, Atug F, Alev B, Çevik Ö, Bülbül N, Yarat A, Çetinel Ş, Şener G, Kulaksızoglu H. Protective effect of platelet-rich plasma on urethral injury model of male rats. *Neurourol Uroldyn*. 2018 Apr;37(4):1286–1293. doi: 10.1002/nau.23460.
31. Weiser L, Bhargava M, Attia E, Torzilli PA. Effect of serum and platelet-derived growth factor on chondrocytes grown in collagen gels. *Tissue Eng*. 1999 Dec;5(6):533–544. doi: 10.1089/ten.1999.5.533.
32. Wang Z, Ahmad A, Li Y, Kong D, Asfar SA, Banerjee S, Sarkar FH. Selective expression of PDGF A and its receptor during early mouse embryogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2010;180(6):122–130.
33. White JG, Rao GH, Gerrard JM. Effects of the ionophore A23187 on blood platelets I. Influence on aggregation and secretion. *Am J Pathol*. 1974 Nov;77(2):135–149.
34. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*. 2009 Jul;23(4):177–189. doi: 10.1016/j.blre.2009.04.001. Epub 2009 May 17.
35. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть I. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):785–796.
Serebryanaya NB, Shanin SN, Fomicheva EE, Yakutseni PP. Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. The main characteristics of platelets as inflammatory cells. *Medical immunology*. 2018;20(6):785–796 (In Russ.).
36. Weyrich AS, Schwartz H, Kraiss LW, Zimmerman GA. Protein synthesis by platelets: historical and new perspectives. *J Thromb Haemost*. 2009 Feb;7(2):241–246. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03211.x.
37. Долгушин И.И., Мещенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы. *Инфекция и иммунитет*. 2019;9(1):9–38.
Dolgushin II, Metsentseva EA, Savochkina AYU, Kuznetsova EK. Neutrophil as a «multifunctional device» of the immune system // *Infection and immunity*. 2019;9(1):9–38 (In Russ.). doi: 10.4049/jimmunol.1901121.
38. Iberg CA, Hawiger D. Natural and Induced Tolerogenic Dendritic Cells. *J Immunol*. 2020 Feb 15;204(4):733–744. doi: 10.4049/jimmunol.1901121.
39. Шамратов Р.З., Рамазанова Л.Ш., Напылова О.А. Дифференцированный подход к тактике хирургического лечения идиопатических макулярных разрывов. *THE EYE ГЛАЗ*. 2021;23(4):12–16.
Shamratov RZ, Ramazanova LS, Napylova OA. Differentiated Approach to Strategies of Surgical Treatment of Idiopathic Macular Holes. *THE EYE GLAZ*. 2021;23(4):12–16 (In Russ.). doi: 10.33791/2222-4-12-16.
40. Michalewska Z, Michalewski J, Dulciewska-Cichecka K, Adelman RA, Nawrocki J. Temporal inverted internal limiting membrane flap technique versus classic inverted internal limiting membrane flap technique: A Comparative Study. *Retina*. 2015 Sep;35(9):1844–1850. doi: 10.1097/IAE.0000000000000555.
41. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Крупина Е.А., Письменская В.А., Какунина С.А., Норманн К.С., Петерсен Е.В. Хирургическое лечение первичного макулярного разрыва с применением богатой тромбоцитами плазмы крови. *Офтальмохирургия*. 2017;3:27–30.
Shkvorchenko DO, Zakharov VD, Krupina EA, Pismenskaya VA, Kakunina SA, Norman KS, Petersen EV. Surgical treatment of primary macular hole using platelet-rich plasma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017;3:27–30 (In Russ.).
42. Chakrabarti M, Benjamin P, Chakrabarti K, Chakrabarti A. Closing macular holes with «macular plug» without gas tamponade and postoperative posturing. *Retina*. 2017 Mar;37(3):451–459. doi: 10.1097/IAE.0000000000001206.
43. Zhu D, Ma B, Zhang J, Huang R, Liu Y, Jing X, Zhou J. Autologous blood clot covering instead of gas tamponade for macular holes. *Retina*. 2020 Sep;40(9):1751–1756. doi: 10.1097/IAE.0000000000002651.
44. Клейменов А.Ю., Казайкин В.Н., Липина М.А. Сравнительный анализ эффективности хирургического лечения сквозных макулярных разрывов с применением и без применения послеоперационной газовой тампонады витреальной полости. *Офтальмохирургия*. 2022;2:6–14.
Kleimenov AYU, Kazaykin VN, Lipina MA. Comparative analysis of the effectiveness of surgical treatment of end-to-end macular ruptures with and without the use of postoperative gas tamponade of the vitreal cavity. *Ophthalmosurgery*. 2022;2:6–14 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2022-2-6-14.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
Казайкин Виктор Николаевич
доктор медицинских наук, врач-офтальмохирург, ведущий научный сотрудник
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
Демченко Надежда Сергеевна
кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики и лабораторной генетики
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5196-2168>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
Клейменов Андрей Юрьевич
врач-офтальмохирург
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1848-1207>

ABOUT THE AUTHORS

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Kazaykin Viktor N.
MD, ophthalmic surgeon, leading researcher
Akademichan Bardin, 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Demchenko Nadezhda S.
PhD, doctor of Clinical laboratory diagnostics and laboratory genetics
Akademichan Bardin, 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5196-2168>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Kleimenov Andrey Yu.
ophthalmic surgeon
Akademichan Bardin, 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1848-1207>

Стратегия хирургического лечения при синдроме пигментной дисперсии и миопии



С.Н. Сахнов



О.А. Клокова



П.А. Карагодина



Т.И. Арланова



А.А. Леонова

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):675–682

Цель: провести проспективное исследование результатов хирургического лечения пациентов с синдромом пигментной дисперсии и сложным миопическим астигматизмом. **Пациенты и методы.** В результате комплексного обследования 10 453 взрослых первичных пациентов со сложным миопическим астигматизмом диагноз «синдром пигментной дисперсии» был поставлен 99 пациентам (0,94 %). Исследуемую группу составили 22 человека, 9 мужчин и 13 женщин, средний возраст $29,4 \pm 9,8$ года. В случае иридозонулярного контакта по данным ультразвуковой биомикроскопии на первом этапе проводили лазерную базальную иридэктомию. В случае нормальных показателей внутриглазного давления в течение 6 месяцев после лазерной базальной иридэктомии пациентам исследуемой группы выполняли лазерную коррекцию миопии. **Результаты.** При биомикроскопии на 34 глазах (77,2 %) было отмечено веретено Крукенберга, на радужке и хрусталике экзогенный пигмент определялся на 20 глазах (45,4 %), секторальная иллюминесценция радужки — на 5 (11,4 %). После лазерной базальной иридэктомии на 24 глазах (54,5 %) во всех исследуемых меридианах была отмечена тенденция к углублению задней камеры, хотя увеличение было статистически значимо только на 12 часах ($P < 0,05$). Достигнутое уменьшение угла передней камеры было статистически достоверно ($P < 0,05$) в меридианах 3, 9 и 12 часов и составило от 3,56 до 8,53 градуса. Лазерная коррекция сложного миопического астигматизма была проведена 11 пациентам (22 глаза) по технологии ReLEx® SMILE и 10 пациентам (20 глаз) по технологии ФемтоЛАЗИК. В конце периода наблюдения после коррекции рефракция в пределах $\pm 0,5$ дптр от запланированной была достигнута в 88,1 % случаев (37 глаз), $\pm 1,0$ дптр — в 100 % случаев. Коэффициент эффективности составил 88,46 %, коэффициент безопасности — 92,8 %. Послеоперационные значения роговично-компенсированного ВГД были сопоставимы с дооперационными показателями ($P > 0,05$). **Выводы.** Проведенный анализ результатов оперативного лечения пациентов с синдромом пигментной дисперсии и миопией показал отсутствие отрицательной динамики, а также высокую эффективность, безопасность и стабильность достигнутых после лазерной коррекции результатов. Данная стратегия ведения пациентов с сочетанной патологией патогенетически обоснована, безопасна, способствует сохранению зрительных функций пациентов и улучшает их качество жизни.

Ключевые слова: синдром пигментной дисперсии, миопия, лазерная базальная иридэктомию, ReLEx® SMILE, ФемтоЛАЗИК

Для цитирования: Сахнов С.Н., Клокова О.А., Карагодина П.А., Арланова Т.И., Леонова А.А. Стратегия хирургического лечения при синдроме пигментной дисперсии и миопии. *Офтальмология*. 2023;20(4):675–682. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-675-682>

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

Конфликт интересов отсутствует



Strategy of Surgical Treatment of Patients with Pigment Dispersion Syndrome and Myopia

S.N. Sakhnov, O.A. Klokova, P.A. Karagodina, T.I. Arlanova, A.A. Leonova
Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Krasnykh Partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):675–682

Purpose: to conduct a prospective study of the results of surgical treatment of patients with pigment dispersion syndrome and complex myopic astigmatism. **Materials and methods.** As a result of a comprehensive examination of 10453 adult primary patients with complex myopic astigmatism, the diagnosis of pigment dispersion syndrome was made in 99 patients (0.94 %). The study group consisted of 22 people, 9 men and 13 women, with an average age of 29.4 ± 9.8 . In the case of iridosonular contact, according to ultrasound biomicroscopy, laser basal iridectomy was performed at the first stage. In the case of normal intraocular pressure indicators, laser correction of myopia was made in patients of the study group within 6 months after laser basal iridectomy. **Results.** During biomicroscopy, a Hrukenberg spindle was observed in 34 eyes (77.2 %), exogenous pigment was detected in 20 eyes (45.4 %) on the iris and lens, and sectoral illumination of the iris was detected in 5 (11.4 %). After laser basal iridectomy on 24 eyes (54.5 %) in all the studied meridians, we noted a tendency to deepen the posterior chamber, but the increase was statistically significant only at 12 hours ($P < 0.05$). The achieved decrease in the angle of the anterior chamber was statistically significant ($P < 0.05$) in the meridians of 3, 9 and 12 hours and ranged from 3.56 to 8.53 degrees in different meridians. Laser correction of complex myopic astigmatism was performed in 11 patients (22 eyes) using ReLEX® SMILE technology and 10 (20 eyes) patients using FemtoLASIK technology. At the end of the observation period after correction, refraction within ± 0.5 dptr of the planned one was achieved in 88.1 % of cases (37 eyes), ± 1.0 dptr — in 100 % of cases. The efficiency coefficient was 88.46 %, the safety coefficient was 92.8 %. Postoperative values of corneal-compensated IOP were comparable with preoperative indicators ($P > 0.05$). **Conclusions.** The analysis of the of surgical treatment results in the patients with pigment dispersion syndrome and myopia showed the absence of negative dynamics in the course, as well as high efficiency, safety and stability of the results achieved after laser correction. The applied algorithm for the management of patients with combined pathology with pigment dispersion syndrome and myopia is pathogenetically justified, safe, promotes the preservation of visual functions of patients and improves their quality of life.

Keywords: pigment dispersion syndrome, myopia, laser basal iridectomy, ReLEX® SMILE, FemtoLASIK

For citation: Sakhnov S.N., Klokova O.A., Karagodina P.A., Arlanova T.I., Leonova A.A. Strategy of Surgical Treatment of Patients with Pigment Dispersion Syndrome and Myopia. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):675–682. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-675-682>

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром пигментной дисперсии (СПД) — относительно редкое заболевание органа зрения. Впервые он был описан в 1949 г. S. Sugar и R. Barbour у пациентов, имеющих миопическую рефракцию [1]. По данным литературы в 35–50 % случаев СПД переходит в пигментную глаукому [2, 3]. Многие авторы отмечают, что и в настоящее время СПД относится к офтальмопатологии со спорным выбором тактики лечения: динамическое наблюдение пациента с контролем внутриглазного давления, медикаментозная терапия, профилактическая лазерная иридэктомия (ЛБИ). Пациент не нуждается в наблюдении, если в семейном анамнезе нет глаукомы [4, 5]. В случае решения вопроса о возможности проведения пациенту с СПД кераторефракционной операции (КРО) этот выбор становится еще более неоднозначным. Выполнение КРО изменяет ригидные свойства роговицы, следовательно, влияет на результат измерения ВГД по Маклакову и, таким образом, осложняет динамическое наблюдение за пациентами [6, 7]. Тем не менее следует отметить, что современные диагностические приборы, такие как анализатор переднего отрезка глаза Pentacam HR (Oculus, Германия) и Visionix VX130+ (ООО «Визионикс Рус», Россия) в автоматическом режиме

представляют данные результатов пневмотонометрии в зависимости от пахиметрии [8, 9]. В рецензируемой научной литературе доступны единичные публикации, посвященные результатам рефракционных операций у пациентов с СПД [10]. В то же время в последние годы выявляемость СПД у лиц молодого трудоспособного возраста значительно выросла в связи с более активным обращением пациентов в лечебные учреждения для прохождения диагностики перед рефракционной операцией [11]. В связи с этим, на наш взгляд, остается актуальным вопрос выбора тактики лечения пациентов с сочетанной патологией — синдромом пигментной дисперсии и миопией.

Цель: провести проспективное исследование результатов хирургического лечения пациентов с синдромом пигментной дисперсии и сложным миопическим астигматизмом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

По данным электронной базы данных в Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России в период с января 2017 по декабрь 2021 года впервые в клинику обратились 10 453 взрослых пациента со сложным миопическим астигматизмом

С.Н. Сахнов, О.А. Клокова, П.А. Карагодина, Т.И. Арланова, А.А. Леонова

Контактная информация: Клокова Ольга Александровна oaklokova@gmail.com

Стратегия хирургического лечения при синдроме пигментной дисперсии и миопии

с целью проведения рефракционной лазерной операции. На первом этапе диагностики у всех пациентов выполняли стандартный комплекс современных диагностических обследований: автокераторефрактометрию (RKT-7700 Tonoref II, NIDEK), визометрию (RT-5100, NIDEK), пневмотонометрию (Reichert 7, Reichert, США), бесконтактную биометрию (IOL Master 700, Carl Zeiss), периметрию (Twinfield, Oculus Optikgerate), кератотопографию (KTT) (Wavelight® Topolyzer™ VARIO™ Novartis/ALCON/WaveLight, Германия) и обследование переднего сегмента глаза (Oculyzer фирмы ALCON/WaveLight, Германия; Pentacam HR, Oculus, Германия), осмотр глазного дна с линзой Гольдмана. В случае выявления при биомикроскопии одного из характерных симптомов СПД, помимо вышеперечисленных методов, предоперационное обследование с целью подтверждения диагноза СПД включало гониоскопию (осмотр угла передней камеры (УПК) с помощью трехзеркальной линзы Гольдмана) и ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) переднего отдела глаза (ELLEX eye cubed system, Австралия).

Процедура УБМ проводится в положении пациента лежа на спине под местной капельной анестезией. Используется иммерсионный способ с установкой в глазную щель специальной чашки, которая заполняется физиологическим раствором. В иммерсионный раствор опускается наконечник высокочастотного зонда (40MHz). Ультразвуковое изображение выводится на монитор в режиме реального времени. По результатам комплексного обследования диагноз СПД был поставлен 99 близоруким пациентам (0,94 %). Все они были проинформированы о наличии синдрома пигментной дисперсии, об особенностях его течения, риске развития пигментной глаукомы. Этой группе пациентов проводилась суточная тонометрия в течение 3–5 дней. В своей работе мы придерживались классификации стадий СПД, предложенной А.Г. Шуко и соавт., которые выделяют латентную стадию, стадию первых клинических признаков и стадию манифестации СПД [12]. Авторы также считают, что при возникновении стойкого повышения уровня ВГД и клинических признаков глаукомной оптиконеуропатии целесообразен диагноз пигментной глаукомы.

Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Каждый из 22 пациентов с латентной стадией и стадией первых клинических проявлений СПД, составивших исследуемую группу (табл. 1), предоставил письменное информированное согласие на двухэтапное хирургическое лечение в случае необходимости и сбор данных. Исследование было одобрено этическим комитетом при научном медицинском совете Краснодарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С. Н. Федорова» Минздрава России.

По гендерному признаку пациенты распределились следующим образом: 9 мужчин и 13 женщин, преимущественное количество женщин отличается от данных литературы [2, 3, 13]. Этот факт можно объяснить тем,

что, по нашим наблюдениям, ежегодно в нашей клинике среди пациентов, обратившихся для проведения лазерной коррекции рефракции, преобладают женщины. Периферическая хориоретинальная дистрофия была выявлена на 17 глазах (38,6 %), ограничительная лазерная коагуляция была выполнена в 18,2 % случаев. У всех пациентов не было отмечено патологических изменений диска зрительного нерва, характерных для глаукомной оптической нейропатии, данные периметрии соответствовали нормальным значениям.

Решение о необходимости проведения на первом этапе лазерной базальной иридэктомии принималось с учетом данных УБМ (ELLEX eye cubed system, Австралия), которые позволяют оценить анатомо-топографические соотношения структур глаза и представляют, на наш взгляд, объективные критерии для определения тактики хирургического лечения пациентов с СПД. Лазерную иридэктомию при наличии контакта пигментного листка радужки с хрусталиком и уменьшении или отсутствии вследствие этого задней камеры выполняли на лазерной установке Aura (LUMENIS, США), Ellex Ultra Q Reflex с модулированным лазерным излучением и длиной волны 1064 нм. Перед вмешательством пациенту однократно закапывали 1 % раствор пилокарпина.

Операция проводилась по общепринятой методике под местной анестезией с установкой на глаз линзы Абрахама для иридэктомии. Энергия лазерного импульса составляла до 5 мДж, количество их варьировало от 5 до 15 до выброса пигмента с формированием сквозного дефекта в радужке с последующим контролем на УБМ размеров передней и задней камеры. В течение 6 месяцев всем пациентам осуществляли мониторинг ВГД. В случае нормальных показателей ВГД и периметрии после ЛБИ пациентам исследуемой группы выполняли лазерную коррекцию по технологии ReLEx® SMILE (Small Incision Lenticule Extraction) или, при наличии показаний, по методу ФемтоЛАЗИК (лазерный кератомилез *in situ* с фемтосопровождением) с использованием лазерных систем VisuMax™ (Zeiss Meditec, Германия) и EX500 (Alcon/WaveLight, Германия) соответственно. Срок наблюдения

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

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

Показатель / Index	Среднее значение / Mean value, $n = 22/44$	Диапазон / Range, $n = 22/44$
Возраст (лет) / Age (years)	$29,4 \pm 9,8$	26,0–42,0
Пол м/ж / Gender M/F	9/13	
Сферический эквивалент (D) / Spherical equivalent (D)	$4,85 \pm 1,80$	0,75–9,75
УЗБ (мм) / USB (mm)	$25,79 \pm 1,32$	24,14–29,17
ВГД (мм рт. ст.) / IOP (mm Hg)	$14,5 \pm 1,9$	12,0–18,2
Пакхиметрия (мкм) / Pachymetry (μm)	$551,3 \pm 36,4$	488,0–615,0

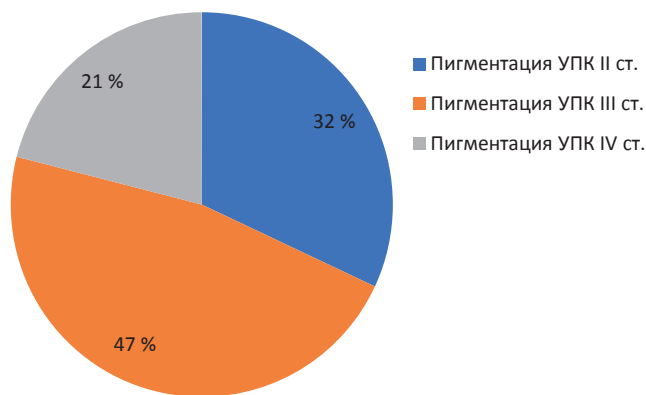


Рис. 1. Степень выраженности пигментации УПК у пациентов исследуемой группы

Fig. 1. The degree of severity of front camera angle pigmentation in patients of the study group

после проведения лазерной коррекции составил не менее 6 месяцев.

Статистический анализ. Обработку полученных данных осуществляли с помощью программного обеспечения MS Excel 2016 (Microsoft Inc., США), Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Поскольку распределение значений не отличалось от нормального, данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — выборочное среднее значение, σ — стандартное отклонение. Для сравнения двух независимых выборок применяли непарный t -критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (p -value) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов имели место двусторонние изменения, характерные для СПД. При биомикроскопии

на 34 глазах (77,2 %) было отмечено отложение пигмента на эндотелии роговицы. Веретено Крукенберга на эндотелии представлено фагоцитированным, адгезированным к роговице пигментом. На радужке и хрусталике также определялся экзогенный пигмент на 20 глазах (45,4 %), секторальная иллюминесценция радужки зафиксирована на 5 глазах (11,4 %). УПК был открыт, широкий, в большинстве случаев с атрофическими изменениями мезодермального листка прикорневой зоны радужки и гомогенной пигментацией трабекулы III–IV степени по А.П. Нестерову (рис. 1) [14]. Гомогенная пигментация формировала плотную, равномерную пигментную полосу у большинства пациентов (47 %) (рис. 2).

Обратный зрачковый блок и отсутствие задней камеры по данным УБМ мы расценивали как прямое показание к проведению ЛБИ (рис. 3).

Пациентам исследуемой группы выполнение базальной иридэктомии потребовалось на 24 глазах (54,5 %). Операция у всех пациентов не сопровождалась осложнениями (рис. 4). Средняя глубина передней камеры после операции составила $3,47 \pm 0,18$ мм, по сравнению с дооперационным значением $3,61 \pm 0,17$ мм разница была статистически недостоверна ($P > 0,05$). Положительная динамика изменения глубины задней камеры была подтверждена данными УБМ (табл. 2). Во всех исследуемых меридианах мы отметили тенденцию к углублению, но увеличение было статистически значимо только на 12 часах ($P < 0,05$). В отличие от изменения глубины задней камеры уменьшение УПК было статистически достоверно ($P < 0,05$) в меридианах 3, 9, и 12 часов и составило в разных меридианах от 3,56 до 8,53 градуса.

После ЛБИ пациентам в течение 6 месяцев проводили мониторинг ВГД. В одном случае (2,3 %) повышение ВГД

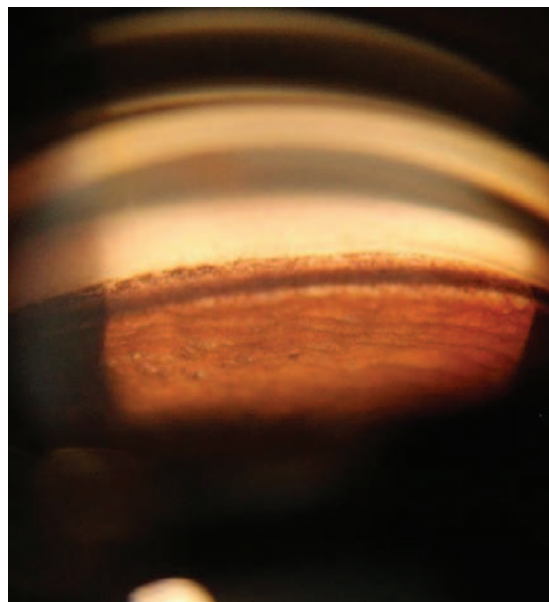


Рис. 2. Состояние УПК пациента с СПД

Fig. 2. The state of the CPC of a patient with SPD

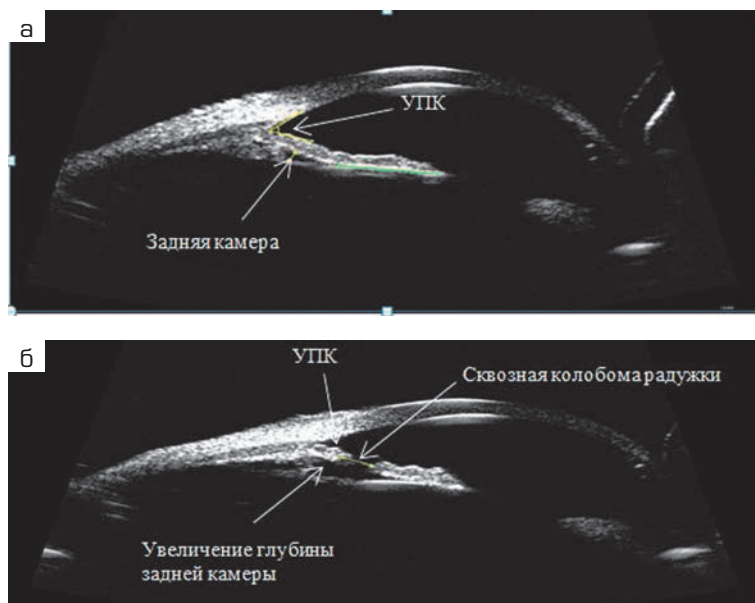


Рис. 3. Состояние задней камеры: а — до и б — после проведения ЛБИ

Fig. 3. The state of the rear camera а — before and б — after the LBI

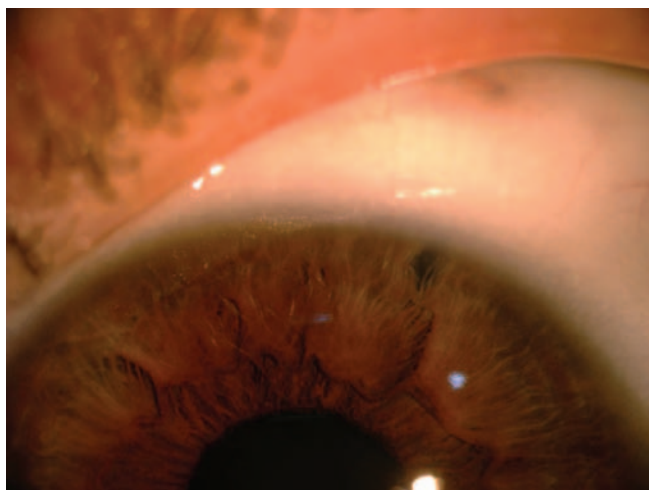


Рис. 4. Сквозная колобома в меридиане 13 часов у пациента с СПД

Fig. 4. Through coloboma in the meridian of 13 hours in a patient with SPD

до 25–26 мм рт. ст. мы расценили как показание к проведению дополнительно селективной лазерной трабекулопластики. Этот пациент был исключен из исследуемой группы. Остальным пациентам была выполнена лазерная коррекция сложного миопического астигматизма: 13 пациентам (26 глаз) по технологии ReLEx® SMILE и 8 пациентам (16 глаз) по технологии ФемтоЛАЗИК. Осложнений во время проведения операции и в течение срока наблюдения не отмечено. В конце периода наблюдения рефракция в пределах $\pm 1,0$ дптр была достигнута в 100 % случаев (рис. 5).

В результате лазерной коррекции некорригированная острота зрения (НКОЗ) у подавляющего большинства пациентов соответствовала уровню корригированной остроты зрения до операции (рис. 6). Коэффициент эффективности составил 88,46 %. Снижение корригированной остроты зрения на 0,1–0,2 было отмечено в 3 случаях (7,2 %), таким образом коэффициент безопасности составил 92,8 (рис. 7). Рефракция в пределах $\pm 0,5$ дптр от запланированной была достигнута в 88,1 % случаев (37 глаз), $\pm 1,0$ дптр — в 100 % случаев. Достигнутый рефракционный

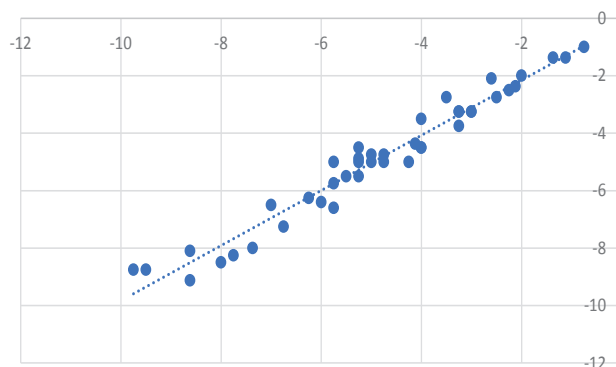


Рис. 5. Предсказуемость результатов коррекции миопии у пациентов исследуемой группы

Fig. 5. Predictability of the results of correction of myopia in patients of the study group

результат оставался стабильным на протяжении всего периода наблюдения у подавляющего большинства пациентов (42 случая, 95,4 %).

В течение всего периода наблюдения после КРО каждые три месяца пациентам проводили пневмотонометрию. Результаты ВГД без и с учетом толщины роговицы представлены в таблице 3. Как видно из представленных данных, послеоперационные значения роговично-компенсированного ВГД были сопоставимы с дооперационными показателями ($P > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность СПД по нашим данным составила 0,94 %, что значительно ниже данных J. Doan и соавт. [11] и выше, чем в исследовании Gazella Bruce Warjri [15]. Мы согласны с мнением авторов, что значительный разброс показателей распространенности синдрома пигментной дисперсии можно объяснить, с одной стороны, разной распространенностью его у различных наций, с другой — включением в исследование только близоруких пациентов [15, 16]. Безусловно, наличие дефектов трансллюминации радужной оболочки, веретена Крукенберга или линии Зентмайера должно являться тревожным сигналом для офтальмолога, рассматривающего рефракционную операцию у пациента, и поводом

Таблица 2. Глубина задней камеры и угол передней камеры в четырех меридианах до и после YAG-лазерной иридэктомии ($M \pm \sigma$ — диапазон значений, n — количество глаз)

Table 2. Depth of the rear camera and angle of the front camera in four meridians ($M \pm \sigma$ — range of values, n — number of eyes)

Показатель / Index	До операции / Before surgery, $n = 12/24$				После операции / After surgery, $n = 12/24$			
	Меридиан (часы) / Meridian (hours)				Меридиан (часы) / Meridian (hours)			
	3	6	9	12	3	6	9	12
Глубина задней камеры (мм) / Posterior chamber depth (mm)	$0,46 \pm 0,10$	$0,49 \pm 0,14$	$0,5 \pm 0,12$	$0,41 \pm 0,11$	$0,48 \pm 0,15^{**}$	$0,51 \pm 0,07^{**}$	$0,42 \pm 0,13^{**}$	$0,56 \pm 0,12^{*}$
УПК (градусы) / Anterior chamber angle (degrees)	$56,43 \pm 16,94$	$49,51 \pm 11,19$	$47,43 \pm 12,74$	$49,20 \pm 10,32$	$47,9 \pm 0,59^{\#}$	$51,35 \pm 8,65^{\#}$	$43,87 \pm 11,93^{\#}$	$40,90 \pm 11,49^{\#}$

Примечание: $^{*}P < 0,05$; $^{**}P > 0,05$ — значимость различий глубины задней камеры у пациентов исследуемой группы через 1 день после операции и до операции; $^{\#}P < 0,05$; $^{**}P > 0,05$ — значимость различий угла передней камеры у пациентов исследуемой группы через 1 день после операции и до операции.

Note: $^{*}P < 0,05$; $^{**}P > 0,05$ — significance of differences in the depth of the posterior chamber in patients of the study group 1 day after surgery and before surgery; $^{\#}P < 0,05$;

$^{**}P > 0,05$ — the significance of differences in the angle of the anterior chamber in patients of the study group 1 day preoperatively and postoperatively.

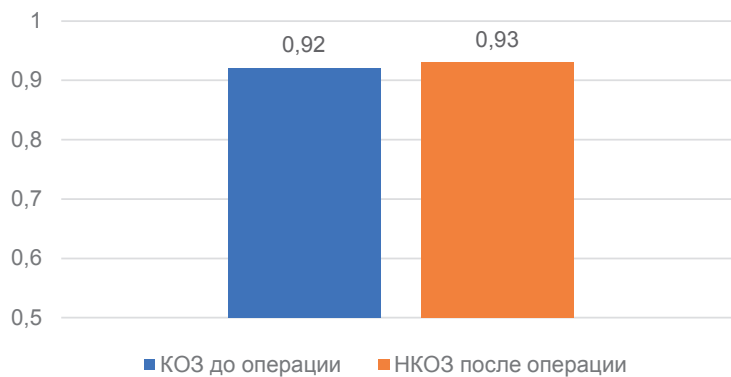


Рис. 6. Корректированная острота зрения до лазерной коррекции и некорректированная острота зрения после лазерной коррекции у пациентов исследуемой группы

Fig. 6. Corrected visual acuity before laser correction and uncorrected visual acuity after laser correction in patients of the study group

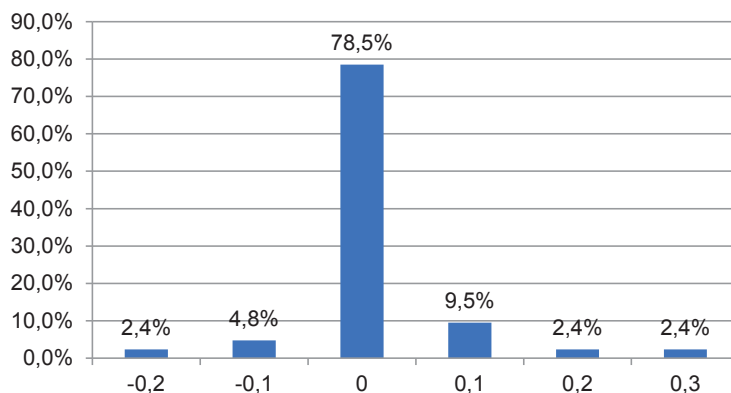


Рис. 7. Динамика изменения корректированной остроты зрения после лазерной коррекции у пациентов исследуемой группы

Fig. 7. Dynamics of changes in corrected visual acuity after laser correction in patients of the study group

для расширенной диагностики, включая гониоскопию, УБМ, ОКТ [10]. Проведенное проспективное исследование было посвящено оценке результатов хирургического лечения пациентов молодого трудоспособного возраста с сочетанной патологией СПД и сложным миопическим астигматизмом, обратившихся в клинику с целью хирургической коррекции аметропии. В случае выявления СПД мы придерживались следующего алгоритма ведения пациентов. На этапе диагностики, помимо

традиционных обследований, были выполнены ультразвуковое исследование переднего отрезка и гониоскопия.

Лечение синдрома пигментной дисперсии в настоящее время не имеет четких стандартов, в доступной рецензируемой литературе авторы придерживаются противоположных взглядов. Так, по мнению некоторых авторов, необходимость проведения ЛБИ пациентам с СПД без подъема ВГД сомнительна [17]. В систематическом обзоре в 2016 г. авторы указывают на отсутствие достоверных данных в пользу рутинного проведения ЛБИ всем пациентам с СПД и настаивают на необходимости выполнения рандомизированных контролируемых клинических исследований по данной теме. В то же время другие отечественные и зарубежные авторы придерживаются активной хирургической тактики ведения этих пациентов [18–20]. При выявлении СПД в любой стадии лечение начинают с проведения периферической профилактической ЛБИ с целью ликвидации обратного зрачкового блока и уменьшения трения заднего пигментного листка радужки о цинновы связи.

В нашей клинике мы придерживаемся дифференцированного подхода в выборе тактики ведения пациентов с СПД. Решение о проведении базальной иридэктомии принимается после подтверждения иридозонулярного контакта по данным УБМ. Выполнение ЛБИ позволило устранить его у всех прооперированных пациентов исследуемой группы. Мы отметили в той или иной степени во всех меридианах увеличение размеров задней камеры после ЛБИ, что было подтверждено также с помощью ультразвуковых исследований, хотя изменение статистически значимо было только в меридиане 12 часов ($P < 0,05$). Анализ результатов измерения УПК до и после ЛБИ показал статистически достоверную разницу ($P < 0,05$) в меридианах 3, 6 и 9.

Профилактическая ЛБИ еще более актуальна, по нашему мнению, для пациентов в случае отсутствия возможности качественного динамического наблюдения

Таблица 3. Результаты пневмотонометрии в зависимости от пахиметрии роговицы пациентов исследуемой группы ($M \pm \sigma$ — диапазон значений, n — количество глаз)

Table 3. The results of pneumotonometry depending on the corneal pachymetry of patients in the study group ($M \pm \sigma$ — range of values, n — number of eyes)

До операции / Before surgery			После лазерной коррекции / After laser correction		
Пахиметрия (мкм) / Pachymetry (μm)	ВГД (мм рт. ст.) / IOP (mm Hg)	ВГД роговично компенсированное (мм рт. ст.) / IOP corneally compensated (mm Hg)	Пахиметрия (мкм) / Pachymetry (μm)	ВГД (мм рт. ст.) / IOP (mm Hg)	ВГД роговично компенсированное (мм рт. ст.) / IOP corneally compensated (mm Hg)
551,1 $\pm$ 36,4 (488,0–615,0)	14,7 $\pm$ 2,3 (11,0–20,5)	14,5 $\pm$ 1,9 (12,0–18,2)	502,9 $\pm$ 62,6 (439,0–596,0)	13,5 $\pm$ 3,4 (8,0–18,5)	14,2 $\pm$ 1,8* (11,0–16,4)

Примечание: * $P > 0,05$ — значимость различий ВГД у пациентов исследуемой группы через 2 года после операции и до операции.
Note: * $P > 0,05$ — the significance of differences in IOP in patients of the study group 2 years after surgery and before surgery.

по месту жительства. В последующие шесть месяцев осуществляли мониторинг ВГД каждые две недели. Пигментная глаукома по сравнению с первичной открытоугольной глаукомой имеет более агрессивное течение, большие цифры и колебания значений ВГД, возникает у людей молодого возраста и часто приводит к безвозвратной потере зрения [2, 4, 5]. В связи с этим все пациенты с СПД независимо от того, проводилась им ЛБИ или нет, должны оставаться под наблюдением офтальмолога.

Через шесть месяцев после выполнения лазерной иридэктомии при нормальных показателях ВГД пациентам проводили лазерную коррекцию сложного миопического астигматизма. При выборе метода коррекции предпочтение отдавали операции ReLEx® SMILE, так как, по мнению авторов технологии и других исследователей, после данной фемтосекундной рефракционной технологии роговица в большей степени сохраняет биомеханическую прочность [6, 21]. В послеоперационном периоде всем пациентам был рекомендован динамический контроль ВГД. В течение периода наблюдения мы не отметили отрицательного влияния рефракционной операции на состояние глаз пациентов.

В настоящее время существуют диагностические возможности контроля уровня внутриглазного давления в зависимости от толщины роговицы, что, безусловно, актуально для пациентов после рефракционных операций. Так, например, доступный в настоящее время инновационный диагностический прибор CORVIS ST (Oculus, Германия) позволяет проводить детальную оценку биомеханических свойств роговицы, внутриглазного давления в зависимости от толщины роговицы. По нашему наблюдению, ВГД у пациентов исследуемой группы

после лазерной коррекции, измеренное с учетом данных пахиметрии, статистически значимо не отличалось от дооперационных значений ($P > 0,05$). Мы согласны с выводами других авторов, что наличие хотя бы одного из патогномоничных признаков СПД, включая дефекты трансиллюминации радужной оболочки, веретено Крукенберга или линию Зентмайера, должно насторожить хирурга в отношении возможного СПД, служить поводом для расширенной диагностики и являться тревожным сигналом для офтальмолога, рассматривающего возможность рефракционной операции у пациента [10, 11].

Проведенный анализ результатов оперативного лечения пациентов с СПД и миопией показал отсутствие отрицательной динамики в течении СПД, а также высокую эффективность, безопасность и стабильность достигнутых после лазерной коррекции результатов. На основании вышесказанного можно сделать следующий вывод: применяемый алгоритм ведения пациентов с сочетанной патологией — синдромом пигментной дисперсии и миопией — патогенетически обоснован, способствует сохранению зрительных функций и улучшает их качество жизни.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Сахнов С.Н. — концепция и дизайн исследования, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
Клокова О.А. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, написание статьи и ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания;
Карагодина П.А. — сбор данных, анализ и интерпретация полученных в ходе исследования данных, подготовка иллюстраций;
Арланова Т.И. — сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;
Леонова А.А. — статистический анализ полученных в ходе исследования данных, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sugar HS. Concerning the chamber angle. I: Gonioscopy. *Am J Ophthalmol* 1940;23:853–866.
- Niyadurupola N, Broadway DC. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma—a major review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Dec;36(9):868–882. doi: 10.1111/j.1442-9071.2009.01920.x.
- Ritch R, Mudumbai R, Liebmann JM. Combined exfoliation and pigment dispersion: paradigm of an overlap syndrome. *Ophthalmology*. 2000 May;107(5):1004–1008. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00058-0.
- Okafor K, Vinod K, Gedde SJ. Update on pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 Mar;28(2):154–160. doi: 10.1097/ICU.0000000000000352.
- Buffault J, Leray B, Bouillot A, Baudouin C, Labbé A. Role of laser peripheral iridotomy in pigmentary glaucoma and pigment dispersion syndrome: A review of the literature. *J Fr Ophtalmol*. 2017 Nov;40(9):e315–e321. doi: 10.1016/j.jfo.2017.09.002.
- Wang C, Li X, Guo Y, He R, Guo H, Chen W. Effects of Laser In Situ Keratomileusis and Small-Incision Lenticule Extraction on Corneal Biomechanical Behavior: A Finite Element Analysis. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022 Apr 11;10:855367. doi: 10.3389/fbioe.2022.855367.
- Wilson A, Marshall J. A review of corneal biomechanics: Mechanisms for measurement and the implications for refractive surgery. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Dec;68(12):2679–2690. doi: 10.4103/ijo.IJO_2146_20.
- Hahn IK, Kim JY, Kim MJ, Tchah H, Moon CH. Validity of Tono-pachymetry for Measuring Corrected Intraocular Pressure in Non-surgical and Post-photorefractive Keratectomy Eyes. *Korean J Ophthalmol*. 2017 Feb;31(1):44–51. doi: 10.3341/kjo.2017.31.1.44. Epub 2017 Feb 2.
- Сахнов С.Н., Клокова О.А., Пискунов А.В., Дамашаускас Р.О., Гейденрих М.С., Дьяконова Е.И. Новые возможности диагностического обследования пациентов перед кераторефракционными операциями в условиях пандемии COVID-19. *Клиническая офтальмология*. 2021;6(6):221–228. doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-*1-6.
- Sakhnov SN, Klokova OA, Piskunov AV, Damashauskas RO, Heydenrich MS, Dyakonova EI. New possibilities of diagnostic examination of patients before keratorefraction operations in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Clinical ophthalmology*. 2021;6(6):221–228 (In Russ). doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-*1-6.
- Chauhan T, Vohra S, Patyal S. Pigment dispersion syndrome diagnosed after photorefractive keratectomy-A case report. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Dec;68(12):3041–3043. doi: 10.4103/ijo.IJO_2706_20.
- Doane JF, Rickstrew JJ, Tuckfield JQ, Cauble JE. Prevalence of Pigment Dispersion Syndrome in Patients Seeking Refractive Surgery. *J Glaucoma*. 2019 May;28(5):423–426. doi: 10.1097/IJG.0000000000001193.
- Шуко А.Г., Юрьева Т.Н. Синдром пигментной дисперсии. Ч. 1. Закономерности формирования, обоснование клинической классификации. *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН*. 2012;4:39–45.
- Shchuko AG, Yurieva TN. Pigment dispersion syndrome. Part 1. Regularities of formation, justification of clinical classification. *Glaucoma. The journal of the Research Institute of GB RAMS*. 2012;4:39–45 (In Russ).
- Scuderi G, Contestabile MT, Scuderi L, Librando A, Fenicia V, Rahimi S. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma: a review and update. *Int Ophthalmol*. 2019 Jul;39(7):1651–1662. doi: 10.1007/s10792-018-0938-7. Epub 2018 May 2. Erratum in: *Int Ophthalmol*. 2019 Jun 6.
- Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина; 1995:16–20.
- Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medicine; 1995:16–20 (In Russ).
- Warjri GB, Das AV, Senthil S. Clinical profile and demographic distribution of pseudoexfoliation syndrome: An electronic medical record-driven big data analytics from an eye care network in India. *Indian J Ophthalmol*. 2023 Jul;71(7):2746–2755. doi: 10.4103/IJO.IJO_2619_22.
- Загидуллина А.Ш., Ямгудинов Р.Р., Гилямзянова Л.И., Галимова В.У. Синдром пигментной дисперсии и пигментная глаукома. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;15(4):103–107.

- Zagidullina AS, Yamgutdinov RR, Gilemzyanova LI, Galimova VU. Pigment dispersion syndrome and pigment glaucoma. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2020;15(4):103–107 (In Russ).
17. Michelessi M, Lindsley K. Peripheral iridotomy for pigmentary glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 12;2(2):CD005655. doi: 10.1002/14651858.CD005655.pub2.
 18. Шуко А.Г., Юрьева Т.Н., Мищенко О.П., Ветрова Е.Л., Хантакова О.Ф. Эффективность лазерной иридэктомии как метода профилактики пигментной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2007;4:150.
 - Shchuko AG, Yurieva TN, Mishchenko OP, Vetrova EL, Khantakova OF. Effect of laser iridectomy as prophylactic method of pigment glaucoma. RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2007;4:150 (In Russ.).
 19. Laemmer R, Mardin CY, Juenemann AG. Visualization of changes of the iris configuration after peripheral laser iridotomy in primary melanin dispersion syndrome using optical coherence tomography. J Glaucoma. 2008 Oct-Nov;17(7):569–570. doi: 10.1097/IJG.0b013e318168f02c.
 20. Okafor K, Vinod K, Gedde SJ. Update on pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. Curr Opin Ophthalmol. 2017 Mar;28(2):154–160. doi: 10.1097/ICU.0000000000000352.
 21. Spuru B, Kling S, Hafezi F, Sekundo W. Biomechanical Properties of Human Cornea Tested by Two-Dimensional Extensimetry Ex Vivo in Fellow Eyes: Femtosecond Laser-Assisted LASIK Versus SMILE. J Refract Surg. 2018 Jun 1;34(6):419–423. doi: 10.3928/1081597X-20180402-05.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сахнов Сергей Николаевич
кандидат медицинских наук, кандидат экономических наук, директор
ул. Красных партизан, 6, Краснодар, 350012, Российская Федерация

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

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

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

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

ABOUT THE AUTHORS

Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Sakhnov Sergey N.
PhD (Med.), PhD (Econ.), director
Krasnykh Partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

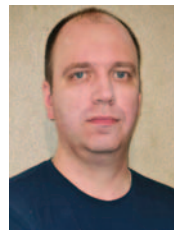
Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Klokova Olga A.
PhD, head of the Refractive surgery department
Krasnykh Partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Karagodina Polina A.
ophthalmologist of the Laser surgery department
Krasnykh Partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Arlanova Tatyana I.
ophthalmologist of the Laser surgery department
Krasnykh Partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Leonova Anna A.
ophthalmologist of the Laser surgery department
Krasnykh Partizan str., 6, Krasnodar, 350012, Russian Federation

Сравнительная оценка кривой дефокусировки монофокальной ИОЛ, ИОЛ с расширенной глубиной фокуса и трифокальной ИОЛ

М.Е. Коновалов¹А.В. Моренко²

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 ООО «Офтальмологический центр Мурманской области»
ул. Карла Либкнехта, 13, Мурманск, 183038, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):683–687

Цель: сравнительная оценка кривой дефокусировки (КД) монофокальной ИОЛ (МИОЛ), ИОЛ с расширенной глубиной фокуса (ЭДОФ) и трифокальной ИОЛ (ТИОЛ). **Пациенты и методы.** Под нашим наблюдением находились 90 пациентов (средний возраст $57,8 \pm 1,8$ года), которым была выполнена стандартная бинокулярная факэмульсификация катаракты на обоих глазах с эметропической рефракцией «цели» и послеоперационной монокулярной некорригированной остротой зрения вдаль (НКОЗ) — не менее 1,0 отн. ед. Все пациенты были разделены на три равнозначные по количеству пациентов, возрасту, гендерному признаку и состоянию зрения группы, соответствующие трем вариантам имплантируемых ИОЛ: МИОЛ («RayOne Aspheric», модель RA0600C), ЭДОФ («RayOne EMV», модель RA0200E) и ТИОЛ («RayOne Trifocal»). Проведение КД выполнялось бинокулярно на основании стандартного измерения НКОЗ с оптической нагрузкой для дефокусировки от +3,0 до -4,0 дптр с «шагом» +1,0 и -0,5 дптр. **Результаты.** В условиях оптической дефокусировки положительными линзами (1,0; 2,0; 3,0 дптр) при наличии всех трех видов ИОЛ сохранялась практически одинаковая средняя НКОЗ (при +1,0 дптр диапазон НКОЗ составлял 0,72–0,76 отн. ед.; при +2,0 дптр — 0,66–0,72 отн. ед.; при +3,0 дптр — 0,52–0,56 отн. ед.). Применительно к анализу НКОЗ в условиях дефокусировки отрицательными линзами установлено, что острота зрения была значительно лучше с ЭДОФ, чем с МИОЛ, при нагрузке от -1,0 до -4,0 дптр, при этом данные различия были статистически значимыми и составляли от 0,14 до 0,27 отн. ед. ($p < 0,01$). Наряду с этим определено, что НКОЗ была значительно лучше в группе с ТИОЛ, чем в группе с ЭДОФ, при нагрузке от -2,5 до -4,0 дптр; данные различия были статистически значимыми и составляли от 0,09 до 0,14 отн. ед. ($p < 0,01$). **Заключение.** Конструктивные особенности ИОЛ позволяют рассматривать имплантацию ЭДОФ как вариант индивидуального подхода к выбору ИОЛ, особенно с учетом возможности применения у пациентов, профессиональная деятельность которых связана с длительной зрительной работой на промежуточных расстояниях (например, пользователи персональных компьютеров).

Ключевые слова: ЭДОФ, монофокальные ИОЛ, трифокальные ИОЛ, кривая дефокусировки

Для цитирования: Коновалов М.Е., Моренко А.В. Сравнительная оценка кривой дефокусировки монофокальной ИОЛ, ИОЛ с расширенной глубиной фокуса и трифокальной ИОЛ. *Офтальмология*. 2023;20(4):683–687. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-683-687>

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

Конфликт интересов отсутствует



Comparative Evaluation of the Defocus Curve of Monofocal IOL, Extended Depth of Focus IOL, and Trifocal IOL

M.E. Konovalov¹, A.V. Morenko²

¹ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

² Ophthalmological Center of the Murmansk region
Karl Liebknecht str., 13, Murmansk, 183038, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):683–687

Purpose. Comparative evaluation of the defocus curve (DC) of monofocal IOLs (MIOLs), extended depth of focus IOLs (EDOF) and trifocal IOLs (TIOLs). **Patients and methods.** We observed 90 patients (average age 57.8 ± 1.8 years) who underwent standard binocular phacoemulsification of cataracts in both eyes with emmetropic "target" refraction and postoperative monocular uncorrected distance visual acuity (UCVA) of at least 1.0 rel. units. All patients were divided into three groups equal in number of patients, age, gender and visual status, corresponding to three options of implantable IOLs: MIOL ("RayOne Aspheric", model RA0600C); EDOF (RayOne EMV, model RA0200E) and THIOL (RayOne Trifocal). DC was performed binocularly based on a standard BCVA measurement with an optical load for defocusing from +3.0 D to -4.0 D with a "step" of +1.0 D and -0.5 D. **Results.** Under conditions of optical defocusing with positive lenses (1.0; 2.0; 3.0 D), all three types of IOLs maintained almost the same average BCVA (at +1.0 D, the BCVA range was 0.72–0.76 rel. units; at +2.0 diopters — 0.66–0.72 relative units; at +3.0 diopters — 0.52–0.56 relative units). In relation to the analysis of BCVA in conditions of defocusing with negative lenses, it was found that visual acuity was significantly better with EDOF than with MIOL, with a load from -1.0 to -4.0 diopters, while these differences were statistically significant and ranged from 0.14 to 0.27 relative units ($p < 0.01$). Along with this, it was determined that UCVA was significantly better in the group with TIOL than in the group with EDOF, with a load from -2.5 to -4.0 D. Moreover, these differences were statistically significant and ranged from 0.09 to 0.14 rel. units ($p < 0.01$). **Conclusion.** The design features of IOLs make it possible to consider implantation of EDOF as an option for an individual approach to the selection of IOLs, especially taking into account the possibility of use in patients whose professional activities involve long-term visual work at intermediate distances (for example, users of personal computers).

Keywords: EDOF, monofocal IOLs, trifocal IOLs, defocus curve

For citation: Konovalov M.E., Morenko A.V. Comparative Evaluation of the Defocus Curve of Monofocal IOL, Extended Depth of Focus IOL, and Trifocal IOL. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):683–687. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-683-687>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Современный этап развития катарактальной хирургии характеризуется разработкой новых типов интраокулярных линз (ИОЛ). Одним из наиболее характерных примеров, иллюстрирующих это, является новая концепция монофокальных ИОЛ (МИОЛ), основанная на технологии расширенной глубины фокуса (extended depth of focus, EDOF, далее по тексту ЭДОФ), основной принцип которых заключается в создании единой удлиненной фокальной точки для увеличения глубины фокуса (резкости) и (или) диапазона зрения [1]. Результаты проведенной медико-технической оценки свидетельствуют, что удлиненный фокус введен для устранения наложения ближнего и дальнего изображений, минимизирует эффект «ореола», что характерно для традиционных мультифокальных ИОЛ. Таким образом, разработка ЭДОФ направлена на улучшение зрения на промежуточном и близком расстоянии. Наряду с этим, по данным литературы, ЭДОФ обеспечивает непрерывный диапазон фокусировки без явно асимметричного распределения оптической силы ИОЛ, что позволяет избежать появления вторичных расфокусированных изображений [2, 3]. При этом важно подчеркнуть, что исследование кривой дефоку-

сировки (КД) применяется в качестве одного из ведущих методов функциональной оценки ИОЛ [4, 5].

Цель: сравнительная оценка КД монофокальной ИОЛ, ЭДОФ и трифокальной ИОЛ (ТИОЛ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 90 пациентов (180 глаз, 60 мужчин, 30 женщин, средний возраст 57.8 ± 1.8 года), которым была выполнена стандартная бинокулярная факэмульсификация катаракты на обоих глазах. Основные критерии включения пациентов в исследование: возраст от 40 до 65 лет; временной интервал между операцией на втором глазу и обследованием не менее 1 месяца; отсутствие осложнений хирургического лечения (в том числе помутнений капсулы хрусталика); эметропическая рефракция «цели»; монокулярная некорригированная острота зрения вдаль (НКОЗ) не менее 1,0 отн. ед.; степень астигматизма передней поверхности роговицы: прямого $<1,0$ дптр, обратного $<0,5$ дптр (на основании измерений автоматическим кераторефрактометром «Nidek Tonoref-3» в зоне 2,4 мм); величина сферических аберраций (Q-фактор7) от -0,01 до -0,81 (на основании измерений с помощью ротационной-шлемпflug камеры «Oculus Pentacam» в зоне 6 мм). Все пациенты были разделены на три равнозначные по возрасту,

М.Е. Коновалов, А.В. Моренко

гендерному признаку и состоянию зрения группы, соответствующие трем вариантам имплантируемой ИОЛ фирмы «Rayner Intraocular Lenses Limited», Уортинг, Великобритания. Группа 1 (30 пациентов) — имплантация МИОЛ («RayOne Aspheric», модель RAO600C), группа 2 (30 пациентов) — ЭДОФ («RayOne EMV», модель RAO200E) и группа 3 (30 пациентов) — ТИОЛ («RayOne Trifocal»). Проведение КД выполнялось бинокулярно на основании стандартного измерения НКОЗ с оптической нагрузкой для дефокусировки от +3,0 до -4,0 дптр с «шагом» +1,0 дптр и -0,5 дптр.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica v. 8.0 (StatSoft Inc., США). Для выбора метода сравнения и описательных статистик использовали критерий Колмогорова — Смирнова согласованности с нормальным распределением. Подавляющее большинство выборочных данных согласовались с нормальным распределением согласно критерию Колмогорова — Смирнова, поэтому рассчитывались среднее значение показателей и его ошибка ($M \pm m$). Для оценки значимости различий использовали параметрический критерий — двусторонний критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 ($p < 0,05$) с учетом оценки возможного $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования КД представлены на рисунке 1 и в таблицах 1, 2.

Полученные данные свидетельствуют, что в условиях оптической дефокусировки положительными линзами (1,0; 2,0; 3,0 дптр) все три вида ИОЛ позволяли сохранить практически одинаковую среднюю НКОЗ (при +1,0 дптр диапазон НКОЗ составлял 0,72–0,76 отн. ед.; при +2,0

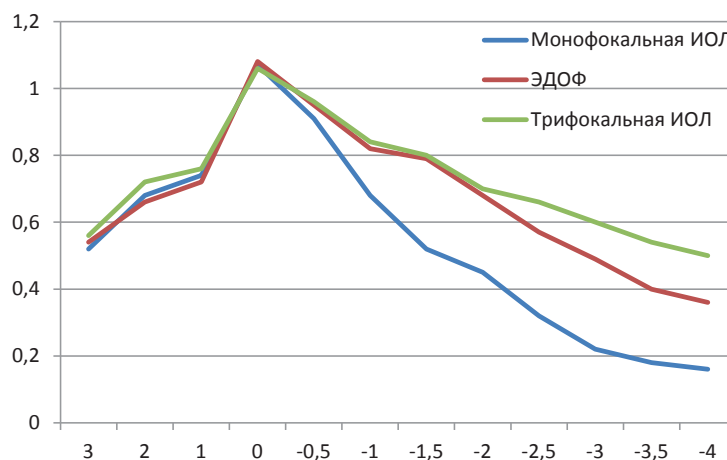


Рис. 1. Величина бинокулярной некорригированной остроты зрения вдаль (отн. ед., вертикальная ось) при различных величинах оптической дефокусировки (дптр, горизонтальная ось) после имплантации монофокальной ИОЛ, ЭДОФ и трифокальной ИОЛ

Fig. 1. The value of binocular uncorrected distance visual acuity (relative units, vertical axis) at different values of optical defocus (Diopters, horizontal axis) after implantation of a monofocal IOL, EDOP, and trifocal IOL

дптр — 0,66–0,72 отн. ед.; при +3,0 дптр — 0,52–0,56 отн. ед.). Применительно к анализу НКОЗ в условиях дефокусировки отрицательными линзами установлено, что острота зрения была значительно лучше при ЭДОФ, чем при МИОЛ, в условиях нагрузки от -1,0 до -4,0 дптр, при этом данные различия были статистически значимыми и составляли от 0,14 до 0,27 отн. ед. ($p < 0,01$). Наряду с этим определено, что НКОЗ была значительно лучше в группе с ТИОЛ, чем в группе с ЭДОФ, при нагрузке от -2,5 до -4,0 дптр; при этом данные различия были статистически значимыми и составляли от 0,09 до 0,14 отн. ед. ($p < 0,01$).

Обсуждая представленные результаты, следует отметить, что полученные данные в целом согласуются с ранее проведенными исследованиями применительно к одной из наиболее распространенных в практике

Таблица 1. Сравнительный анализ величины некорригированной остроты зрения вдаль при различной отрицательной оптической нагрузке после имплантации ЭДОФ и монофокальных ИОЛ

Table 1. Comparative analysis of the value of uncorrected distance visual acuity at different negative optical loads after implantation of EDOP and monofocal IOLs

Оптическая нагрузка, дптр / Optical load, diopters	ЭДОФ-МИОЛ / EDOP-MIOL	p
0	+0,01	>0,05
-0,5	+0,04	>0,05
-1,0	+0,14	<0,01
-1,5	+0,17	<0,01
-2,0	+0,21	<0,01
-2,5	+0,25	<0,01
-3,0	+0,27	<0,01
-3,5	+0,21	<0,01
-4,0	+0,20	<0,01

Таблица 2. Сравнительный анализ величины некорригированной остроты зрения вдаль при различной отрицательной оптической нагрузке после имплантации ЭДОФ и трифокальной ИОЛ

Table 2. Comparative analysis of the value of uncorrected distance visual acuity at different negative optical loads after implantation of EDOP and trifocal IOLs

Оптическая нагрузка, дптр / Optical load, diopters	ЭДОФ-ТИОЛ / EDOP-TIOL	p
0	0	>0,05
-0,5	-0,01	>0,05
-1,0	-0,02	>0,05
-1,5	-0,01	>0,05
-2,0	-0,02	>0,05
-2,5	-0,09	<0,01
-3,0	-0,1	<0,01
-3,5	-0,14	<0,01
-4,0	-0,14	<0,01

катарактальной хирургии ЭДОФ «TECNIS Eyhance», модель ICB00 (Johnson and Johnson vision, Санта-Ана, США) [6–9]. В то же время в работах по медико-технической оценке ЭДОФ указывается на возможные различия в КД в зависимости от фирмы-производителя и, следовательно, материала и оптических характеристик ИОЛ [3]. С этих позиций, по-нашему мнению, изложенные данные представляют новизну в контексте проведенной оценки КД как одной фирмы-производителя («Rayner Intraocular Lenses Limited», Уортинг, Великобритания), так и сравнительного исследования трех типов ИОЛ (МИОЛ, ЭДОФ, ТИОЛ).

В плане обсуждения следует особенно выделить результаты работы R. Ruiz-Mesa и соавт., в которой была выполнена сравнительная оценка традиционной (статической) и динамической КД на основе измерения достаточно нового метода по оценке динамической остроты зрения [10, 11]. Полученные результаты свидетельствуют, что в группе ЭДОФ (по сравнению с МИОЛ) динамическая КД характеризовалась более плавным снижением в диапазоне оптической нагрузки от 0 до -2,0 дптр, кроме того, практически во всем диапазоне расфокусированная динамическая острота зрения была выше при имплантации ЭДОФ. При этом авторы установили статистически значимую положительную корреляцию между дефокусированной динамической и статической остротой зрения в обеих группах. Улучшение динамической КД при ЭДОФ по сравнению с МИОЛ объясняется удлинённой фокальной зоной с концентрической конструкцией дифракционных решеток на оптической поверхности [12]. Благодаря этому специальному дизайну R. Ruiz-Mesa и соавт. заключают, что клиническая эффективность ЭДОФ существенно выше МИОЛ по остроте зрения вдаль и промежуточном расстоянии [10], что в целом согласуется с альтернативными исследованиями [13–15]. Применительно к сравнительной оценке ЭДОФ и ТИОЛ следует отметить, что оба типа ИОЛ обеспечивали требуемую НКОЗ при нагрузке от -2,5 до 0 дптр или, иными словами, хороший диапазон зрения. При этом ЭДОФ давала значительно лучшую остроту зрения в диапазоне от 1 м до 50 см и несколько худшую при «ближнем» (менее 40 см) зрении [16–19].

Таким образом, применение ЭДОФ сопровождалось лучшими (по сравнению с МИОЛ) показателями НКОЗ на расстоянии от 1 м до 25 см и худшими (по сравнению с ТИОЛ) показателями НКОЗ на расстоянии от 40 до 25

см. Основываясь на данных результатах, можно прогнозировать, что ЭДОФ обеспечивает требуемое зрение вдаль и на промежуточном расстоянии с возможными трудностями при зрительной работе вблизи. В связи с этим интересно отметить, что, по данным литературы, большинство пациентов после имплантации ЭДОФ сообщали об отсутствии каких-либо затруднений при занятиях, требующих зрения вдаль (например, вождение автомобиля, прогулки на свежем воздухе). В то же время все более актуальным становится визуальное восприятие (с позиции остроты зрения) на промежуточном расстоянии, что требуется лицам зрительно-напряженного труда — профессиональным пользователям персональных компьютеров. С этой позиции практическое применение ЭДОФ признается перспективным направлением в катарактальной хирургии [20–23].

Исходя из изложенного, представляется достаточно очевидным, что зрение вблизи при имплантации ЭДОФ находится где-то между МИОЛ и ТИОЛ, при этом результаты оценки НКОЗ на дальнем и промежуточном расстоянии при ТФИОЛ и ЭДОФ практически идентичны. Данное положение в полном объеме согласуется с представленными в литературе результатами проведенной медико-технической оценки ЭДОФ [2, 24–26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной оптический принцип ЭДОФ заключается в создании фокусной точки для дальнего зрения и удлинённой фокусной точки для увеличения глубины резкости вблизи и на промежуточных расстояниях. Конструктивные особенности ИОЛ позволяют рассматривать имплантацию ЭДОФ как вариант индивидуального подхода к выбору ИОЛ, особенно с учетом возможности применения у пациентов, профессиональная деятельность которых связана с длительной зрительной работой на промежуточных расстояниях (например, пользователи персональных компьютеров). Требуется дальнейшее накопление клинического материала в контексте роли и места ЭДОФ в общей системе коррекции афакии после факэмульсификации катаракты с учетом модели ИОЛ и условий профессиональной зрительной деятельности пациента.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Коновалов М.Е. — научное редактирование;
Моренко А.В. — сбор клинического материала, анализ литературных данных, подготовка статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rocha KM. Extended Depth of Focus IOLs: The Next Chapter in Refractive Technology? J Refract Surg. 2017 Mar 1;33(3):146–149. doi: 10.3928/1081597X-20170217-01.
2. Akella SS, Juthani VV. Extended depth of focus intraocular lenses for presbyopia. Curr Opin Ophthalmol. 2018 Jul;29(4):318–322. doi: 10.1097/ICU.0000000000000490.
3. Gatinel D, Loicq J. Clinically Relevant Optical Properties of Bifocal, Trifocal, and Extended Depth of Focus Intraocular Lenses. J Refract Surg. 2016;32(4):273–280. doi: 10.3928/1081597X-20160121-07.
4. Plaza-Puche AB, Alio JL. Analysis of defocus curves of different modern multifocal intraocular lenses. Eur J Ophthalmol. 2016 Aug 4;26(5):412–417. doi: 10.5301/ejo.5000780.
5. Corbelli E, Iuliano L, Bandello F, Fasce F. Comparative analysis of visual outcome with 3 intraocular lenses: monofocal, enhanced monofocal, and extended depth of focus. J Cataract Refract Surg. 2022 Jan 1;48(1):67–74. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000706.
6. Pedrotti E, Bruni E, Bonacci E, Badalamenti R, Mastropasqua R, Marchini G. Comparative Analysis of the Clinical Outcomes With a Monofocal and an Extended Range of Vision Intraocular Lens. J Refract Surg. 2016 Jul 1;32(7):436–442. doi: 10.3928/1081597X-20160428-06.
7. Pilger D, Homburg D, Brockmann T, Torun N, Bertelmann E, von Sonnleithner C. Clinical outcome and higher order aberrations after bilateral implantation of an extended depth of focus intraocular lens. Eur J Ophthalmol. 2018 Jul;28(4):425–432. doi: 10.1177/1120672118766809.

8. Ruiz-Mesa R, Abengózar-Vela A, Aramburu A, Ruiz-Santos M. Comparison of visual outcomes after bilateral implantation of extended range of vision and trifocal intraocular lenses. *Eur J Ophthalmol*. 2017 Jun 26;27(4):460–465. doi: 10.5301/ejo.5000935.
9. Ruiz-Mesa R, Abengózar-Vela A, Ruiz-Santos M. A comparative study of the visual outcomes between a new trifocal and an extended depth of focus intraocular lens. *Eur J Ophthalmol*. 2018 Mar;28(2):182–187. doi: 10.5301/ejo.5001029.
10. Wu T, Wang Y, Yu J, Ren X, Li Y, Qiu W, Li X. Comparison of dynamic defocus curve on cataract patients implanting extended depth of focus and monofocal intraocular lens. *Eye Vis (Lond)*. 2023 Feb 1;10(1):5. doi: 10.1186/s40662-022-00323-0.
11. Ren X, Wang Y, Wang D, Wu B, Wu L, Xu Y, Yang J, Chen Z, Li X. A novel standardized test system to evaluate dynamic visual acuity post trifocal or monofocal intraocular lens implantation: a multicenter study. *Eye (Lond)*. 2020 Dec;34(12):2235–2241. doi: 10.1038/s41433-020-0780-9.
12. Rampat R, Gatinel D. Multifocal and Extended Depth-of-Focus Intraocular Lenses in 2020. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):e164–e185. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.09.026.
13. MacRae S, Holladay JT, Glasser A, Calogero D, Hilmantel G, Masket S, Stark W, Tarver ME, Nguyen T, Eydelman M. Special Report: American Academy of Ophthalmology Task Force Consensus Statement for Extended Depth of Focus Intraocular Lenses. *Ophthalmology*. 2017 Jan;124(1):139–141. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.09.039.
14. Moshirfar M, Ellis J, Beesley D, McCabe SE, Lewis A, West WB, Ronquillo Y, Hoopes P. Comparison of the Visual Outcomes of an Extended Depth-of-Focus Lens and a Trifocal Lens. *Clin Ophthalmol*. 2021 Jul 16;15:3051–3063. doi: 10.2147/OPTH.S321779.
15. Hogarty DT, Russell DJ, Ward BM, Dewhurst N, Burt P. Comparing visual acuity, range of vision and spectacle independence in the extended range of vision and monofocal intraocular lens. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Nov;46(8):854–860. doi: 10.1111/ceo.13310.
16. Liu J, Dong Y, Wang Y. Efficacy and safety of extended depth of focus intraocular lenses in cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2019 Sep 2;19(1):198. doi: 10.1186/s12886-019-1204-0.
17. Gundersen KG, Potvin R. Comparing Visual Acuity, Low Contrast Acuity and Contrast Sensitivity After Trifocal Toric and Extended Depth of Focus Toric Intraocular Lens Implantation. *Clin Ophthalmol*. 2020 Apr 22;14:1071–1078. doi: 10.2147/OPTH.S253250.
18. Song X, Liu X, Wang W, Zhu Y, Qin Z, Lyu D, Shentu X, Xv W, Chen P, Ke Y. Visual outcome and optical quality after implantation of zonal refractive multifocal and extended-range-of-vision IOLs: a prospective comparison. *J Cataract Refract Surg*. 2020 Apr;46(4):540–548. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000088.
19. Chang DH, Janakiraman DP, Smith PJ, Buteyn A, Domingo J, Jones JJ, Christie WC. Visual outcomes and safety of an extended depth-of-focus intraocular lens: results of a pivotal clinical trial. *J Cataract Refract Surg*. 2022 Mar 1;48(3):288–297. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000747.
20. Reinhard T, Maier P, Böhlinger D, Bertelmann E, Brockmann T, Kiraly L, Salom D, Piovella M, Colonval S, Mendicute J. Comparison of two extended depth of focus intraocular lenses with a monofocal lens: a multi-centre randomised trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Feb;259(2):431–442. doi: 10.1007/s00417-020-04868-5.
21. Son HS, Kim SH, Auffarth GU, Choi CY. Prospective comparative study of tolerance to refractive errors after implantation of extended depth of focus and monofocal intraocular lenses with identical aspheric platform in Korean population. *BMC Ophthalmol*. 2019 Aug 19;19(1):187. doi: 10.1186/s12886-019-1193-z.
22. Nowik KE, Nowik K, Kancierz P, Szaflik JP. Clinical Performance of Extended Depth of Focus (EDOF) Intraocular Lenses — A Retrospective Comparative Study of Mini Well Ready and Symfony. *Clin Ophthalmol*. 2022 May 26;16:1613–1621. doi: 10.2147/OPTH.S341698.
23. Savini G, Balducci N, Carbonara C, Rossi S, Altieri M, Frugis N, Zappulla E, Bellucci R, Alessio G. Functional assessment of a new extended depth-of-focus intraocular lens. *Eye (Lond)*. 2019 Mar;33(3):404–410. doi: 10.1038/s41433-018-0221-1.
24. Kancierz P, Toto F, Grzybowski A, Alio JL. Extended Depth-of-Field Intraocular Lenses: An Update. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020 May-Jun;9(3):194–202. doi: 10.1097/APO.0000000000000296.
25. Auffarth GU, Gerl M, Tsai L, Janakiraman DP, Jackson B, Alarcon A, Dick HB; Quantum Study Group. Clinical evaluation of a new monofocal IOL with enhanced intermediate function in patients with cataract. *J Cataract Refract Surg*. 2021 Feb 1;47(2):184–191. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000399.
26. Derbew H, Nega A, Tefera W, Zafu T, Tsehaye K, Haile K, Temesgen B. Assessment of Computer Vision Syndrome and Personal Risk Factors among Employees of Commercial Bank of Ethiopia in Addis Ababa, Ethiopia. *J Environ Public Health*. 2021 May 7;2021:6636907. doi: 10.1155/2021/6636907.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
 Коновалов Михаил Егорович
 доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии
 Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

ООО «Офтальмологический центр Мурманской области»
 Моренко Алексей Валерьевич
 главный врач
 ул. Карла Либкнехта, 13, Мурманск, 183038, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency
 Konovalov Mikhail E.
 MD, Associate Professor, Professor of the Department of ophthalmology
 Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

Ophthalmological Center of the Murmansk Region
 Morenko Alexey V.
 chief physician
 Karla Liebknecht str., 13, Murmansk, 183038, Russian Federation

Изучение взаимодействия заместителей стекловидного тела с поверхностью акриловых интраокулярных линз

М.А. Плехотный¹А.Г. Шичикова²О.С. Кузнецова²А.В. Терещенко^{1,3}И.Г. Трифаненкова^{1,3}Н.Н. Юдина¹, Н.М. Шилов¹

¹ Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Святослава Федорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация

² ООО предприятие «Репер-НН»
ул. Баррикад, 1, литер БЯ, оф. 5, Нижний Новгород, 603003, Российская Федерация

³ Медицинский институт ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского»
ул. С. Разина, 26, Калуга, 248023, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):688–695

Цель исследования: *In vitro* изучить степень адгезии заместителей стекловидного тела, таких как силиконовое масло различной вязкости и перфтордекалин (ПФДС), к ИОЛ из гидрофобного акрилового полимера и оценить взаимодействие заместителей стекловидного тела с ИОЛ модели МИОЛ-Soft-23 в клинических условиях. **Материал и методы.** Для эксперимента были взяты ИОЛ модели МИОЛ-Soft-23, входящие в наборы РПР-20, изготовленные методом фотополимеризации из биосовместимого пространственно-сшитого гидрофобного акрилового полимера на основе олигомеров и мономеров метакрилового ряда с фильтрами ультрафиолетовой области спектра от 19 до 23 D, и силиконовые масла разной вязкости: RS-OIL 2000 (Alchimia), SIL-5000-S (DORC), Oхane 5700 (Bausch&Lomb), ПФДС (перфтордекалин) Dk-line (Bausch&Lomb) и физиологический раствор — натрия хлорид 0,9 % (Солофарм). **Результаты.** Выявлено снижение степени адгезии силикона к поверхности акриловых гидрофобных ИОЛ по мере повышения температуры не менее чем на 1,5 %. Подтверждено отсутствие зависимости степени адгезии от степени вязкости силиконового масла, что соответствует данным литературы. Впервые получены данные по среднему проценту адгезии перфтордекалина к поверхности ИОЛ, в частности модели МИОЛ-Soft-23. Диапазон значений колебался от 0,7 до 7,2 %, средний процент покрытия $1,9 \pm 1,3$ % (выдержка при 37 ± 1 °C сроком до 14 дней) и $3,4 \pm 1,5$ % (выдержка при комнатной температуре сроком до 14 дней), что говорит о необходимости тщательного интраоперационного контроля полноты удаления капель ПФДС с поверхности ИОЛ. **Заключение.** Наличие риска адгезии остаточных капель силиконового масла и ПФДС к поверхности ИОЛ делает необходимым тщательный интраоперационный контроль полноты удаления заместителей стекловидного тела, а также дальнейший поиск наилучших способов устранения данного осложнения. Проведенный комплекс исследований позволяет рекомендовать применение ИОЛ модели МИОЛ-Soft-23 в осложненных случаях витреальной хирургии.

Ключевые слова: интраокулярная линза, гидрофобный акриловый полимер, силиконовое масло, перфтордекалин, адгезия

Для цитирования: Плехотный М.А., Шичикова А.Г., Кузнецова О.С., Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Юдина Н.Н., Шилов Н.М. Изучение взаимодействия заместителей стекловидного тела с поверхностью акриловых интраокулярных линз. *Офтальмология*. 2023;20(4):688–695. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-688-695>

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

Конфликт интересов отсутствует



Studying the Interaction of Vitreal Substitutes with the Surface of Acrylic Intraocular Lenses

M.A. Plakhotniy¹, A.G. Shichkova², O.S. Kuznetsova², A.V. Tereschenko^{1,3}, I.G. Trifanenkova^{1,3}, N.N. Yudina¹, N.M. Shilov¹

¹ The Kaluga branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Svyatoslav Fedorov str., 5, Kaluga, 248007, Russian Federation

² Reper-NN
Barricade str., 1, letter BYa, office 5, Nizhny Novgorod, 603003, Russian Federation

³ Kaluga state university named after K.E. Tsiolkovski
Stepan Razin str., 26, Kaluga, 248023, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):688–695

Purpose of the study: *In vitro* to study the degree of adhesion of vitreous substitutes, such as silicone oil of various viscosities and perfluorodecalin (PFOS), to hydrophobic acrylic polymer IOLs and evaluate the interaction of vitreous substitutes with the model MIOL-Soft-23 in the clinic. **Material and methods.** IOLs of the model MIOL-Soft-23 were taken for the experiment. MIOL-Soft-23 are included in the RPR-20 set. IOL of the model MIOL-Soft-23 is made by photopolymerization from a biocompatible spatially cross-linked hydrophobic acrylic polymer based on oligomers and monomers of the methacrylic series with filters in the ultraviolet region of the spectrum from 19 to 23 D. For the experiment, silicone oils of different viscosities were taken: RS-OIL 2000 (Alchimia), SIL-5000-S (DORC), Oxane 5700 (Bausch & Lomb), PFOS (perfluorodecalin) Dk-line (Bausch & Lomb). Also, saline sodium chloride 0.9 % (Solofarm) was used. **Results.** Revealed a decrease in the degree of silicone adhesion to the surface of acrylic hydrophobic IOLs as the temperature rises, not less than 1.5 %. The absence of dependence of the degree of adhesion on the degree of viscosity of silicone oil was confirmed, which corresponds to the literature data. For the first time, the average percentage of adhesion of perfluorodecalin to the IOL surface data were obtained, in particular, the MIOL-Soft-23 model. The range of values ranged from 0.7 to 7.2 %. The average coverage percentage is 1.9 ± 1.3 % [exposure at 37 ± 1 °C for up to 14 days] and 3.4 ± 1.5 % [exposure at room temperature for up to 14 days]. This confirms the need for careful intraoperative monitoring of the completeness of removal of PFOS droplets from the IOL surface. **Conclusion.** The presence of the risk of adhesion of residual drops of silicone oil and PFOS to the surface of the IOL necessitates careful intraoperative control of the completeness of the removal of vitreous body substitutes, as well as further search for the best ways to eliminate this complication. The conducted complex of studies makes it possible to recommend the use of IOL model MIOL-Soft-23 in complicated cases of vitreal surgery.

Keywords: intraocular lens, hydrophobic acrylic polymer, silicone oil, perfluorodecalin, adhesion

For citation: Plakhotniy M.A., Shichkova A.G., Kuznetsova O.S., Tereschenko A.V., Trifanenkova I.G., Yudina N.N., Shilov N.M. Studying the Interaction of Vitreal Substitutes with the Surface of Acrylic Intraocular Lenses. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):688–695. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-688-695>

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

В настоящее время перфторорганические жидкости (ПФОС) и силиконовое масло достаточно часто используются для внутриглазной тампонады в витреоретинальной хирургии при лечении тяжелых форм отслойки сетчатки, пролиферативной диабетической ретинопатии, последствий тяжелых проникающих ранений и других патологических состояниях глаз. Причем в ряде случаев требуется тампонада витреальной полости в течение длительного времени: дни и недели для ПФОС и месяцы, а иногда и годы для силиконового масла.

Кроме того, в последние годы наблюдается увеличение случаев комбинированных хирургических вмешательств, при которых производятся реконструктивные вмешательства не только на заднем, но и на переднем отрезке глаза. В этих случаях одновременно производится факоэмульсификация либо лентэктомию, пластика радужки и имплантация различных моделей ИОЛ.

Вместе с тем выбор оптимальной модели ИОЛ достаточно труден в каждом конкретном случае, ведь хирургу приходится учитывать не только изменение рефракции глаза на фоне тампонады, но и возможное взаимодействие материалов, применяемых для тампонады витреальной

полости, с материалом ИОЛ. Одним из частных случаев такого взаимодействия является адгезия капель ПФОС и силиконового масла к поверхности ИОЛ, что приводит к ухудшению качества зрения пациентов [1–3].

Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что степень адгезии силиконового масла зависит от свойств биоматериала ИОЛ, в первую очередь от гидрофобности материала. Было показано, что линзы из акрилового полимера имеют меньшую адгезию к силиковому маслу, чем модели на основе силикона, поскольку адгезия пропорциональна гидрофобности, а силикон является более гидрофобным, чем акриловый материал [4–8]. По мере разработки новых материалов для ИОЛ изучение степени адгезии силиконового масла *in vitro* помогает оценить возможность применения их в осложненных случаях, требующих использования заместителей стекловидного тела [9].

Учитывая также высокую потенциальную опасность оставления капель ПФОС в витреальной полости, нами был проведен ряд исследований по изучению степени адгезии капель ПФОС к поверхности ИОЛ. По нашему опыту и данным литературы, механически капли ПФОС

достаточно легко удаляются с поверхности ИОЛ струей BSS либо наконечником витреотома. Однако зачастую хирурги, не обратившие достаточного внимания на этот момент хирургии, особенно при условии сниженной визуализации, могут столкнуться с неприятным сюрпризом в послеоперационном периоде, так как наличие значительного количества ПФОС в витреальной полости может вести к повреждению клеток сетчатки и усилению воспалительных реакций [10].

Цель исследования: *In vitro* изучить степень адгезии заместителей стекловидного тела, таких как силиконовое масло различной вязкости и перфтордекалин (ПФОС), к ИОЛ из гидрофобного акрилового полимера и оценить взаимодействие заместителей стекловидного тела с ИОЛ модели МИОЛ-Soft-23 в клинике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Учитывая отсутствие стандартизированных подходов к проведению исследования материала ИОЛ с заместителями стекловидного тела, в своей работе мы опирались на данные литературы [9].

Материалы

Для эксперимента была взята ИОЛ модели МИОЛ-Soft-23, входящая в наборы RPP-20, изготовленная методом фотополимеризации из биосовместимого пространственно-сшитого гидрофобного акрилового полимера на основе олигомеров и мономеров метакрилового ряда с фильтрами ультрафиолетовой области спектра от 19 до 23 D, и силиконовое масло разной вязкости: RS-OIL 2000(Alchimia), SIL-5000-S (DORC), Oхane 5700 (Bausch&Lomb), ПФОС (перфтордекалин) Dk-line (Bausch&Lomb) и физиологический раствор (Солофарм).

Методы

1) Методика проведения адгезии силиконового масла и ПФОС к поверхности ИОЛ

На первом этапе стерильные ИОЛ извлекали из контейнера и помещали на дно сухого чистого бюкса в горизонтальном положении таким образом, чтобы оптические части ИОЛ не соприкасались, и заливали физраствором. Оставляли не менее чем на 12 часов при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ либо при комнатной температуре. На втором этапе ИОЛ извлекали и помещали в сухой чистый бюкс и приливали масло. Оставляли не менее чем на 12 часов при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ либо при комнатной температуре. После этого ИОЛ извлекали из масла, помещали в сухой чистый бюкс, заливали дистиллированной водой. Выдерживали в течение 5–10 минут, после этого извлекали из воды и помещали на специальный «столик» и в кювету, заполненную водой. Схема выдержки ИОЛ изображена на рисунке 1.

Затем проводилось фотографирование ИОЛ с двух сторон. При этом ИОЛ располагали так, чтобы ее оптическая часть не касалась краев «столика» и стенок кюветы. Такое расположение ИОЛ позволяет делать качественное фото с обеих сторон, не извлекая ИОЛ из кюветы. Фотографирование ИОЛ, выдержанных в ПФОС, проводили несколько иначе: их размещали не на «столик», а на боковую стенку кюветы.

Фотографирование выполняли камерой Samsung S5KGM1, 48МП высокого разрешения со штатива через окуляр микроскопа при 20-кратном увеличении под стереомикроскопом «Альтами CM0745».

2) Количественная оценка степени адгезии силиконового масла и ПФОС

Количественный подсчет степени покрытия ИОЛ проводили с использованием программы для обработки изображений ImageJ. Для этого загружали фотографию ИОЛ, измеряли общую площадь оптической части ИОЛ, затем измеряли площадь капель с каждой стороны. Степень адгезии силиконового масла и ПФОС считали как среднее значение отношения суммы площадей капель масла к площади поверхности ИОЛ.

3) Изучение взаимодействия заместителей стекловидного тела и ИОЛ в клинике

В клинической части исследования нами было прооперировано 10 пациентов (6 мужчин, 4 женщины) в период с января 2022 по июнь 2023 года. Все пациенты имели дислокацию нативного

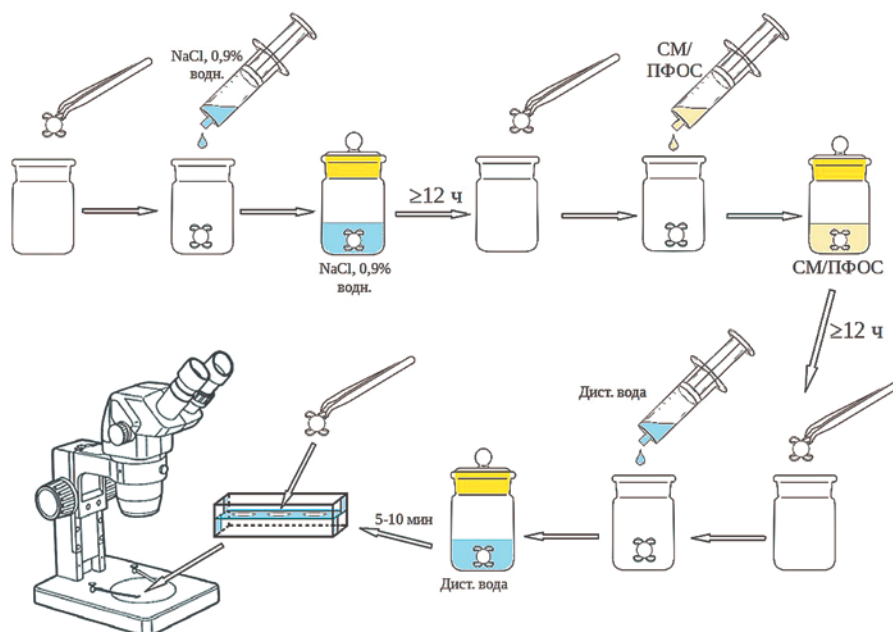


Рис. 1. Схема проведения исследования

Fig. 1. Scheme of the study

хрусталика в витреальную полость и тотальную воронкообразную отслойку сетчатки. В ходе хирургического лечения у всех пациентов применяли краткосрочную тампонаду ПФОС с целью подъема дислоцированного хрусталика в передние отделы стекловидного тела с дальнейшим его удалением. Всем пациентам производили краткосрочную, сроком на 4 дня, тампонаду витреальной полости раствором ПФОС с дальнейшей длительной, на срок не менее 3 месяцев, тампонадой витреальной полости силиконовым маслом. Всем пациентам в ходе хирургического вмешательства была имплантирована ИОЛ МИОЛ-Soft-23 со склеральной фиксацией.

Определение степени взаимодействия ИОЛ и заместителей стекловидного тела оценивали клинически по наличию прилипания капель ПФОС или силиконового масла к поверхности ИОЛ при их удалении из стекловидного тела. В послеоперационном периоде всем пациентам, помимо стандартного офтальмологического исследования, выполняли биомикроскопию и фоторегистрацию переднего отдела глаза, что позволяло оценить наличие остаточных капель ПФОС или силиконового масла на поверхности. Срок наблюдения составил от 2 до 14 месяцев.

Таблица 1. Значения величины адгезии силиконового масла различной вязкости к поверхности гидрофобной ИОЛ модели МИОЛ-Soft-23, выдержанной при разной температуре

Table 1. Values of adhesion of silicone oils of various viscosities to the surface of hydrophobic IOLs of the MIOL-Soft-23 model, kept at different temperatures

Силиконовое масло / Silicone oil	Температура выдержки / Holding temperature	Среднее значение / Average value, %	Диапазон значений / Range of values, %	Среднее квадратичное отклонение SD / Standard deviation SD, %
RS-OIL 2000 (Alchimia)	$37 \pm 1^\circ\text{C}$	8,3	4,6–13,7	4,8
	$t^\circ_{\text{ком.}}$	14,1	9,0–19,2	3,6
SIL-5000-S (DORC)	$37 \pm 1^\circ\text{C}$	11,8	2,6–18,0	8,1
	$t^\circ_{\text{ком.}}$	13,4	3,4–20,7	5,5
Oxane 5700 (Bausch&Lomb)	$37 \pm 1^\circ\text{C}$	12,4	4,9–19,8	7,4
	$t^\circ_{\text{ком.}}$	14,7	9,5–20,6	3,5

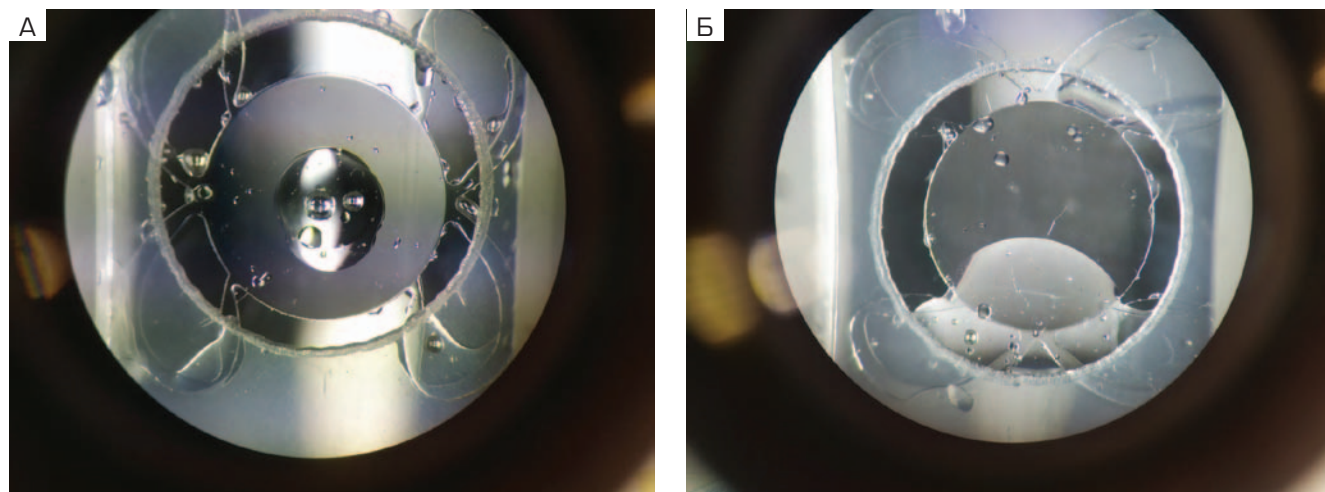


Рис. 2. Фотографии ИОЛ, выдержанных в силиконовом масле: А — пример фотографии с каплями масла; Б — капли масла, которые стекли в гаптическую часть ИОЛ

Fig. 2. Photographs of IOLs soaked in silicone oil: A — an example of a photograph with oil drops; B — drops of oil flowing into the haptic part of the IOL

РЕЗУЛЬТАТЫ

Адгезия силиконового масла МИОЛ-Soft-23

Общие результаты расчетов площади покрытия ИОЛ модели МИОЛ-Soft-23 для каждого типа силиконового масла, полученные при разных температурах, представлены в таблице 1; пример фото ИОЛ с каплями масла представлен на рисунке 2А. Средний процент адгезии силиконового масла к поверхности ИОЛ при выдержке в условиях комнатной температуры варьировал в диапазоне 13,4–14,7 % (пересчет на одну сторону ИОЛ), а при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ — в диапазоне 8,3–12,4 %. При этом вязкость масла не оказывала заметного влияния на степень адгезии, тогда как повышение температуры снижало ее не менее чем на 1,5 %. Среднее значение процента адгезии масла при этом во всех случаях не превышало 15 %.

Следует также отметить, что геометрия ИОЛ в некоторой степени влияла на результат исследований. Объект исследования — ИОЛ с закрытой гаптической частью («петля»), поэтому удаление масла с поверхности ИОЛ может быть осложнено тем, что масло стекало в эти петли и задерживалось в них (рис. 2Б).

Таблица 2. Значения величины адгезии перфтордекалина (ПФОС) различной вязкости к поверхности гидрофобной ИОЛ модели МИОЛ-Soft-23, выдержанной при разной температуре**Table 2.** Values of adhesion of perfluorodecalin (PFOS) of various viscosities to the surface of hydrophobic IOLs of the MIOL-Soft-23 model, kept at different temperatures

Время выдержки / Holding time	Температура выдержки / Holding temperature	Среднее значение / Average value, %	Диапазон значений / Range of values, %	Среднее квадратичное отклонение SD / Standard deviation SD, %
3 дня / 3 days	37 ± 1°C	0,8	0,8–0,8	0,0
	t° _{КОМБЛ}	1,8	1,0–2,6	1,1
7 дней / 7 days	37 ± 1°C	3,0	1,5–4,6	2,2
	t° _{КОМБЛ}	5,5	3,8–7,2	2,4
14 дней / 14 days	37 ± 1°C	1,9	0,7–3,1	1,8
	t° _{КОМБЛ}	3,0	2,3–3,6	0,9

Таблица 3. Сводные литературные данные для гидрофобных акриловых ИОЛ**Table 3.** Summary of literature data for hydrophobic acrylic IOLs

Модель ИОЛ, производитель / IOL Model, manufacturer	Материал ИОЛ / IOL material	Силиконовое масло / производитель / Silicone oil / manufacturer	Адгезия масла / Oil adhesion, %	Диапазон значений / Range of values, %	Среднее квадратичное отклонение SD / Standard deviation SD, %	Литература / Literature
ClareonCNA0T0, AlconLaboratories	Гидрофобные акриловые (желтые) / Hydrophobic acrylic (yellow)	Siluron5000, GeuderAG	8	4–22	4	Gerd U. Auffarth, 2021
AcrySofSN60WF, AlconLaboratories	Гидрофобные акриловые (желтые) / Hydrophobic acrylic (yellow)	Siluron5000, GeuderAG	9	1–17	4	
(Модель не указана) / Model not specified, Alconand-Allergan MedicalOptics	Мягкая акриловая / Soft acrylic	AdatoSil 5000, Escalon Ophthalmics	33,7	15,0–57,6	13,9	DavidJ.Apple, 1997
FV-60A, 66VisionTechCo. Ltd., China	Однокомпонентные гидрофобные акриловые / One-part hydrophobic acrylic	RT Sil-01 5000, Acric TecGmbH	33,23	–	8,89	Xiao-Dan Huang, 2012
AcrySof-SA60AT, Alcon	Однокомпонентные гидрофобные акриловые / One-part hydrophobic acrylic	Silicon 1000, Richard-JamesInc	15,7	16,5–17,4	2,7	Hakan F. Öner, 2003
		Oxane, 1300Chauvin-Opia	15,2	14,8–15,7	0,6	
		Acrisil, 5000Acritec	14,9	14,1–15,8	1,2	
AcrySof, Alcon	Гидрофобные акриловые / Hydrophobic acrylic	AdatoSil 1000, Escalon Ophthalmic	17,1	13,9–21,8	3,2	E. McLoone, 2001
SenSarAR40, Allergan	3-компонентная акриловая (гаптика из ПММА) / 3-part acrylic (PMMA haptics)	AdatoSil 1000, Escalon Ophthalmic	21,5	17,2–24,9	2,7	E. McLoone, 2001
Raysoft, Rayner	Гидроксиэтилметакрилат / Hydroxyethylmeth acrylate	AdatoSil 1000, Escalon Ophthalmic	5,2	3,0–7,5	1,7	E. McLoone, 2001
МИОЛ-Soft-23, Reper	Гидрофобные акриловые / Hydrophobic acrylic	RS-OIL 2000, Alchimia	8,3 14,1	4,6–13,7 9,0–19,2	4,8 3,6	Наши данные / Our data
		SIL-5000-S, DORC	11,8 13,4	2,6–18,0 3,4–20,7	8,1 5,5	
		Oxane 5700, Bausch&Lomb	12,4 14,7	4,9–19,8 9,5–20,6	7,4 3,5	

Адгезия перфторорганического соединения (ПФОС) — перфтордекалина

В таблице 2 представлены результаты величины адгезии для ИОЛ, выдержанной разное время в ПФОС при разных температурах. Среднее значение процента прилипания ПФОС к поверхности ИОЛ, выдержанной разное время, составляет 0,8–5,5 %. Ни время выдержки, ни температура не оказывали влияние на величину адгезии, во всех случаях эта величина не превышала 7,5 %. При этом ПФОС легко удалялся с поверхности ИОЛ механически под действием струи физиологического раствора, после этого заметных капель ПФОС на поверхности ИОЛ не оставалось.

По данным литературы, акриловые ИОЛ имеют разную степень адгезии к силиконовому маслу, и они в настоящее время широко применяются в случае сложных витреоретинальных вмешательств.

В таблице 3 представлены сводные литературные данные для гидрофобных акриловых ИОЛ. В представленных источниках информации значения площади адгезии гидрофобных ИОЛ различных моделей и производителей варьируют от 5,2 % (RaySoft, ИОЛ из смешанной композиции, не является чисто гидрофобной) до 33,23 % (ИОЛ FV-60A). Среднее значение площади покрытия маслом рассмотренных ИОЛ колеблется в пределах 15 %.

Результаты взаимодействия заместителей стекловидного тела и ИОЛ МИОЛ-Soft-23 в клинике

Ни в одном случае интраоперационного применения ПФОС, в том числе и при интравитреальном оставлении ПФОС на срок до 4 суток, нами не было выявлено наличие остаточных капель ПФОС на поверхности ИОЛ либо в витреальной полости.

Завершение силиконовой тампонады было произведено у 8 из 10 пациентов. Причем у 2 из них было обнаружено прилипание остаточных капель силиконового масла к задней поверхности ИОЛ. Эти капли плохо смывались при помощи физиологического раствора или вискоэластика и были удалены с помощью наконечника витреотома [3]. Причем мелкие остаточные капли силиконового масла на поверхности ИОЛ сохранялись в течение всего срока наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В 1990-х годах в нескольких исследованиях сообщалось о редком клиническом осложнении, встречающемся при использовании силиконового масла. Пациентам с имплантированной силиконовой ИОЛ потребовалась витреоретинальная операция с тампонадой силиконовым маслом, и впоследствии у них наблюдалось снижение остроты зрения и зрительные аберрации. Хирурги выявляли капли силиконового масла, прилипшие к линзам; попытки удаления масла с помощью инструментов для витрэктомии и аспирации не увенчались успехом [3].

В дальнейшем были проведены исследования *in vitro* для оценки адгезии силиконового масла к ИОЛ из различных материалов и к хрусталику энуклеированного глаза человека, которые показали среднее значение адгезии $\pm$ стандартное отклонение $11 \pm 6 \%$ [1]. Масло легко удалялось с поверхности хрусталика путем введения вискоэластика. Эти исследования положили начало исследованию степени адгезии силиконового масла со многими типами и материалами ИОЛ.

При проведении исследований нами было выявлено несколько интересных фактов, не описанных в литературе ранее. Например, было показано снижение степени адгезии силикона к поверхности акриловой гидрофобной ИОЛ по мере повышения температуры не менее чем на 1,5 %. Было подтверждено отсутствие зависимости степени адгезии от степени вязкости силиконового масла, что соответствует данным литературы [9].

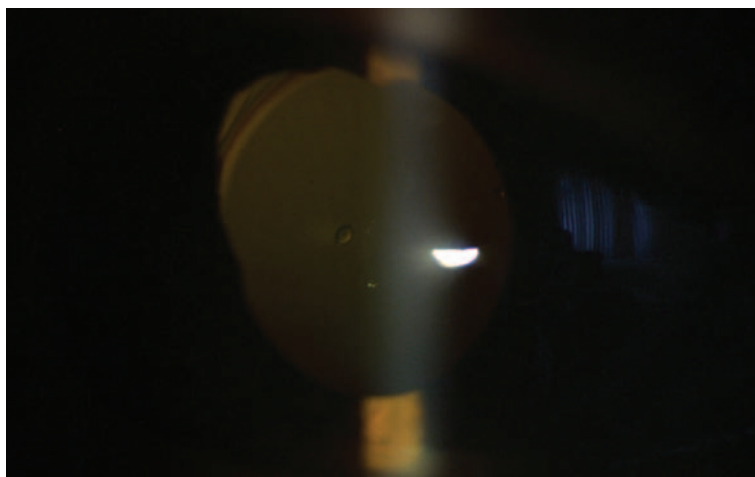


Рис. 3. Адгезия единичной капли СМ в оптической зоне ИОЛ

Fig. 3. Adhesion of a single SM drop in the optical zone of the IOL

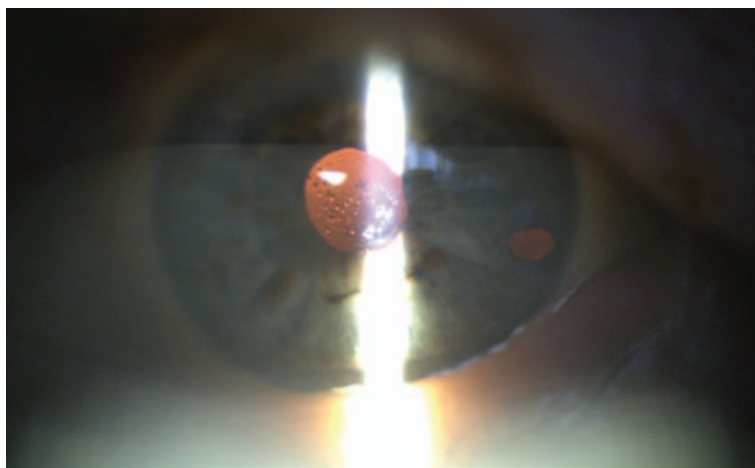


Рис. 4. Адгезия множественных мелких капель силиконового масла на поверхности ИОЛ после удаления силиконового масла

Fig. 4. Adhesion of multiple small droplets of silicone oil on the IOL surface after removing the silicone oil.

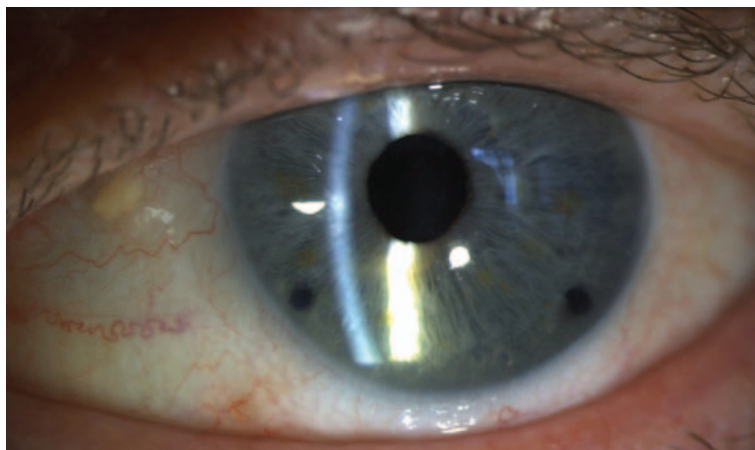


Рис. 5. ИОЛ МИОЛ-Soft-23 фиксирована склерально, силикон удален, острота зрения 0.3, поверхность ИОЛ чистая

Fig. 5. IOL MIOL-Soft-23 fixed sclerally, silicone removed, visual acuity 0.3, IOL surface clean

Нами впервые были получены данные по среднему проценту адгезии перфтордекалина к поверхности ИОЛ, в частности модели МИОЛ-Soft-23. Диапазон значений колебался от 0,7 до 7,2 %, средний процент покрытия $1,9 \pm 1,3$ % (выдержка при 37 ± 1 °C сроком до 14 дней) и $3,4 \pm 1,5$ % (выдержка при комнатной температуре сроком до 14 дней), что говорит о необходимости тщательного интраоперационного контроля полноты удаления капель ПФОС с поверхности ИОЛ.

В настоящее время ведется активный поиск новых, перспективных и безопасных заместителей стекловидного тела. В качестве подобных материалов рассматриваются такие соединения, как гиалуроновая кислота, гидрогель, хитозан, коллаген, геллан, альгинат [11]. По-видимому, в скором времени возможно проведение клинических испытаний таких соединений, как глицидилметакрилат гиалуроновой кислоты, поливиниловый (модифицированный) спирт, поли(этиленгликоль), поли(пропиленгликоль) и поли(ε-капролактон).

В настоящее время не существует стандартизованных методик исследования взаимодействия ИОЛ с заместителями стекловидного тела. По нашему мнению, использованный в нашей работе метод является наиболее адекватным и приближенным к реальности, поэтому он может стать основой для стандартизации

исследования совместимости новых ИОЛ с различными, в том числе и перспективными, заместителями стекловидного тела [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наличие риска адгезии остаточных капель силиконового масла и ПФОС к поверхности ИОЛ делает необходимым тщательный интраоперационный контроль полноты удаления заместителей стекловидного тела, а также дальнейший поиск наилучших способов устранения данного осложнения.

2. Полученные нами результаты полностью соответствуют данным литературы для аналогичных моделей ИОЛ. Материал ИОЛ модели МИОЛ-Soft-23 обладает степенью адгезии к силиковому маслу, сопоставимой с зарубежными аналогами.

3. Проведенный комплекс исследований позволяет рекомендовать применение ИОЛ модели МИОЛ-Soft-23 в осложненных случаях витреальной хирургии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Плахотный М.А. — разработка и дизайн исследования, написание текста статьи; Шичкова А.Г. — анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; Кузнецова О.С. — сбор исходных данных, написание текста статьи; Терещенко А.В. — окончательное утверждение рукописи; Трифаненкова И.Г. — критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, редактирование текста; Юдина Н.Н. — анализ и интерпретация данных, редактирование текста; Шилов Н.М. — анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Apple DJ, Federman JL, Krocklitz TJ, Sims JC, Kent DG, Hamburger HA, Smiddy WE, Cox Jr MS, Hassan TS, Compton SM, Thomas SG. Irreversible silicone oil adhesion to silicone intraocular lenses. A clinicopathologic analysis. *Ophthalmology*. 1996;103(10):1555–1562. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30463-6.
- McLoone E, Mahon G, Archer D, Best R. Silicone oil-intraocular lens interaction: which lens touse? *Br J Ophthalmol*. 2001;85:543–545. doi: 10.1136/bjo.85.5.543.
- Kusaka S, Kodama T, Ohashi Y. Condensation of silicone oil on the posterior surface of a silicone intraocular lens during vitrectomy. *American Journal of Ophthalmology*. 1996;121(5):574–575. doi: 10.1016/s0002-9394(14)75436-4.
- Arthur SN, Peng Q, Apple DJ, Escobar-Gomez M, Bianchi R, Pandey SK, Werner L. Effect of heparin surface modification in reducing silicone oil adherence to various intraocular lenses. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2001;27(10):1662–1669. doi: 10.1016/s0886-3350(01)00891-4.
- Apple DJ, Isaacs RT, Kent DG, Martinez LM, Kim S, Thomas SG, Basti S, Barker D, Peng Q. Silicone oil adhesion to intraocular lenses: An experimental study comparing various biomaterials. *J Cataract Refract Surg*. 1997;23(4):536–44. doi: 10.1016/s0886-3350(97)80210-6.
- Rosca C, Munteanu M, Tamasoi I, Petrovic Z, Balica N, Nicula C, Cretu O. Calcification of hydrophilic acrylic intraocular lens in eyes with silicone oil tamponade — an interventional case series report. *Acta Ophthalmologica*. 2016;94(6):625–627. doi: 10.1111/aos.12887.
- Huang XD, Li HY, Lin L, Yao K. Reduced silicone oil adherence to silicone intraocular lens by surface modification with 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine. *Current Eye Research*. 2013;38(1):91–96. doi: 10.3109/02713683.2012.704477.
- Öner HF, Saatci OA, Sarioglu S, Durak I, Kaynak S, Çabuk M. Interaction of Intraocular Lenses with Various Concentrations of Silicone Oil: An Experimental Study. *Ophthalmologica*. 2003;217:124–128. doi: 10.1159/000068561.
- Auffarth GU, Fang H, Wang Q, Hengerer F, Khoramnia R, Son HS, Schickhardt S. Silicone Oil Adhesion to Hydrophobic Acrylic Intraocular Lenses: A Comparative Laboratory Study of a New versus an Established Hydrophobic Acrylic Intraocular Lens Material. *Journal of Ophthalmology*. 2021;10:1387987. doi: 10.1155/2021/1387987.
- Mertens S, Bednarz J, Engelmann K. Evidence of toxic side effects of perfluorohexyloctane after vitreoretinal surgery as well as in previously established in vitro models with ocular cell types. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(12):989–995. doi: 10.1007/s00417-002-0561-0.
- Schulz A, Szurman P. Vitreous Substitutes as Drug Release Systems. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11(9):14. doi:10.1167/tvst.11.9.14.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Плахотный Михаил Алексеевич
кандидат медицинских наук, заведующий оперблоком
ул. им. Святослава Федорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4099-819X>

ООО предприятие «Репер-НН»
Шичкова Анна Геннадьевна
начальник производства и разработок
ул. Баррикад, 1, литер БЯ, оф. 5, Нижний Новгород, 603003, Российская Федерация

ООО предприятие «Репер-НН»
Кузнецова Ольга Сергеевна
сотрудник
ул. Баррикад, 1, литер БЯ, оф. 5, Нижний Новгород, 603003, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Kaluga branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Plakhotniy Mikhail A.
PhD, head of Operations unit
Svyatoslav Fedorov str., 5, Kaluga, 248007, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4099-819X>

Reper-NN
Shichkova Anna G.
head of production and development
Barricade str., 1, letter BYa, office 5, Nizhny Novgorod, 603003, Russian Federation

Reper-NN
Kuznetsova Olga S.
employee
Barricade str., 1, letter BYa, office 5, Nizhny Novgorod, 603003, Russian Federation

Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Медицинский институт ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского»
 Терещенко Александр Владимирович
 доктор медицинских наук, директор филиала, профессор
 ул. им. Святослава Федорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация
 ул. С. Разина, 26, Калуга, 248023, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Медицинский институт ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского»
 Трифаненкова Ирина Георгиевна
 доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, профессор
 ул. им. Святослава Федорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация
 ул. С. Разина, 26, Калуга, 248023, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Юдина Нина Николаевна
 кандидат медицинских наук, заведующая отделением витреоретинальной хирургии
 ул. им. Святослава Федорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2135-8162>

Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Шилов Николай Михайлович
 кандидат медицинских наук, заведующий приемным отделением
 ул. им. Святослава Федорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2392-3049>

Kaluga branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
 Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovski
 Tereshchenko Alexander V.
 MD, director, Professor
 Svyatoslav Fedorov str., 5, Kaluga, 248007, Russian Federation
 Stepan Razin str., 26, Kaluga, 248023, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Kaluga branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
 Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovski
 Trifanenkova Irina G.
 MD, deputy director for research, Professor
 Svyatoslav Fedorov str., 5, Kaluga, 248007, Russian Federation
 Stepan Razin str., 26, Kaluga, 248023, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Kaluga branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
 Yudina Nina N.
 PhD, head the of Vitreoretinal surgery department
 Svyatoslav Fedorov str., 5, Kaluga, 248007, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2135-8162>

Kaluga branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
 Shilov Nikolai M.
 PhD, head of the Reception department
 Svyatoslav Fedorov str., 5, Kaluga, 248007, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2392-3049>



ПЕРВЫЕ В РОССИИ

Компания Reper первой в России сделала мягкую линзу в 2004 году.

В 2023 году линзы Reper занимают самую большую долю российского рынка.

РЕКЛАМА

МИОЛ-Soft-23
 Создана совместно с Чебоксарским филиалом МНТК и в дальнейшем развития в сотрудничестве со Старостиним В.А.

Горячая линия
 для пациентов и врачей:
 +7 (831) 229-60-39
www.reper.ru

Особенности биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза у пациентов после радиальной кератотомии

А.С. Апостолова¹А.В. Малышев²А.А. Бойко¹, А.А. Сергиенко³, В.А. Шипилов¹¹ 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 ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края
пл. Победы, 1, Краснодар, 350007, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):696–703

Цель: выявить особенности биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза у пациентов после радиальной кератотомии. **Пациенты и методы.** Обследовано 87 глаз после радиальной кератотомии, средний возраст $59,8 \pm 0,83$ года, с глаукомой 47 глаз, без — 40 глаз. Были сформированы три группы: 17 глаз с ЦТР менее 530 мкм; 30 глаз с ЦТР 530–580 мкм; 40 глаз с ЦТР более 580 мкм. Группа контроля — близорукие пациенты без глаукомы, без ПЭС, старше 45 лет. Томографию роговицы и биомеханические параметры измеряли с помощью Pentacam (Oculus) и CorVis ST соответственно. **Результаты.** В глазах после РК жесткость роговицы (DA ratio, R) была выше в сравнении с контролем и возрастает с увеличением ЦТР. Жесткость фиброзной оболочки глаза (SP-A1) после РК снижена в сравнении с контролем и возрастает с увеличением ЦТР. Анализ SSI показал более высокую жесткость глазного яблока, чем в контроле, независимо от ЦТР. BGF выше в глазах после РК в сравнении с контролем с максимальным значением при тонких роговицах. ГС после РК характерен для глаз с глаукомой, при ЦТР более 580 мкм — это клинический детектор глаукомы, при тонкой роговице — нет. **Заключение.** Для глаза после РК характерна более жесткая роговица, сниженная жесткость фиброзной капсулы глаза, общее возрастание жесткости глазного яблока, а также гиперметропический сдвиг рефракции.

Ключевые слова: радиальная кератотомия, центральная толщина роговицы, тонометрия, роговично-компенсированное давление, биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза, гиперметропический сдвиг рефракции

Для цитирования: Апостолова А.С., Малышев А.В., Бойко А.А., Сергиенко А.А., Шипилов В.А. Особенности биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза у пациентов после радиальной кератотомии. *Офтальмология*. 2023;20(4):696–703. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-696-703>

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

Конфликт интересов отсутствует



Features of the Biomechanical Parameters of the Fibrous Capsule of the Eye in Patients after Radial Keratotomy

A.S. Apostolova¹, A.V. Malyshev², A.A. Boiko¹, A.A. Sergienko³, V.A. Shipilov¹

¹ 000 "Tri-Z"

Krasnykh Partizan str., 186 Krasnodar, 350047, Russian Federation

² Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named. prof. S.V. Ochapovsky
1 May str., 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation

³ Children's regional clinical hospital
Pobedy square str., 1, Krasnodar, 1350007, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):696–703

Objective: to identify the features of biomechanical parameters of the fibrous capsule of the eye in patients after radial keratotomy (RK). **Materials and methods.** 87 eyes were examined after radial keratotomy, the average age was 59.8 ± 0.83 years. With glaucoma 47 eyes, without — in 40 eyes. Patients were divided into three groups: 17 eyes with a central corneal thickness (CCT) of less than 530 microns; 30 eyes with a CCT of 530–580 microns; 40 eyes with a CCT of more than 580 microns. The control group consists of myopic patients without glaucoma, without PES, over 45 years old. Corneal tomography and biomechanical parameters were measured using Pentacam (Oculus) and CorVis ST, respectively. **Results.** in the eyes after RK, the corneal stiffness (DA ratio, R) is higher in comparison with the control and increases with an increase in CCT. The stiffness of the fibrous capsule of the eye (SP-A1) after RK is reduced in comparison with the control and increases with an increase in CCT. The SSI analysis showed a higher stiffness of the eyeball than in the control, regardless of the CCT. BGF is higher in the eyes after RK compared to the control with the maximum value for thin corneas. Hyperopic shift (HS) after RK is distinctive for eyes with glaucoma. With a CCT of more than 580 microns, HS is a clinical glaucoma detector, with thin corneas, it is not. **Conclusion.** The eye after RK is characterized by an increase in the stiffness of the cornea, a decrease in the stiffness of the fibrous capsule of the eye, a general increase in the stiffness of the eyeball and HS.

Keywords: radial keratotomy, central corneal thickness, tonometry, corneal-compensated pressure, biomechanical properties of the fibrous capsule of the eye, Hyperopic shift

For citation: Apostolova A.S., Malyshev A.V., Boiko A.A., Sergienko A.A., Shipilov V.A. Features of the Biomechanical Parameters of the Fibrous Capsule of the Eye in Patients after Radial Keratotomy. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):696–703. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-696-703>

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

There is no conflict of interests

Роговица — часть фиброзной оболочки глаза, сложная с точки зрения гистологической структуры ткань, которая обладает вязкоупругими биомеханическими свойствами [1]. Однако структура роговицы может быть нарушена в некоторых клинических ситуациях, которые могут быть физиологическими, патологическими, как при развитии эктатических заболеваний, или терапевтическими при кераторефракционных вмешательствах [2]. Эти события влияют на биомеханическое состояние роговицы, могут привести к изменениям в топографии и биомеханике роговицы и повлиять на точность измерения офтальмотонуса [3].

Одним из популярных вмешательств на роговице в 70–80-е годы прошлого столетия являлась радиальная кератотомия, которую широко применяли в клинической практике для хирургической коррекции сферической миопии и астигматизма. По примерным оценкам, в России только в системе МНТК «Микрохирургия глаза» к 2000 году было выполнено свыше 600 тысяч радиальных кератотомий, а в США к 1995 году — более 1 миллиона.

Передняя радиальная кератотомия (РК) — офтальмологическая операция, которая предполагает нанесение на роговицу глубоких неперфорирующих надрезов

(насечек) с целью изменения ее формы и, как следствие, оптической силы. Эти надрезы наносили от лимба до центральной зоны диаметром 3 мм, которая оставалась свободной от насечек. Итогом этой операции являлось изменение топографии роговицы. В центральной зоне роговицы происходит уплощение и увеличение радиуса кривизны, радиус кривизны средней периферии роговицы уменьшается. В настоящий момент эта кераторефракционная операция вытеснена эксимерлазерной хирургией из-за большого количества осложнений и отдаленных последствий. В современной клинической практике встречаются такие отдаленные последствия РК, как повышение риска контузионных травм, рефракционные ошибки при расчете оптической силы интраокулярных линз, влияние изменений роговицы на показатели тонометрии, прогрессирующий гиперметропический сдвиг в отдаленные сроки после операции [4].

Известно, что после кераторефракционных вмешательств изменяются биомеханические параметры роговицы. Существуют данные, что после проведения операции Ласик гистерезис роговицы и фактор резистентности значительно уменьшаются [5]. Однако вопрос о влиянии РК на биомеханические параметры фиброзной оболочки глаза недостаточно изучен.

В настоящее время одной из самых современных методик контроля ВГД является исследование при помощи анализатора биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза с использованием технологии визуализации роговицы (CorVis ST, Oculus), что позволяет измерить механические свойства, а также ее жесткость (SP) [6]. При этом пока отсутствуют нормативные значения показателей роговицы и склеры для разных групп пациентов, в клинической практике полученные данные чаще всего сравнивают со среднестатистической нормой, в некоторых случаях дополнительно учитывают рефракцию и стадию глаукомы [7]. Однако на данный показатель дополнительно оказывают влияние возраст, уровень внутриглазного давления, центральная толщина роговицы, величина переднезадней оси глаза, объем передней камеры глаза, состояние глазной поверхности, наличие псевдоэкссфолиативного синдрома, перенесенные кераторефракционные вмешательства, длительность гипотензивной терапии глаукомы, перенесенные антиглаукомные вмешательства в анамнезе [8, 9].

Анализ биомеханических показателей позволяет дополнительно оценить риск прогрессирования глаукомы, чему посвящен ряд научных работ [7, 10]. При помощи Oculus Corvis ST мы получили возможность провести скрининг риска развития глаукомы у пациентов при низких цифрах внутриглазного давления. По данным иностранных авторов, чувствительность данной методики составляет 76 %, специфичность — 77 % [11]. Данное исследование включало 70 глаз с глаукомой низкого давления, результаты сравнивали со здоровыми глазами, однако группы не были сходны по возрасту. Авторы обращают внимание, что эта методика применима в глазах без офтальмогипертензии и без применения гипотензивного режима, так как и тот и другой фактор меняют биомеханику фиброзной оболочки глаза.

Особенно сложную задачу представляет контроль ВГД в глазах после перенесенной РК. Для всех способов измерения ВГД, основанных на аппланационной методике, существуют общие недостатки, не позволяющие использовать их у пациентов с ранее проведенной РК. Диагноз глаукомы в таких глазах зачастую вызывает крайние затруднения в связи со сложностью контроля ВГД и оценки морфометрических изменений диска зрительного нерва и сетчатки. В России эта проблема активно изучается в связи с большим распространением ранее этой методики коррекции миопии и большим количеством пациентов, обращающихся за офтальмологической помощью [12].

В России разработана и запатентована авторская методика контроля ВГД у пациентов после перенесенной РК, характеризующаяся тем, что измерение проводят с помощью контактной точечной офтальмотонометрии, при этом зонд располагают на средней периферии роговицы в темпоральном или назальном секторе между насечками прибором Icare Pro [13].

Отечественными авторами разработан также способ прогнозирования риска развития глаукомы у пациентов,

перенесших переднюю радиальную кератотомию, при использовании ротационной Шаймпфлюг-камеры. При этом определяют значение суммарного отклонения точек передней поверхности роговицы в периферической зоне от референтных значений отдельно в утреннее и дневное время. Авторы прогнозируют риск развития глаукомы при изменении суммарного отклонения в дневное время на 20 % и более по сравнению с утренним значением и рекомендуют последующее наблюдение за пациентом [14].

Цель: выявить особенности биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза у пациентов после перенесенной радиальной кератотомии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В наше исследование были включены 465 глаз пациентов, обратившихся за диагностическим обследованием с клинику. Пациенты уже наблюдались с установленным диагнозом глаукома или обратились с диагнозом «Подозрение на глаукому».

В группу исследования были включены пациенты с ранее проведенной радиальной кератотомией — всего 87 глаз.

Средний возраст пациентов составил $59,80 \pm 0,83$ года. Группа имела неравное гендерное распределение, мужчин было 34 (39 %), женщин — 53 (61 %). Средняя длина переднезадней оси глаза составила $26,03 \pm 0,15$ мм.

Глаукома в исследуемой группе определена в 47 глазах, в 40 глазах диагноз был не подтвержден. У пациентов с глаукомой начальная стадия была диагностирована в 27 глазах (31 % случаев), развитая — в 11 (12,5 % случаев), далекозашедшая — в 8 (9 % случаев), терминальная — в 1 (1 % случаев).

В качестве группы контроля выбраны близорукие пациенты без глаукомы, без ПЭС с длиной переднезадней оси глаза более 24,00 мм в возрасте более 45 лет.

Диагностическое обследование на предмет глаукомы включало визометрию, тонометрию, пахиметрию, гониоскопию, оптическую когерентную томографию (Cirrus HD-OCT 5000 (CarlZeiss)), стандартную автоматизированную периметрию (САП) (периметр TomeyAP-1000) по программе «глаукома скрининг». Биометрические параметры глаза исследованы на приборе Zeiss IOL Master 700. Стандартную бесконтактную тонометрию выполняли с помощью Reichert 7 CR с возможностью определения роговично-компенсированного давления. Томографию роговицы и биомеханические параметры измеряли с помощью Pentacam (Oculus) и CorVis ST соответственно. Показатель DA Ratio указывает на соотношение между амплитудой деформации роговицы на вершине и в 2-мм зоне, позволяет судить о степени жесткости роговицы.

Integr. Radius (R) — радиус роговицы, вписанный в вогнутую поверхность, или обратное значение вписанного радиуса кривизны роговицы. SP-A1 — уникальный параметр жесткости, представляется в виде формулы силы, деленной на смещение роговицы, и определен

конечным значением давления, разделенным на амплитуду прогиба, который измеряется в мм рт. ст./мм и описывает жесткость фиброзной оболочки глазного яблока. Stress Strain Index (SSI) — индекс напряжения и деформации — параметр жесткости материала и включает функцию биомеханики всего глаза, а не только роговицы. Этот фактор был принят за 1,0 для среднего экспериментального поведения, полученного для ткани роговицы у пациентов в возрасте 50 лет [15]. SSI — это параметр для устранения зависимости роговично-компенсированного ВГД от биомеханики роговицы и оценки жесткости материала, которая отличается от параметра жесткости (SP). BGF — показатель, отражающий возможность развития глаукомы при низких цифрах ВГД, его можно считать скрининговым показателем для глаукомы низкого давления (ГНД).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартного пакета программ статистического анализа «SPSS 16.0 for Windows» с обработкой данных методами вариационной статистики, включающими вычисление средних значений, стандартных отклонений, ошибок средних, коэффициента корреляции Пирсона. Критический уровень статистической значимости составлял менее 0,05. Приводимые параметры с нормальным распределением были представлены в формате $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с миопией и проведенной ранее радикальной кератотомией были разделены по параметрам

средней центральной толщины роговицы на три группы. В первую вошли 17 глаз с ЦТР менее 530 мкм, во вторую — 30 глаз с ЦТР 530–580 мкм, в третью — 40 глаз с ЦТР более 580 мкм.

В первой группе глаукома не выявлена в 6 глазах (35 %), выявлена — в 11 (65 %). Во второй группе не установлен диагноз глаукомы в 14 глазах (47 %), установлен — в 16 (53 %), в третьей группе — 20 глаз (50 %) и 20 глаз (50 %), соответственно. Интересен факт большего количества выявленных случаев глаукомы у пациентов после РК с тонкой роговицей.

Был проведен анализ уровня ВГД, биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза и показателя скрининга на глаукому низкого давления у пациентов с кератотомическими насечками в 3 группах в зависимости от толщины роговицы. Данные представлены в таблице 1.

По показателям стандартной бесконтактной тонометрии мы получили достоверное отличие в группе с ЦТР более 580 мкм, в которой значение ВГД было достоверно ($p = 0,028$) выше, чем у пациентов 2-й группы, и выше, чем у пациентов 1 группы ($p = 0,004$). В то же время 1-я и 2-я группы достоверно не отличались, в том числе с группой контроля. Это еще раз подтверждает вывод, сделанный нами ранее о том, что погрешность значений ВГД в сторону «завышения» характерна при бесконтактной тонометрии лишь у пациентов с «толстой» роговицей независимо от выполненной кератотомии. При этом в случае «средней» и «тонкой» роговицы достоверных различий нет.

Интересен тот факт, что при контроле ВГД, исследованного с помощью анализатора биомеханических

Таблица 1. Показатели уровня ВГД, биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза и показателя скрининга на глаукому низкого давления у пациентов после радиальной кератотомии в зависимости от центральной толщины роговицы

Table 1. Indicators of the level of IOP, biomechanical parameters of the fibrous capsule of the eye and the screening index for low-pressure glaucoma in patients after radial keratotomy, depending on the central corneal thickness

Показатели / Indicators	ЦТР менее 530 мкм / CCT (mkm)	ЦТР 530–580 мкм / CCT (mkm)	ЦТР более 580 мкм / CCT (mkm)	Группа контроля / Control group
ПЗО (мм) / Axial length (mm)	25,65 ± 0,29	26,28 ± 0,34	26,00 ± 0,18	25,55 ± 0,24
ЦТР (мкм) / CCT (mkm)	507,88 ± 5,01	556,00 ± 2,60	610,80 ± 3,90	566,89 ± 6,30
ВГД Po (мм рт. ст.) / IOP Po (mm Hg)	17,86 ± 0,18	20,60 ± 1,40	26,58 ± 2,30*	18,35 ± 0,73
ВГД Макл (мм рт. ст.) / IOP MacI (mm Hg)	-	20,20 ± 1,50	23,14 ± 2,08	-
biOP мм рт. ст. / biOP (mm Hg)	16,77 ± 1,32	16,72 ± 0,95	18,10 ± 0,09	16,37 ± 0,56
DA ratio	3,65 ± 0,16	3,33 ± 0,09	2,98 ± 0,09*	4,02 ± 0,08
Integr. Radius (R) (мм) / (mm)	6,58 ± 0,4	6,13 ± 0,30	5,00 ± 0,25*	7,63 ± 0,23
SP-A1 мм рт. ст./мм / (mm Hg/mm)	86,11 ± 5,08	97,19 ± 2,80*	110,21 ± 3,11*	115,64 ± 6,77
SSI	1,75 ± 0,20	1,67 ± 0,09	1,84 ± 0,07	1,21 ± 0,05
BGF	63,69 ± 7,60*	48,82 ± 3,70	38,68 ± 4,20*	7,44 ± 1,31

Примечание: * — показатель достоверности различия между группами. ПЗО — переднезадняя ось глаза, ЦТР — центральная толщина роговицы, ВГД Po — ВГД, измеренное методом стандартной бесконтактной тонометрии; ВГД Макл — ВГД при измерении по методу Маклакова; biOP — ВГД с учетом биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза, DA Ratio — соотношение между амплитудой деформации роговицы на вершине и в 2-миллиметровой зоне, Integr. Radius (R) — радиус роговицы, вписанный в вогнутую поверхность; SP-A1 — разность между силой воздушного импульса на поверхности роговицы и биомеханически скорректированным ВГД; SSI — индекс напряжения-деформации; BGF — биомеханический глаукомный фактор.

Note: * — indicator of the reliability of the difference between groups. CCT — central corneal thickness, IOP Po — intraocular pressure, measured by standard non-contact tonometry; IOP MacI — IOP, obtained by measurement using the MacIakov method; biOP — IOP taking into account the biomechanical properties of the fibrous membrane of the eye, DA Ratio — the ratio between the amplitude of deformation of the cornea at the apex and in the 2-millimeter zone, Integr. Radius (R) — radius of the cornea inscribed in a concave surface; SP-A1 — difference between the strength of the air pulse on the surface of the cornea and the biomechanically corrected IOP; SSI — stress-strain index; BGF — biomechanical glaucoma factor

параметров глазного яблока, мы не установили достоверной разницы между группами, и показатель достоверности между 1-й и 3-й группами составил $p = 0,41$.

При анализе DA ratio в трех группах не было получено достоверной разницы между 1-й и 2-й группами, $p = 0,092$. Однако между 2-й и 3-й группами данный показатель отличался, и были зафиксированы более низкие значения, а следовательно, высокая жесткость роговицы в 3-й группе ($p = 0,005$). При сравнении между 1-й и 3-й группами показатель DA ratio был достоверно ниже в группе 3 ($p = 0,001$). Подобная же закономерность получена при анализе Integr. Radius (R). Не было достоверной разницы между 1-й и 2-й группами ($p = 0,37$), тогда как между 2-й и 3-й разницей была достоверна ($p = 0,005$), а между 1-й и 3-й группами более выражена ($p = 0,002$). Анализируя эти данные, можно сделать вывод, что жесткость роговицы в глазах после радиальной кератотомии более высокая (фиксируется более низкая смещаемость центральной зоны) в сравнении с близорукими глазами без насечек. Обратим внимание на тот

факт, что к жесткости роговицы неизмененного близоруким глазом приближена лишь жесткость тонкой роговицы после РК. Отметим также, что максимальную ригидность демонстрирует роговица после кератотомии и ЦТР более 580 мкм. Этот факт можно рассматривать как самостоятельный фактор риска, так как жесткость роговицы не связана с уровнем ВГД (bВГД в группах не отличалось).

Заслуживает внимания факт, что жесткость роговицы возрастает с увеличением ЦТР в глазах с РК. Подобная зависимость ригидности роговицы от ЦТР характерна и для глаз без РК, но значения жесткости превышают сравниваемые. Данные представлены рисунке 1.

При анализе жесткости всей фиброзной оболочки глаза (SP-A1) установлены интересные отличия. Пониженную жесткость фиброзной оболочки глаза демонстрируют глаза 1-й группы, отличия в жесткости между 1-й и 2-й группами при $p = 0,044$. Отличия между 2-й и 3-й группами также достоверны — $p = 0,003$. Между 1-й и 3-й группами получена высоко достоверная разница — $p = 0,000$. В сравнении со здоровым близоруким глазом отмечается значительное снижение параметров жесткости фиброзной капсулы в глазах после радиальной кератотомии при «тонкой» и «средней» роговицах. Данный факт крайне сложно объяснить, так как мы имеем сходное ПЗО и уровень bВГД в этих группах, а перенесенное вмешательство касалось лишь роговицы и не задействовало остальную часть фиброзной оболочки глаза.

Обратим внимание на тот факт, что жесткость фиброзной оболочки глаза возрастает с увеличением ее ЦТР в глазах с кератотомическими насечками. Подобная зависимость ригидности фиброзной капсулы глаза от ЦТР характерна и для глаз без РК, но значения жесткости значительно ниже в группе исследования. Сравнительные данные представлены на рисунке 2.

При анализе данных, касающихся индекса напряжения-деформации (SSI), демонстрирующих жесткость глазного яблока в общем, различия между группами не определены, во всех группах жесткость глаза была более высокой, чем в близоруким глазу без насечек.

При анализе скрининга на глаукому низкого давления (BGF) оказалось, что максимальная возможность развития глаукомы при низких цифрах ВГД имеет в 1-й группе (самые высокие показатели скрининга), тогда как разница между 1-й и 2-й группами хотя и существенна, но не достоверна, $p = 0,056$; разница между

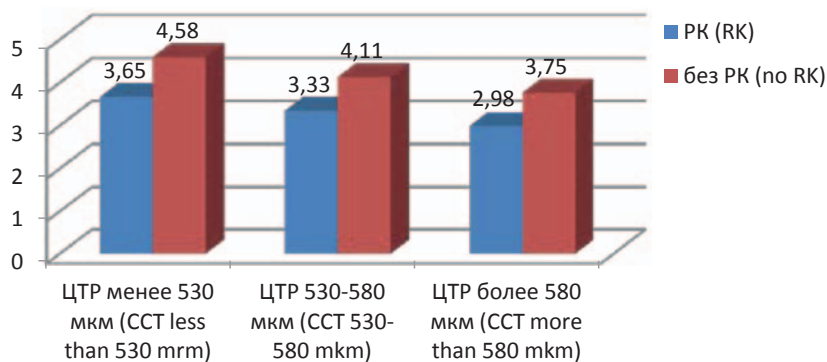


Рис. 1. Показатели индекса DA ratio в глазах после радиальной кератотомии и без таковой

Примечание: РК — радиальная кератотомия.

Fig. 1. Indicators of the DA ratio index in comparison in the eyes after radial keratotomy and without it

Note: RK — radial keratotomy.

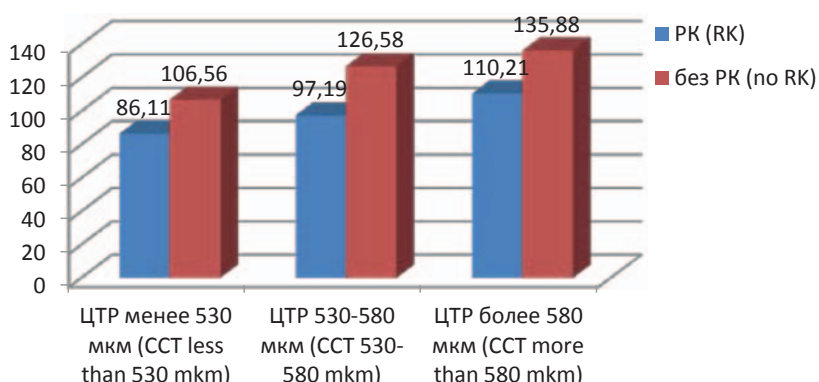


Рис. 2. Показатели индекса SP-A1 в глазах с кератотомическими насечками и без таковых

Примечание: РК — радиальная кератотомия.

Fig. 2. Indicators of the SP-A1 index in the eyes with and without keratotomy incisions

Note: RK — radial keratotomy.

2-й и 3-й группами значительная и также недостоверна, $p = 0,077$. И только различия между 1-й и 3-й группами носят достоверный характер, $p = 0,008$. Заметим, что показатели скрининга в отношении развития глаукомы при низких цифрах ВГД возрастают со снижением ЦТР. Обратим внимание, что значение BGF значительно выше в глазах с кератотомическими насечками по сравнению с близорукими глазами без насечек. Предположим, что кератотомия может быть самостоятельным фактором риска развития глаукомы, что, вероятно, связано со сниженной жесткостью фиброзной капсулы глаза, которую демонстрируют глаза с насечками. С уровнем ВГД данный факт связать не удается, так как ВГД не отличалось между группами и в группе сравнения.

Ранее мы анализировали зависимость биомеханических параметров глазного яблока в зависимости от ЦТР и переднезадней оси глаза и не нашли отличий в bIOP между группами. При тонкой роговице в глазах без насечек отмечались более высокие значения DA ratio, Integr. Radius в сравнении с контролем (роговица более мягкая), тогда как после кератотомии эти значения резко снижены, следовательно, роговица ригидна. Интересен тот факт, что фактор жесткости фиброзной капсулы (SP-A1) в глазах с тонкой роговицей имеет более низкие значения по сравнению с контролем (полученное нами ранее значение $103,04 \pm 2,36$ мм рт. ст./мм), однако это значение в условиях кератотомии и «тонкой» роговицы принимает значительно более низкие значения. Этот факт может свидетельствовать о том, что РК — фактор, снижающий общую жесткость фиброзной оболочки глаза. При этом общая жесткость глазного яблока (SSI) в глазах с тонкой роговицей без кератотомии была более низкой наравне с жесткостью фиброзной оболочки, тогда как в глазах после кератотомии индекс напряжения-деформации резко повышен независимо от ЦТР.

Выявлено также, что в глазах с тонкой роговицей BGF выше, чем в контроле ($49,10 \pm 3,15$), однако этот параметр в глазах с насечками сильно превосходит данное значение. Данные, полученные нами ранее, свидетельствуют о том, что существует зависимость параметров жесткости фиброзной оболочки глаза от ЦТР, однако при проведении в таком глазу радиальной кератотомии эта зависимость резко изменяется, у некоторых параметров на противоположные. При проведенном нами ранее анализе зависимости биомеханических показателей фиброзной оболочки глаза от переднезаднего размера глаза мы получили более низкие значения DA ratio в близоруким глазах в сравнении с контролем ($3,996 \pm 0,050$), однако этот показатель в глазах после перенесенной кератотомии имеет более низкие значения.

Показано, что в глазах с ПЗО более 24,00 мм ВГФ выше, чем в контроле ($30,98 \pm 1,93$), однако этот параметр в глазах с насечками сильно превосходит данное значение.

В ряде отечественных работ авторы отмечают снижение жесткости роговицы после перенесенной РК (уменьшение корнеального гистерезиса и фактора резистентности роговицы), что позволяет предположить, что гиперметропический сдвиг после РК происходит на фоне повышения ВГД и снижения устойчивости роговицы (т.е. уменьшения жесткости) к воздействию, изменяющему ее форму. Авторы предполагают, что этот факт обусловлен исходными особенностями и возрастными изменениями биомеханики фиброзной оболочки глаза в целом и роговицы в частности. Дополнительным фактором, влияющим на формирование биомеханического ответа, могут быть миопические изменения склеры. Авторы делают выводы, частично отличающиеся от наших, что в механизме сдвига рефракции в сторону гиперметропии в отдаленном периоде после РК предположительно можно выделить две составляющие: повышение ВГД и снижение жесткости роговицы [12].

Помимо биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза, нами были исследованы параметры рефракции у наших пациентов, особенно обращает на себя внимание ослабление рефракции — гиперметропический сдвиг (ГС).

Было отмечено, что имеются различия в наличии ГС в глазах после перенесенной РК в зависимости от ЦТР. Распределение глаз в зависимости от гиперметропического сдвига при различных показателях ЦТР представлено на рисунке 3.

На рисунке 3 показано, что у пациентов с тонкой роговицей гиперметропическая рефракция встречается почти в половине случаев, а с возрастанием ЦТР встречаемость ГС снижается.

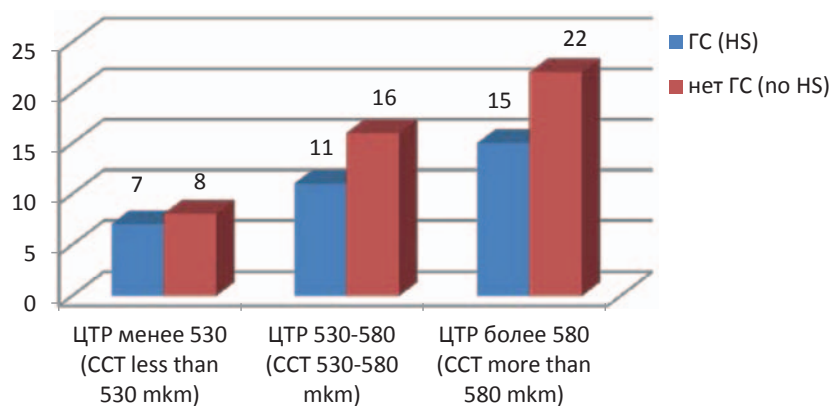


Рис. 3. Встречаемость ослабления рефракции (гиперметропического сдвига) у пациентов после перенесенной кератотомии в зависимости от центральной толщины роговицы

Примечание: ГС — гиперметропический сдвиг.

Fig. 3. The incidence of refraction attenuation in patients after keratotomy, depending on the central corneal thickness

Note: HS — hyperopic shift.

При анализе встречаемости ГС в зависимости от диагноза глаукомы получены следующие данные. В глазах без глаукомы, которых оказалось 40, не установлено нарушение рефракции по типу гиперметропии в 20 глазах (50 %), в 18 глазах (45 %) гиперметропический сдвиг отмечен, в 2 глазах произведена ранее замена хрусталика. В глазах с глаукомой, которых было 47, не установлено нарушения рефракции по типу гиперметропии в 13 глазах (28 %), в 28 глазах (60 %) гиперметропический сдвиг отмечен и в 6 глазах ранее произведена замена хрусталика. Таким образом, чаще ослабление рефракции в глазах после РК встречается в глазах с глаукомным повреждением.

При анализе встречаемости ГС у пациентов после РК в зависимости от толщины роговицы получены следующие данные. В глазах без глаукомы и с толщиной роговицы менее 530 мкм лишь в одном случае не установлена гиперметропическая рефракция против 5 глаз с ГС. Тогда как в глазах с глаукомой и тонкой роговицей не установлен ГС в 6 глазах против 3 глаз с гиперметропией. Таким образом, в глазах с тонкой роговицей после радиальной кератотомии ГС нельзя считать клиническим фактором, характерным для глаукомного поражения глаза. Однако в данной группе мало наблюдений, и исследование стоит продолжить.

В глазах без глаукомы с толщиной роговицы 530–580 мкм равное количество глаз с ГС и без такового составляло 7 и 7 соответственно, тогда как в глазах с глаукомой и «средней» роговицей не установлен ГС лишь в 4 глазах против 9. Можно предположить, что в группе с ЦТР 530–580 мкм после радиальной кератотомии ГС представляет клинический фактор, более характерный для глаукомного глаза. В глазах без глаукомы и с толщиной роговицы более 580 мкм в большем количестве глаз ГС не определяется (в 12 глазах против 6). Вместе с тем в глазах с глаукомой и «толстой» роговицей не было ГС лишь в 3 глазах, тогда как в 16 глазах ГС имел место. По данной группе можно сделать вывод, что в группе с ЦТР более 580 мкм после РК ГС — клинический фактор, характерный для глаукомного поражения глаз.

Таким образом, можно заключить, что в глазах после РК ослабление рефракции чаще встречается при тонкой роговице, характерно для глаз с глаукомой, однако наблюдается зависимость встречаемости от ЦТР. При тонкой роговице ГС чаще встречается в глазах без глаукомы, тогда как при толстой роговице встречаемость ГС в глазах с глаукомой на порядок выше.

ВЫВОДЫ

В представленной группе пациентов после РК глаукома чаще встречалась у пациентов с тонкой роговицей.

Исследуя параметры смещаемости роговицы в глазах после перенесенной радиальной кератотомии в сравнении с близорукими глазами без насечек, мы установили, что в глазах с насечками фиксируется большая жесткость центральной части роговицы (свободной от насечек). Максимальную ригидность демонстрирует роговица после РК и с параметрами ЦТР более 580 мкм. Однако повышенная ригидность центральной части роговицы не вносит значительную погрешность в данные стандартной бесконтактной тонометрии в глазах с «тонкой» и «средней» ВОР.

Имеют место значительно сниженные параметры жесткости фиброзной капсулы в глазах после радиальной кератотомии в «тонкой» и «средней» роговицах в сравнении со здоровыми близорукими глазами. Сниженная жесткость фиброзной капсулы глаза, исключая глаза с толстой ЦТР, не характерна в общем для глаза с миопией и, возможно, является компенсаторным фактором повышенной ригидности роговицы и самостоятельным фактором риска развития глаукомы при более низких цифрах ВГД.

При этом совершенно необъяснимо повышение общей жесткости глазного яблока (индекса напряжения — деформации SSI), что существенно превосходит таковую в близоруким глазу.

В связи с перечисленными выше биомеханическими особенностями глаза после радиальной кератотомии в разы возрастает риск развития глаукомы при низком ВГД, что демонстрирует индекс BGF.

Близорукий глаз и глаз с тонкой роговицей можно рассматривать как фактор риска развития глаукомы. При выполнении в таком глазу кератотомии риск возникновения глаукомы возрастает разительно.

Помимо того, выявлено, что в глазах после РК ослабление рефракции характерно для глаз с глаукомой. В глазах после РК с ЦТР менее 530 мкм ГС встречается чаще, однако в нашей группе он не сопряжен с развитием глаукомы. В глазах со «средней» ЦТР встречаемость ГС меньше, и он больше характерен для глаз с глаукомой. В глазах с ЦТР более 580 мкм ГС встречается гораздо чаще в глазах с глаукомой, что можно рассматривать как детектор глаукомного поражения глаза.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Апостолова А.С. — концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала, статистическая обработка, научное редактирование;
Малышев А.В. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Бойко А.А. — дизайн исследования, техническое редактирование, научное редактирование;
Сергиенко А.А. — статистическая обработка; написание текста; подготовка таблиц, оформление библиографии;
Шпилов В.А. — сбор материала, техническое редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res*. 2015 Nov;49:1–16. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.07.001. PMC4655862
- Dawson DG, Randleman JB, Grossniklaus HE, O'Brien TP, Dubovy SR, Schmack I, Stulting RD, Edelhauser HF. Corneal ectasia after excimer laser keratorefractive surgery: histopathology, ultrastructure, and pathophysiology. *Ophthalmology*. 2008 Dec;115(12):2181–2191.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.06.008.
- Okafor KC, Brandt JD. Measuring intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015 Mar;26(2):103–109. doi: 10.1097/ICU.0000000000000129.
- Аветисов С.Э. Радиальная кератотомия: история и реальность. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(2):123–131.
Avetisov SE. Radial keratotomy: history and current state. *Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(2):123–131 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2021137021123.

А.С. Апостолова, А.В. Малышев, А.А. Бойко, А.А. Сергиенко, В.А. Шпилов

Контактная информация: Апостолова Анастасия Станиславовна apostolovan@mail.ru

Особенности биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза у пациентов после...

5. Ortiz D, Piñero D, Shabayek M, Arnalich-Montiel F, Alió JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2007 August;33(8):1371–1375. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.04.021.
6. Roberts CJ, Mahmoud AM, Bons JP, Hossain A, Elsheikh A, Vinciguerra R, Vinciguerra P, Ambrósio Jr. Introduction of Two Novel Stiffness Parameters and Interpretation of Air Puff-Induced Biomechanical Deformation Parameters With a Dynamic Scheimpflug Analyzer. *J Refract Surg*. 2017 Apr 1;33(4):266–273. doi: 10.3928/1081597X-20161221-03.
7. Francis BA, Wang M, Lei H, Du LT, Minckler DS, Green RL, Roland C. Changes in axial length following trabeculectomy and glaucoma drainage device surgery. *Br J Ophthalmol*. 2005 Jan;89(1):17–20. doi: 10.1136/bjo.2004.043950.
8. Pradhan ZS, Deshmukh S, Dixit S, Sreenivasaiah S, Shroff S, Devi S, Webers CAB, Rao HL. A comparison of the corneal biomechanics in pseudoexfoliation glaucoma, primary open-angle glaucoma and healthy controls using Corvis ST. *PLoS One*. 2020 Oct 26;15(10):e0241296. doi: 10.1371/journal.pone.0241296. eCollection 2020.
9. Wu N, Chen Y, Yang Y, Sun X. The changes of corneal biomechanical properties with long-term treatment of prostaglandin analogue measured by Corvis ST. *BMC Ophthalmol*. 2020 Oct 20;20(1):422. doi: 10.1186/s12886-020-01693-6.
10. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Jan;31(1):156–162. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.10.044.
11. Pillunat KR, Herber R, Spoerl E, Erb C, Pillunat LE. A new biomechanical glaucoma factor to discriminate normal eyes from normal pressure glaucoma eyes. *Acta Ophthalmol*. 2019 Nov;97(7):e962–e967. doi: 10.1111/aos.14115.
12. Аветисов С.Э., Антонов А.А., Аветисов К.С., Ведмеденко И.И. Анатомо-функциональные особенности роговицы при прогрессирующей гиперметропии после радиальной кератотомии. Точка зрения. Восток — Запад. 2019;1:34–38. Avetisov SE, Antonov AA, Avetisov KS, Vedmedenko II. Anatomical and functional features of the cornea in progressive hypermetropia after radial keratotomy. *Point of view. East-West*. 2019;1:34–38 (In Russ.).
13. Аветисов С.Э., Антонов А.А., Вострухин С.В. Способ измерения внутриглазного давления у пациентов, перенесших радиальную кератотомию. Патент RU на изобретение 2610556, 13.02.2017. Ссылка активна на 16.11.20. https://yandex.ru/patents/doc/RU2610556C1_20170213 Avetisov SE, Antonov AA, Avetisov KS, Vostrukhin SV. A method for measuring intraocular pressure in patients undergoing radial keratotomy. RU patent for the invention 2610556, 13.02.2017 (In Russ.).
14. Аветисов С.Э., Вострухин С.В., Антонов А.А. Способ прогнозирования риска развития глаукомы у пациентов, перенесших переднюю радиальную кератотомию. Патент RU 2591621, 20.07.2016. Avetisov SE, Antonov AA, Avetisov KS, Vostrukhin SV. A method for predicting the risk of developing glaucoma in patients undergoing anterior radial keratotomy. RU patent for the invention 2591621 (In Russ.).
15. Elsheikh A, Geraghty B, Rama P, Campanelli M, Meek KM. Characterization of age-related variation in corneal biomechanical properties. *J R Soc Interface*. 2010 Oct 6;7(51):1475–485. doi: 10.1098/rsif.2010.0108.

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. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Малышев Алексей Владиславович
доктор медицинских наук, заведующий офтальмологическим отделением края, главный офтальмолог Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. 1 Мая, 167, Краснодар, 350086, Российская Федерация

ООО «Три-З»

Бойко Александр Александрович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог высшей квалификационной категории, офтальмохирург
ул. Красных Партизан, 18, Краснодар, 350047, 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»

Шипилов Владимир Александрович
врач-офтальмолог диагностического отделения, заместитель медицинского директора по общим вопросам
ул. Красных Партизан, 18, Краснодар, 350047, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Tri-Z

Apostolova Anastasiya S.
PhD, 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 after prof. S.V. Ochapovsky
Malyshev Alexey V.

MD, head of the Ophthalmology department, chief ophthalmologist of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory
1 May str., 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation

Tri-Z

Boiko Aleksandr A.
PhD, ophthalmologist of Diagnostic department, ophthalmologist of the highest qualification category, ophthalmosurgeon
Krasnykh Partizan str., 18, Krasnodar, 350047, 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

Shipilov Vladimir A.
ophthalmologist of Diagnostic department
Krasnykh Partizan str., 18, Krasnodar, 350047, Russian Federation

Оценка качества зрительных функций и жизни пациентов с диабетическим макулярным отеком при нативном стекловидном теле и авитрии на фоне стероидной терапии



Д.Д. Аржуханов



Д.В. Петрачков

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):704–707

Цель: проанализировать динамику изменения показателей качества жизни у пациентов с диабетическим макулярным отеком на фоне интравитреального введения имплантата дексаметазона при авитрии и нативном стекловидном теле. **Пациенты и методы.** Проведено обследование 60 пациентов (60 глаз), разделенных на две группы, с различным состоянием стекловидного тела, с диабетической ретинопатией, диабетическим макулярным отеком. Группа 1 — пациенты с нативным стекловидным телом, группа 2 — пациенты с авитрией. Применялись как объективные, так и субъективные методы офтальмологического обследования с последующей оценкой качества жизни и зрительных функций на основе результатов проводимого анкетирования пациентов с помощью опросника VFQ-25 (от англ. visual function questionnaire — 25). Также всем пациентам обеих групп проводилась оценка максимальной корригируемой остроты зрения до, через 1, 3 и 6 месяцев после интравитреального введения имплантата дексаметазона. **Результаты.** В обеих группах наблюдалось повышение средней максимальной корригируемой остроты зрения после интравитреального введения имплантата дексаметазона до 3-го месяца мониторинга вне зависимости от состояния стекловидного тела ($p < 0,01$). При этом параметры качества зрительных функций повышались через 1 месяц стероидной терапии как в группе с нативным стекловидным телом, так и в группе с авитрией ($p < 0,05$), а к 3-му и 6-му месяцам данная тенденция сохранялась в наибольшей степени только для авитреальной группы ($p < 0,05$). **Заключение.** Интравитреальное введение имплантата дексаметазона у пациентов с диабетическим макулярным отеком позволяет достоверно улучшить морфофункциональные показатели макулярной зоны в глазах и с авитрией, и с нативным стекловидным телом. Максимальный эффект препарата по данным оценки качества зрительных функций отмечался на 1-м месяце мониторинга в группе с нативным стекловидным телом. При этом наиболее длительное повышение параметров качества зрительных функций, от 3 до 6 месяцев, наблюдалось в авитреальной группе.

Ключевые слова: качество жизни, качество зрительных функций, диабетический макулярный отек, имплантат дексаметазона, авитрия

Для цитирования: Аржуханов Д.Д., Петрачков Д.В. Оценка качества зрительных функций и жизни пациентов с диабетическим макулярным отеком при нативном стекловидном теле и авитрии на фоне стероидной терапии. *Офтальмология*. 2023;20(4):704–707. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-704-707>

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

Конфликт интересов отсутствует

Evaluation of the Quality of Visual Function and Life of Patients with Diabetic Macular Edema with Vitrectomized and Non-Vitrectomized Eyes on Steroid Therapy

D.D. Arzhukhanov, D.V. Petrachkov

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):704–707

Objectives: to evaluate the dynamics of changes in quality of life in patients with diabetic macular edema (DME) with vitrectomized and non-vitrectomized eyes after intravitreal injection of dexamethasone implant (IVD). **Material and methods.** 60 patients (60 eyes) were examined, divided into two groups with a diagnosis of diabetic retinopathy, DME and with different vitreous conditions. Group 1 — patients with non-vitrectomized eyes, group 2 — with vitrectomized eyes. Both objective and subjective methods of ophthalmological examination were used, followed by an assessment of the quality of life and visual functions based on the results of a questionnaire conducted to patients using VFQ-25 (visual function questionnaire — 25). Also, all patients of both groups were assessed for best corrected visual acuity (BCVA) before, 1, 3 and 6 months after IVD. Results. In both groups, an increase in the average BCVA after IVD was observed up to 3 months of monitoring ($p < 0.01$). In addition, the quality of life parameters increased after 1 month of steroid therapy in both groups ($p < 0.05$), and by 3 and 6 months this trend persisted mainly only for the group with vitrectomized eyes ($p < 0.05$). Conclusion. IVD in patients with DME can significantly improve the morphofunctional parameters of the macular zone in the eyes with both vitrectomized and non-vitrectomized eyes. The maximum effect of the drug according to the quality of visual functions assessment was observed in 1 month of monitoring in the group with non-vitrectomized eyes. At the same time, the longest increase in quality of visual functions parameters from 3 to 6 months was observed in the group with vitrectomized eyes.

Keywords: quality of life, quality of visual functioning, diabetic macular edema, dexamethasone implant, vitrectomized eyes

For citation: Arzhukhanov D.D., Petrachkov D.V. Evaluation of the Quality of Visual Function and Life of Patients with Diabetic Macular Edema with Vitrectomized and Non-Vitrectomized Eyes on Steroid Therapy. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):704–707. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-704-707>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) относится к наиболее распространенным осложнениям сахарного диабета и ведет к снижению зрительных функций [1–3]. Нередко при запущенных стадиях ДР пациентам требуется хирургическое лечение, такое как витрэктомия [4]. Одним из проявлений ДР является также диабетический макулярный отек, ведущий к снижению центрального зрения и, как следствие, качества зрительных функций и жизни пациентов [5, 6]. Одним из способов лечения диабетического макулярного отека (ДМО) является интравитреальное введение имплантата дексаметазона. Исследования эффективности данного метода достоверно подтверждены и, по данным авторов, позволяют достичь резорбции и ремиссии ДМО в течение 3–6 месяцев [7]. В то же время при ДР в стекловидном теле обнаруживаются провоспалительные факторы: интерлейкин-6, интерлейкин-8, моноцитарный хемотаксический протеин-1, молекула межклеточной адгезии-1 [8]. В связи с этим возникает вопрос эффективной длительности работы имплантата дексаметазона в глазах с нативным стекловидным телом и авитрией. Анализ мировой литературы показал отсутствие сравнительных данных параметров качества жизни (КЖ) у пациентов с различным статусом стекловидного тела, что обуславливает актуальность данной проблематики.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 60 пациентов с диагнозами «непролиферативная диабетическая ретинопатия, ДМО, артификация». Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от состояния стекловидного тела. Группа 1 — пациенты с нативным стекловидным телом (СТ), группа 2 — пациенты с авитрией. В обеих группах проведено интравитреальное введение имплантата дексаметазона (ИВД). У пациентов каждой группы проводилось анкетирование с применением специализированного офтальмологического опросника оценки качества зрительных функций (КЗФ) VFQ-25. Анкета VFQ-25 состоит из 25 вопросов, которые разделены на три отдела: оценка зрения и здоровья в целом, затруднения при повседневной деятельности и ухудшение зрения. Раздел 1 посвящен анализу общего зрения и здоровья, разделы 2 и 3 — оценке влияния КЗФ на качество жизни. Анкетирование проводилось до ИВД, а также через 1, 3, 6 месяцев, опрос — до лечения и через 1, 3 и 6 месяцев после ИВД. При проведении опроса отсутствовали временные ограничения для ответа. В группе 1 средние показатели остроты зрения находились в диапазоне 53 ± 13 баллов, а во 2 группе — 53 ± 10 баллов по шкале ETDRS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне применения ИВД для лечения ДМО наблюдалось достоверное повышение ($p < 0,05$)

D.D. Arzhukhanov, D.V. Petrachkov

Contact information: Arzhukhanov Dmitry D. adman999@yandex.ru

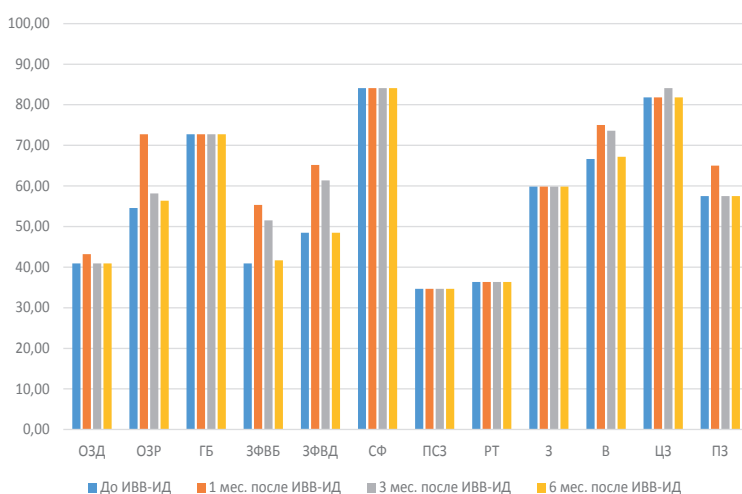
Evaluation of the Quality of Visual Function and Life of Patients with Diabetic Macular Edema with...

Таблица 1. Сравнительная оценка средних значений и стандартных отклонений показателей КЗФ**Table 1.** Analysis of average indicators and standard deviations of quality-of-life parameters

Параметр / Parameter		До ИВД / before IVD		1 мес. / 1 month		3 мес. / 3 months		6 мес. / 6 months	
		M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
Группа 1 / Group 1	Общее здоровье / General health (ОЗД)	40,9	12,6	43,2	11,7	40,9	12,6	40,9	12,6
	Общее зрение / General vision (ОЗР)	54,6	15,7	72,7*	13,5	58,2	16,6	56,4	17,5
	Глазная боль / Ocular pain (ГБ)	72,7	20,8	72,7	20,8	72,7	20,8	72,7	20,8
	Зрительное функционирование вблизи / Near activities (ЗФВБ)	40,9	23,4	55,3*	22,1	51,5	22,9	41,7	23,0
	Зрительное функционирование вдали / Distance activities (ЗФВД)	48,5	22,9	65,2*	24,1	61,4*	23,4	48,5	20,0
	Социальное функционирование / Social functioning (СФ)	84,0	11,3	84,1	11,3	84,1	11,3	84,1	11,3
	Психическое здоровье / Mental health (ПСЗ)	34,7	23,3	34,7	23,3	34,7	23,3	34,7	23,3
	Рольевые трудности / Role difficulties (РТ)	36,4	26,5	36,4	26,5	36,4	26,5	36,4	26,5
	Зависимость / Dependency (З)	59,8	19,3	59,8	19,3	59,8	19,3	59,8	19,3
	Вождение / Driving (В)	66,7	7,5	75,0*	7,5	73,6	11,1	67,2	8,2
	Цветовое зрение / Color vision (ЦЗ)	81,8	19,7	81,8	19,7	84,1	16,9	81,8	19,7
	Периферическое зрение / Peripheral vision (ПЗ)	57,5	26,5	65,0	26,9	57,5	26,5	57,5	26,5
Группа 2 / Group 2	Общее здоровье / General health (ОЗД)	40,0	24,6	46,7	20,9	46,7	20,9	41,7	22,5
	Общее зрение / General vision (ОЗР)	56,0	11,2	73,3*	9,8	78,7*	5,2	73,3*	9,8
	Глазная боль / Ocular pain (ГБ)	78,3	20,3	80,0	21,6	80,0	21,6	80,0	21,6
	Зрительное функционирование вблизи / Near activities (ЗФВБ)	55,6	26,7	70,0*	22,2	74,4*	21,0	68,3*	22,3
	Зрительное функционирование вдали / Distance activities (ЗФВД)	62,8	28,0	74,4*	28,4	75,6*	27,4	66,7	29,7
	Социальное функционирование / Social functioning (СФ)	74,2	21,4	78,3	23,8	78,3	23,8	78,3	23,8
	Психическое здоровье / Mental health (ПСЗ)	61,7	21,5	74,2*	16,5	74,2*	16,5	74,2*	16,5
	Рольевые трудности / Role difficulties (РТ)	57,5	34,0	66,7	30,9	73,3*	27,9	64,2	34,4
	Зависимость / Dependency (З)	76,7	20,0	86,1*	15,0	86,7*	14,4	83,9	16,2
	Вождение / Driving (В)	21,7	18,3	28,3	24,0	31,7*	27,3	21,7	18,3
	Цветовое зрение / Color vision (ЦЗ)	82,7	21,4	86,5	19,4	86,5	19,4	84,6	21,7
	Периферическое зрение / Peripheral vision (ПЗ)	58,3	37,4	68,3	27,5	75,0*	23,2	65,0	32,5

Примечание: * — различие достоверно относительно показателей до ИВД, $p < 0,05$.

Note: * — the difference is significant relative to the indicators before IVD, $p < 0.05$.

**Рис. 1.** Диаграмма средних значений показателей КЗФ по анкете VFQ-25 у пациентов с ДМО и нативным СТ на фоне ИВД**Fig. 1.** Diagram of the average values of the quality of life parameters of patients with DME with non-vitreotomized eyes after IVD based on the questionnaire VFQ-25

морфофункциональных показателей и параметров КЗФ в течение 3 мес. мониторинга. Средняя острота зрения в группах 1 и 2 через 1 мес. после ИВД составляла 66 ± 9 и 65 ± 8 баллов по шкале ETDRS соответственно, через 3 мес. – 67 ± 8 и 68 ± 9 ; на 6-й мес. – 64 ± 11 и 69 ± 10 . В то же время функциональные изменения показателей на основе анкетирования КЗФ с помощью VFQ-25 различались в первой и второй группах.

Данные сравнительной оценки средних показателей и стандартных отклонений КЗФ в авитреальной группе и группе с нативным СТ в течение 6 мес. наблюдения показаны в таблице 1, а также на рисунках 1 и 2.

Результаты исследования КЗФ у больных с ДМО, полученные посредством анкеты VFQ-25, которым проведено ИВД при различном состоянии СТ, показали следующие изменения: через 1 месяц после лечения повысились

параметры общего зрения, зрительного функционирования вблизи и вдаль, вождения в обеих группах ($p < 0,05$), психического здоровья, периферического зрения в группе с авитрией ($p < 0,05$). Через 3 месяца после лечения данные показатели оставались высокими в группе 2 ($p < 0,05$). Через 6 месяцев после ИВД — в первой группе ни одна из характеристик КЗФ достоверно не изменялась по сравнению с исходными показателями до стероидной терапии, а улучшение показателей общего зрения, зрительного функционирования вблизи и психического здоровья отмечены только во второй группе ($p < 0,05$). На основе полученных данных КЗФ зафиксированы статистически значимые повышения показателей КЗФ через 1 месяц после ИВД как в первой группе, так и во второй, в то время как на 3-й и 6-й месяцы мониторинга повышение сохранялось преимущественно в авитреальной группе.

ВЫВОДЫ

По результатам данного исследования качества жизни больных ДМО выявлена разобщенность данных, касающихся остроты зрения и показателей качества жизни. Несмотря на стабильную остроту зрения в обеих группах в период 1 и 3 мес. после ИВД, у больных снижались показатели качества жизни к 3 мес. в группе с нативным стекловидным телом. Качество зрительных функций в группе с нативным стекловидным телом было

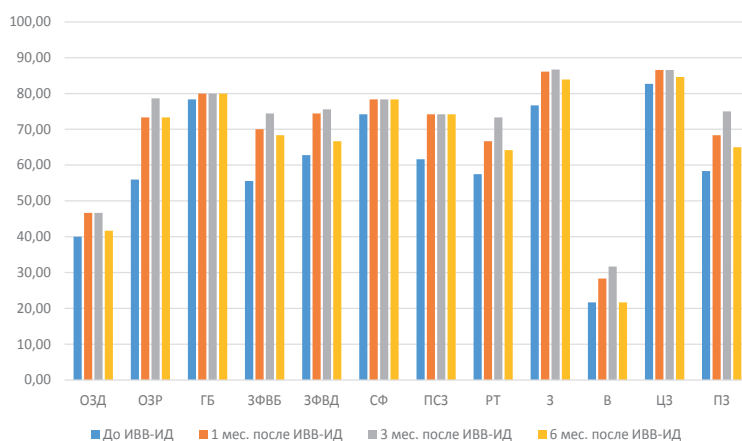


Рис. 2. Диаграмма средних значений показателей КЗФ по анкете VFG-25 у пациентов с ДМО и авитрией на фоне ИВД

Fig. 2. Diagram of the average values of quality of life parameters of patients with DME with vitrectomized eyes after IVD based on the questionnaire VFG-25

достоверно ниже по сравнению с авитреальной группой. Интравитреальное введение имплантата дексаметазона рекомендовано пациентам с диабетическим макулярным отеком в глазах с авитрией и нативным стекловидным телом с целью повышения качества их зрительных функций и жизни.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Аржуханов Д.Д. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; Петрачков Д.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шадричев Ф.Е., Астахов Ю.С., Григорьева Н.Н. Эпидемиологические аспекты поражения сетчатки при сахарном диабете (результаты скрининга диабетической ретинопатии в Санкт-Петербурге). Офтальмологические ведомости. 2009;2(4):13–18. Shadrachev F.E., Astakhov Yu.S., Grigorieva N.N. Epidemiological aspects of retinal lesions in diabetes mellitus (results of screening for diabetic retinopathy in St. Petersburg). Ophthalmological statements 2009;2(4):13–18 (In Russ.).
2. Porta M., Allione A. Current approaches and perspectives in the medical treatment of diabetic retinopathy. Pharmacol Ther. 2004 Aug;103(2):167–177. doi: 10.1016/j.pharmthera.2004.07.001
3. Stratton I.M., Kohner E.M., Aldington S.J. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. Diabetologia. 2001 Feb;44(2):156–163. doi: 10.1007/s001250051594.
4. Величко П.Б. Комбинированное лечение диабетического макулярного отека. Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. 2015;1:43–45. Velichko P.B. Combined treatment of diabetic macular edema. Modern technologies for the treatment of vitreoretinal pathology 2015;1:43–45 (In Russ.).
5. Patz A., Schatz H., Berkow J.W. Macular edema—an overlooked complication of diabetic retinopathy. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1973 Jan-Feb;77(1):OP34–42
6. Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Барышев К.В. Современные возможности визуализации периферических отделов сетчатки при диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 2020;136(4):272–278. Petrachkov D.V., Budzinskaya M.V., Baryshev K.V. Modern possibilities of visualization of peripheral parts of the retina in diabetic retinopathy. Annales of Ophthalmology 2020;136(4):272–278 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2020136042272
7. Boyer D.S., Yoon Y.H., Belfort R. Jr.; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014 Oct;121(10):1904–1914. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024.
8. Файзрахманов Р.Р. Озурдекс в терапии диабетического макулярного отека. Когда назначать? Вестник офтальмологии. 2019;135(4):121–127. Fayzrahmanov R.R. Ozurdex in the treatment of diabetic macular edema. When to prescribe? Annales of Ophthalmology. 2019;135(4):121–127 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201913504121.

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Arzhukhanov Dmitry D.
postgraduate of Innovative vitreoretinal technologies department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9158-697X>

Research Institute of Eye Diseases
Petrachkov Denis V.
PhD, head of Innovative vitreoretinal technologies department.
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4757-5584>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
Аржуханов Дмитрий Данильевич
аспирант отдела инновационных витреоретинальных технологий
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9158-697X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
Петрачков Денис Валериевич
кандидат медицинских наук, заведующий отделом инновационных витреоретинальных технологий.
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4757-5584>

Патоморфологические изменения сетчатки при хроническом повышении внутриглазного давления



Т.А. Жигальская



О.И. Кривошеина



В.П. Хажиева

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):708–713

Глаукома является одним из самых неблагоприятных по исходу нейродегенеративных заболеваний органа зрения. Однако этиология и патогенез глаукомы до настоящего времени изучены недостаточно полно. Так, например, остается дискуссионным вопрос о первичности поражения структур глазного дна при развитии глаукомной оптической нейропатии. В настоящем обзоре излагается современный взгляд на основные патоморфологические изменения сетчатки при хроническом повышении внутриглазного давления (ВГД). Проводится анализ структурных изменений различных слоев ретинальной ткани, прежде всего ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме. Акцентируется внимание на роли различных патогенетических механизмов в возникновении и прогрессировании дистрофических изменений сетчатки при повышении ВГД. Подчеркивается необходимость в каждом конкретном клиническом случае комплексного анализа структурно-функциональных и гемодинамических показателей, способствующего повышению чувствительности новых методов диагностики глаукомы и оптимизации лечения заболевания.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, оптическая нейроретинопатия, сетчатка, ганглиозные клетки сетчатки, дегенерация, апоптоз

Для цитирования: Жигальская Т.А., Кривошеина О.И., Хажиева В.П. Патоморфологические изменения сетчатки при хроническом повышении внутриглазного давления. *Офтальмология*. 2023;20(4):708–713. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-708-713>

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

Конфликт интересов отсутствует

Pathomorphological Changes of the Retina in Chronic Intraocular Pressure Increase

T.A. Zhigalskaya, O.I. Krivosheina, V.P. Khazhieva
Siberian State Medical University
Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):708–713

Glaucoma is one of the most unfavorable neurodegenerative diseases of the eye. However, the etiology and pathogenesis of glaucoma have not been fully studied enough. Thus, for example, the issue of the primacy of damage to the fundus structures in the development of glaucomatous optic neuropathy remains debatable. This review presents a modern view of the main pathomorphological changes in the retina in chronically elevated intraocular pressure (IOP). The analysis of structural changes in various layers of retinal tissue, primarily retinal ganglion cells in glaucoma, is carried out. Attention is focused on the role of various pathogenetic mechanisms in the occurrence and progression of dystrophic changes in the retina with an increase of IOP. The need for a comprehensive analysis of structural, functional and hemodynamic parameters in each specific clinical case is emphasized, which helps to increase the sensitivity of new methods for diagnosing glaucoma and optimize the treatment of the disease.

Keywords: primary open-angle glaucoma, optical neuroretinopathy, retina, retinal ganglion cells, degeneration, apoptosis

For citation: Zhigalskaya T.A., Krivosheina O.I., Khazhieva V.P. Pathomorphological Changes of the Retina in Chronic Intraocular Pressure Increase. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):708–713. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-708-713>

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

There is no conflict of interests

В настоящее время глаукома является одним из самых неблагоприятных по исходу нейродегенеративным заболеванием органа зрения [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется около 600 тысяч новых случаев полной потери зрительных функций вследствие данной патологии. Согласно прогнозам, к 2040 году число больных глаукомой будет составлять 111,8 миллиона человек [2].

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — заболевание, сопровождающееся развитием хронической прогрессирующей оптической нейроретинопатии с характерными патоморфологическими изменениями диска зрительного нерва (ДЗН) и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) на фоне повышенного внутриглазного давления (ВГД) [3].

Несмотря на многочисленные исследования и имеющийся арсенал современных диагностических методов, этиология и патогенез ПОУГ до настоящего времени изучены недостаточно полно [4]. В частности, остается дискуссионным вопрос о первичности поражения структур глазного дна при развитии глаукомной оптической нейропатии. По мнению ряда исследователей [5, 6], патологический процесс начинается с гибели ганглиозных клеток сетчатки (ГКС); согласно мнению других ученых [7, 8], первично поражаются аксоны ГКС на уровне решетчатой мембраны склеры. Однако, возможно, имеет место одновременное поражение сетчатки и ДЗН на этапе инициации заболевания, только различными патогенетическими путями [9].

Сетчатка содержит несколько типов ганглиозных клеток [9–11]. Отростки ГКС очень тонкие, диаметром 0,2–0,7 мкм, благодаря этому обеспечивается высокая импульсная активность самих клеток с минимальными

энергетическими затратами [12]. От ГКС начинаются магно-, парво- и кониоцеллюлярные пути, формирующие сенсорный вход в латеральные колленчатые тела и зрительную кору [10]. Нейроны парво- и магнопутей существенно различаются между собой по чувствительности к колебаниям ВГД. Так, например, при остром подъеме ВГД страдают преимущественно мелкие ГКС парво-целлюлярного пути, в то время как при длительном повышении ВГД, в частности при ПОУГ, в первую очередь поражаются ГКС магно-целлюлярного пути [13].

В настоящее время описаны специфические подтипы ГКС: стратифицированные нейроны, формирующие дендритные ветвления и синаптические контакты во внутреннем и наружном подслоях внутреннего плексиформного слоя (On-ГКС и Off-ГКС соответственно), и бистратифицированные нейроны, создающие дендритные ветвления в других подслоях внутреннего плексиформного слоя (On-Off-ГКС) [14].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГЛАУКОМНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОРЕТИНОПАТИИ ПРИ ПОУГ

Развитие и прогрессирование глаукомы обусловливается микроструктурными нарушениями на клеточном уровне вследствие генетических и биомеханических изменений, инволютивных процессов и нарушения механизмов ауторегуляции кровотока хориоретинальных структур на фоне хронического повышения ВГД. Сочетание указанных факторов обуславливает апоптоз нервных клеток ретинальной ткани и зрительного нерва со снижением уровня естественной нейропротекции.

В ходе популяционных геномных исследований выявлено более 70 вариантов изолированных полиморфизмов, ассоциирующихся с развитием глаукомы [15–17].

T.A. Zhigalskaya, O.I. Krivosheina, V.P. Khazhieva

Contact information: Zhigalskaya Tatiana A. 7atyana@gmail.com

Pathomorphological Changes of the Retina in Chronic Intraocular Pressure Increase

Установлено, что ювенильная глаукома характеризуется простыми аутосомно-доминантными или рецессивными механизмами наследования, в то время как генетические изменения при ПОУГ имеют преимущественно более сложный характер и взаимно потенцирующий эффект в сочетании с разнообразными приобретенными факторами риска [15]. Среди подобных генетических факторов большое значение имеют гены, кодирующие синтез белков миоцилина и оптиневрина. В частности, дефект синтеза миоцилина индуцирует дисфункцию и последующую гибель клеток трабекулярной сети [15].

Оптиневрин в норме обнаруживается в различных тканях глазного яблока и обладает рядом функций, связанных с поддержанием клеточного гомеостаза [15]. Согласно исследованиям, мутации гена, кодирующего синтез данного белка, сопровождаются ускоренной гибелью ГКС, однако в целом роль данных мутаций в патогенезе ПОУГ до настоящего времени является недостаточно изученной [15].

Необходимо отметить, что ПОУГ, будучи генетически неоднородным заболеванием, характеризуется рядом затрудняющих генетические исследования признаков: гетерогенность локусов, полигенное наследование, фенотипическая неполная пенетрантность [18].

НАРУШЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ПОУГ

Повышение ВГД при ПОУГ, согласно общепринятому мнению, сопровождается развитием ишемии в ткани сетчатки со значительным снижением поступления молекулярного кислорода. Это обуславливает восстановление кислорода по одноэлектронному пути с образованием свободных радикалов, инициирующих процессы перекисного окисления в липидах клеточных мембран с прямым повреждением нуклеиновых кислот и белков [14, 15]. Уже на ранней стадии ПОУГ наблюдается повышенная чувствительность ГКС к метаболическому и окислительному стрессу, нарушению гомеостаза ионов Ca^{2+} [10, 14–20].

Снижение метаболических ресурсов клеток, повышенная уязвимость ГКС при глаукоме объясняется уменьшением митохондриальной эффективности, возрастанием окислительного повреждения. Кроме того, отмечается блокада аксоплазматического транспорта с появлением дефицита нейротрофических веществ на фоне повышения уровня глутамата с активацией N-метил-D-аспартат-рецепторов и увеличением поступления ионов Ca^{2+} в клетки, что способствует апоптозу ГКС [8]. Активация окислительного стресса сопровождается повышенным синтезом активных форм кислорода, проапоптотических факторов и других биологически активных веществ, действие которых усугубляет нарушения аксоплазматического тока с последующей гибелью ГКС и их аксонов.

По мере развития ПОУГ в клетках сетчатки отмечается постепенное снижение уровня доступной

для гидролиза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) — главного источника легко освобождаемых запасов энергии [10, 21]. Редукция АТФ ассоциируется с дисфункцией нейрональных отростков в центральной нервной системе, а наличие у аксонов ГКС немиелинизированных начальных сегментов делает эти клетки особенно уязвимыми при снижении доступности АТФ [22].

Окислительный стресс и прогрессирующее повреждение структур переднего и заднего отделов глаза при ПОУГ инициируют формирование порочного патологического круга с развитием самоподдерживающейся воспалительной реакции [23]. Так, например, во влаге передней камеры и в слезной жидкости больных данной патологией обнаруживается значительное повышение содержания интерлейкинов (IL) IL-1, IL-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [15, 24], что свидетельствует о нарушении баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Помимо этого, отмечается изменение концентрации трансформирующего фактора роста β в трабекулярной сети, что сопровождается аккумуляцией экстрацеллюлярного матрикса в ее клетках [15].

Необходимо отметить, что многие аспекты, касающиеся роли воспаления в патогенезе ПОУГ, до настоящего времени являются еще недостаточно изученными, однако большинство ученых склоняется к мнению об участии в этом процессе микроглии, одной из функций которой является обеспечение местного иммунитета. В эксперименте установлено, что активация ретинальных глиальных клеток на фоне хронического повышения ВГД сопровождается накоплением β -амилоида (А β), тау-белка (p-tau) и провоспалительных цитокинов во всех слоях сетчатки с формированием токсичного микроокружения [25]. Это, в свою очередь, существенно ускоряет гибель ГКС и способствует прогрессирующему истончению СНВС [26]. Вследствие накопления β -амилоида и гибели аксонов зрительного нерва нарушаются межсинаптические связи с развитием дегенеративных изменений в проводящих путях всего зрительного анализатора [25].

При оценке возрастных потерь ГКС у животных с различным уровнем ВГД в эксперименте *in vivo* установлено, что признаки гибели ГКС, независимо от уровня ВГД, обнаруживаются у 12-месячных мышей [10]. Однако потеря указанных клеток со значительно большей скоростью происходит у животных с глаукомой, и к 15-месячному возрасту у мышей погибает до 64 % ГКС [10].

ДЕГЕНЕРАЦИЯ ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК СЕТЧАТКИ ПРИ ПОУГ

Как известно, сетчатка обладает определенной степенью нейрональной пластичности, обеспечивающей адаптацию к влияниям окружения [27, 28]. Механизмы синаптической пластичности ретинальной ткани включают в себя дендритную пластичность и прорастание аксонов ГКС к новым мишеням в ответ на стрессорные воздействия внутренней или внешней среды [10].

В эксперименте *in vivo* выявлена сильная корреляционная зависимость между степенью поражения ГКС и длительностью периода повышения ВГД [19]. Показано, что отдельные ГКС претерпевают значительные дендритные модификации уже в первые 7 суток после повышения ВГД [10, 29]. При этом наибольшим изменениям в виде уменьшения числа отростков и ремоделирования общей симметрии дендритного «дерева» подвергаются клетки, направляющие дендритные отростки в Офф-подслой внутреннего плексиформного слоя, в то время как ГКС с разветвлением дендритов в Оп-подслое на раннем этапе развития глаукомы не подвергаются структурным изменениям [10].

На фоне хронического повышения ВГД, в частности при ПОУГ, нейрональная пластичность сетчатки значительно снижается, что проявляется нарушением морфологии дендритного ветвления, потерей синапсов и дендритов 2-го и более высоких порядков [10]. Модификация относительно сохранных синапсов с ухудшением передачи нервных импульсов между нейронами 2-го и 3-го порядка (биполярные и ганглиозные клетки) обуславливают ослабление ответов ГКС на различные стимулы [10]. Развивается аксональная дисфункция ГКС, выявление которой, равно как и нарушений дендритной пластичности сетчатки, в перспективе может стать основой своевременной, по возможности, ранней диагностики заболевания, например при подозрении на глаукому [10].

Процесс дегенерации ГКС при хроническом повышении ВГД начинается с возрастания дендритной сложности и размера сомы клеток. По мере развития и прогрессирования ПОУГ дендритное «дерево» упрощается, сокращается число синапсов с развитием синаптического прунинга, обуславливающего дисфункцию, а затем и дегенерацию ГКС. Отмечается значительное уменьшение толщины аксонов клеток данной популяции с последующим сморщиванием и потерей клеточной сомы [30].

Установлено, что длительная ишемия зрительного нерва способствует существенному уменьшению плотности синаптических входов в ГКС с одновременной потерей сложности ветвления дендритных отростков [10].

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В РЕТИНАЛЬНЫХ СЛОЯХ ПРИ ПОУГ

Помимо слоя ГКС, патологические изменения при ПОУГ наблюдаются и в других слоях ретиальной ткани [5, 31–33]. Так, во внутреннем ядерном и внутреннем плексиформном слоях сетчатки уже на начальной стадии заболевания время проведения возбуждения увеличивается на 50 % [8]. В пигментном эпителии морфологически обнаруживаются дистрофические изменения в виде уменьшения его толщины, разрушения и уплощения эпителиоцитов, дезинтеграции и миграции пигментных клеток в нейросенсорный слой, а также нарушается дифференцировка слоя фоторецепторов и слоя пигментного эпителия сетчатки [5, 8, 34]. Все это

свидетельствует о более раннем, по сравнению с ГКС и нервными волокнами, вовлечении указанных ретинальных слоев в патологический процесс.

Структурные нарушения в различных ретинальных слоях при ПОУГ способствуют в дальнейшем появлению и прогрессированию патологических изменений в нейроэпителии, что сопряжено с ухудшением зрительных функций [8].

НАРУШЕНИЯ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОГО КРОВОТОКА ПРИ ПОУГ

Важную роль в патогенезе ПОУГ играют нарушения механизма ауторегуляции кровотока ДЗН и хорио-ретиальных структур [35, 36]. Установлено, что уже на начальной стадии заболевания обнаруживается значительное снижение кровотока в глазничной артерии, центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях [37]. При этом ухудшение микроциркуляции в ДЗН и перипапиллярной сетчатке и снижение объемных показателей глазного кровотока прямо коррелируют с формирующимися дефектами поля зрения [36–39].

Одним из ранних показателей дисфункции ГКС при ПОУГ является нарушение капиллярной перфузии сетчатки, в частности значительное снижение сосудистой плотности в поверхностном капиллярном сплетении, обеспечивающем кровоснабжение СНВС и ГКС [40–43]. При этом сосудистая плотность глубокого сплетения сетчатки при данном заболевании остается относительно сохранной.

Необходимо отметить, что состояние кровотока ткани ДЗН и сетчатки зависит как от стадии ПОУГ, так и от уровня ВГД. Прогрессирование заболевания сопровождается секторальным или диффузным уменьшением плотности капилляров с появлением зон ишемии сетчатки, соответствующих участкам истончения СНВС в перипапиллярных отделах [44, 45]. Терминальная стадия ПОУГ характеризуется выраженным диффузным разрежением капиллярной сети с аваскулярными зонами на поверхности ДЗН, соответствующими размерам экскавации [46].

Хроническое повышение ВГД сопровождается нарушением и хориоидального кровотока со значительным снижением его скоростных показателей вследствие сдавления сосудов собственно сосудистой оболочки и уменьшения градиента давления между внутриглазными артериями и венами [46]. О дефиците объемного кровотока свидетельствует также уменьшение толщины хориоидеи на фоне высокого ВГД [45].

Согласно клиническим исследованиям [47], течение ПОУГ сопровождается постепенным расширением площади фовеолярной аваскулярной зоны и прогрессирующим ухудшением перфузии сетчатки в проекции желтого пятна [48]. Помимо значений площади и периметра, диагностическую ценность представляет индекс циркулярности, используемый для оценки конфигурации границ

аваскулярной зоны в проекции центральной ямки сетчатки. В норме она близка к форме круга, однако при появлении микрососудистых изменений отмечается ее расширение и неравномерность краев за счет выпадения капилляров в парафовеальной области [40, 49]. Зоны нарушения кровоснабжения ретиальной ткани в центральных отделах глазного дна по данным оптической когерентной томографии и периметрии топографически соответствуют участкам истончения ГКС и скотомам в поле зрения соответственно, что подтверждает наличие тесной взаимосвязи между структурными и функциональными нарушениями сетчатки при ПОУГ [50].

В заключение необходимо отметить, что, несмотря на имеющийся арсенал современных методов диагностики, глаукома остается одной из ведущих причин слепоты

и слабосидения. Изучение процессов, определяющих патоморфологические изменения в структурах глазного дна на фоне повышения ВГД, с расширением научных знаний о ключевых факторах патогенеза глаукомы являются основой для разработки новых диагностических стратегий раннего выявления заболевания. В основе, вероятно, будет лежать комплексный анализ структурных, функциональных и гемодинамических показателей в каждом конкретном клиническом случае, что будет способствовать как повышению чувствительности новых методов диагностики глаукомы, так и оптимизации лечения данного заболевания.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Жигальская Т.А. — работа с литературой, написание текста;
Кривошеина О.И. — написание текста, научное редактирование;
Хажиева В.П. — работа с литературой, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Егоров Е. А., Еричева В. П. Национальное руководство по глаукоме. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 3–8.
- Egorov EA, Astahov YuS, Elichev VP. National guidelines for Glaucoma Eye Care, 3rd edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2019;3–8 (In Russ.).
- Tham YC, Li X, Wong TY. 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.ophtha.2014.05.013.
- Косакян С.М., Робустова О.В., Бессмертный А.М., Калинина О.М., Василенкова Л.В. Эффективность и безопасность комбинированной терапии первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2020;136(5):96–102. Kosakyan SM, Robustova OV, Bessmertny AM, Kalinina OM, Vasilenkova LV. Effectiveness and safety of drug combination therapy in patients with advanced primary open-angle glaucoma. *Bulletin of Ophthalmology*. 2020;136(5):96–102 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202013605196.
- Курешева Н.И., Ардженишвили Т.Д., Трубилина А.В. Сравнительное исследование ретробульбарного и ретиального кровотока при первичной глаукоме и ее сочетании с ВМД. Новости глаукомы. 2017;1:69–72. Kurysheva NI, Ardegnishvili TD, Trubilina AV. Comparative study optic and retinal blood flow in primary glaucoma and in its combination with AMD. *Glaucoma news* 2017;1:69–72 (In Russ.).
- Страхов В.В., Ярцев А.В., Алексеев В.В., Климова О.Н., Казанова С.Ю., Воронин Н.А. Структурно-функциональные изменения слоев сетчатки при первичной глаукоме и возможные пути ретинопротекции. Вестник офтальмологии. 2019;135(2):70–82. Strahov VV, Yartsev AV, Alekseev VV, Klimova ON, Kazanova SYu, Voronin NA. Structural and functional changes in the retinal layers in patients with primary glaucoma and possible means of retinoprotection. *Bulletin of Ophthalmology*. 2019;135(2):70–82 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201913502170.
- Ying H, Yue BY. Optineurin: The autophagy connection. *Exp Eye Res*. 2016;(144):73–80. doi: 10.1016/j.exer.2015.06.029.
- Маркелова Е.В., Хохлова А.С., Кириенко А.В., Филина Н.В. Противовоспалительные цитокины и их роль в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Медицинская иммунология. 2015;17(5):323. Markelova EV, Khokhlova AS, Kirienko AV, Philina NV. Anti-inflammatory cytokines and their role in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Medical Immunology*. 2015;17(5):323 (In Russ.).
- Иванова Н.В., Кондратюк Г.И., Ляшенко Н.И. Структурно-функциональные изменения сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме. Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. 2015;2(15):61–64. Ivanova NV, Kondratyuk GL, Lyashenko NI. Structural and functional changes of a retina in primary open-angle glaucoma. *RMJ. Clinical ophthalmology* 2015;2(15):61–64 (In Russ.).
- Матвеева Н.Ю., Калинин С.Г., Едранов С.С. Морфофункциональная характеристика ганглиозных клеток сетчатки и их состояние при открытоугольной форме глаукомы. Тихоокеанский медицинский журнал. 2015;3:6–10. Matveeva NYu, Kalinichenko SG, Edranov SS. Morphofunctional parameters of retinal ganglion cells and their features in the openangle glaucoma. *Pacific Medical Journal*. 2015;3:6–10 (In Russ.).
- Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. Национальный журнал глаукома. 2016;1(15):70–85. Zueva MV. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. *National Journal Glaucoma*. 2016;1(15):70–85 (In Russ.).
- VanderWall KB, Lu B, Alfaro JS, Allsop AR, Carr AS, Wang S, Meyer JS. Differential susceptibility of retinal ganglion cell subtypes in acute and chronic models of injury and disease. *Sci. Rep*. 2020;10:17359. doi: 10.1038/s41598-020-71460-6
- Perge JA, Nivan JE, Mugnaini E, Balasubramanian V, Sterling P. Why do axons differ in caliber? *J Neurosci* 2012;32:626–638. doi: 10.1523/jneurosci.4254-11.2012.
- Morgan JE. Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2012;40:364–368. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02789.x.
- Della Santina L, Ou Y. Who's lost first? Susceptibility of retinal ganglion cell types in experimental glaucoma. *Exp. Eye Res*. 2017;158:43–50. doi: 10.1016/j.exer.2016.06.006.
- Еричев В.П., Хачатрян Г.К., Хомчик О.В. Современные направления в изучении патогенеза первичной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2021;137(5):268–274. Elichev VP, Hachatryan GK, Homchik OV. Current trends in the study of the pathogenesis of primary glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(5):268–274 (In Russ.).
- He J, Lu S, Chen L, Tam P, Zhang B, Leung C, Pang C, Tham C, Chu W. Coding Region Mutation Screening in Optineurin in Chinese Normal-Tension Glaucoma Patients. *Dis Markers*. 2019;5820537. doi: 10.1155/2019/5820537.
- Chen M, Yu X, Xu J, Ma J, Chen X, Chen B, Gu Y, Wang K. Association of gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(4):1105–1121. doi: 10.1167/iops.18-25922.
- Романенко И.А. Генетика глаукомы. Военно-медицинский журнал. 2009;6:46–50. Romanenko IA. Genetics of glaucoma. *Military Medical Journal* 2009;6:46–50 (In Russ.).
- Calkins DJ. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31:702–719. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.07.001.
- Jung H, Kim SY, Canbakis Cecen FS, Cho Y, Kwon SK. Dysfunction of Mitochondrial Ca(2+) Regulatory Machinery in Brain Aging and Neurodegenerative Diseases. *Front. Cell Dev. Biol*. 2020;8:599792. doi: 10.3389/fcell.2020.599792.
- Ito YA, Di Polo A. Mitochondrial dynamics, transport, and quality control: A bottleneck for retinal ganglion cell viability in optic neuropathies. *Mitochondrion*. 2017;36:186–192. doi: 10.1016/j.mito.2017.08.014.
- Reeves TM, Smith TL, Williamson JC, Phillips LL. Unmyelinated axons show selective rostrocaudal pathology in the corpus callosum after traumatic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71:198–210. doi: 10.1097/nen.0b013e3182482590.
- Varnazza S, Tirendi S, Bassi AM, Traverso CE, Sacca SC. Neuroinflammation in primary Open-Angle Glaucoma. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(10):3172. doi: 10.3390/jcm9103172.
- Tsai T, Grotgert P, Reinehr S, Joachim SC. Role of Heart Shock Proteins in Glaucoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(20):5160. doi: 10.3390/ijms20205160.
- Егоров Е.А., Корелина В.Е., Черднichenko Д.В., Газизова И.Р. Роль нейровоспаления в патогенезе глаукомной оптической нейропатии. Клиническая офтальмология. 2022;22(2):116–121. Egorov EA, Korelina VE, Cherednichenko DV, Gazizova IR. The role of neuroinflammation in the pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2022;22(2):116–121 (In Russ.).
- Fernandez-Albarral JA, Salobrar-Garcia E, Martinez-Paramo R. Retinal glial changes in Alzheimer's disease — A review. *J Optalm*. 2019;12(3):198–207. doi: 10.1016/j.optom.2018.07.001.
- Должиков А.А., Победа А.С., Шевченко О.А. Морфофункциональные изменения сетчатки при моделировании глаукомного процесса у крыс. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(4):503–514. Dolzhikov AA, Pobeda AS, Shevchenko OA. Morphofunctional changes in the retina. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(4):503–514 (In Russ.). doi: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-6.
- Van Hook MJ, Monaco C, Bierlein ER, Smith JC. Neuronal and Synaptic Plasticity in the Visual Thalamus in Mouse Models of Glaucoma. *Front. Cell. Neurosci*. 2021;14:626056. doi: 10.3389/fncel.2020.626056.

Т.А. Жигальская, О.И. Кривошеина, В.П. Хажиева

Контактная информация: Жигальская Татьяна Александровна 7atyana@gmail.com

Патоморфологические изменения сетчатки при хроническом повышении внутриглазного давления

29. El-Danaf R, Huberman AD. Characteristic patterns of dendritic remodeling in early-stage glaucoma: evidence from genetically identified retinal ganglion cell types. *J Neurosci* 2015;35(6):2329–2343. doi: 10.1523/jneurosci.1419-14.2015.
30. Berry RH, Qu J, John SW, Howell GR, Jakobs TC. Synapse loss and dendrite remodeling in a mouse model of glaucoma. *PLoS One* 2015;10(12):e0144341. doi: 10.1371/journal.pone.0144341. eCollection 2015.
31. Chen Q, Huang S, Ma Q, Lin H, Pan M, Liu X, Lu F, Shen M. Ultra-high resolution profiles of macular intra-retinal layer thicknesses and associations with visual field defects in primary open angle glaucoma. *Sci Rep*. 2017;7:41100. doi: 10.1038/srep41100.
32. Курышева Н.И., Киселева Т.Н., Арджевнишвили Т.Д. и др. Хориоидея при глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии. *Глаукома*. 2013;10(3-2):73–82. Kuryshva NI, Kiseleva TN, Ardegnishvili TD, et al. Choroidal thickness in primary angle-closure glaucoma: the results of Measurement by Means of Optical Coherence Tomography. *J. Glaucoma*. 2013;10(3-2):73–82 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2013-4-26-31.
33. Zhang X, Dastiridou A, Francis BA. Baseline Fourier-Domain OCT Structural Risk Factors for Visual Field Progression in the Advanced Imaging for Glaucoma Study. *Am J Ophthalmol*. 2016;172:94–103. doi: 10.1016/j.ajo.2016.09.015.
34. Weinreb NR, Bowd C, Moghimi S, Tafreshi A, Rausch S, Zangwill LM. Ophthalmic Diagnostic Imaging: Glaucoma. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics [Internet]. 2019. doi: 10.1007/978-3-030-16638-0_5.
35. Курышева Н.И. Роль нарушений ретиальной микроциркуляции в прогрессировании глаукомной оптиконеуропатии. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):57–65. Kuryshva NI. The role of retinal microcirculation disorders in the progression of glaucomatous optic neuropathy. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(4):57–65 (In Russ.).
36. Kuryshva N.I., Maslova E.V., Zolnikova I.V., Fomin A.V., Lagutin M.B. A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics. *PLoS ONE*;2018:13(8).
37. Kuryshva N.I. Does OCT Angiography of Macula Play a Role in Glaucoma Diagnostics? *Ophthalmol Open J*. 2016;2(1):1–11. doi: 10.17140/OOJ-2-107.
38. Kuryshva NI, Shatalova EO. Parafoveal vessel Density Dropout May Predict Glaucoma Progression in The Long-Term Follow Up. *Journal of Ophthalmology and Research*. 2022;5:150–166.
39. Kuryshva NI, Ryabova TY, Shlapak VN. Heart rate variability: the comparison between high tension and normal tension glaucoma. *EPMA Journal*. 2018;9:35–45. doi: 10.1007/s13167-017-0124-4.
40. Глазко Н.Г., Егоров А.Е. Анализ состояния микроциркуляторного русла центральной зоны сетчатки у больных глаукомой при проведении нейроретинотекторной терапии. *Клиническая офтальмология*. 2021;1(21):3–8. Glazko NG, Egorov AE. Analysis of central retinal microcirculation in glaucoma after neuroretinoprotective treatment. *RMJ. Clinical Ophthalmology* 2021;1(21):3–8 (In Russ.). doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-1-3-8.
41. Aghaei Fard M, Ritch R. Optical coherence tomography angiography in glaucoma. *Ann Transl Med*. 2020;8(18):1204. doi: 10.21037/atm-20-2828.
42. Kim JS, Kim YK, Baek SU. Topographic correlation between macular superficial microvessel density and ganglion cell-inner plexiform layer thickness in glaucoma-suspect and early normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(1):104–109. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313732.
43. Hou H, Moghimi S, Zangwill LL. Macula Vessel Density and Thickness in Early Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2019;199:120–132. doi: 10.1016/j.ajo.2018.11.012.
44. Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В. Снижение перипапиллярного кровотока как фактор развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2016;3:34–41. Kuryshva NI, Maslova EV, Trubilina AV. Decreased peripapillary blood flow as a factor in the development and progression of primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016;3:34–41 (In Russ.).
45. Жукова С.И., Юрьева Т.И., Помкина И.В., Гришук А.С. Особенности хориоретинального кровотока у больных с открытоугольной глаукомой. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018;38(5):38–44. Zhukova SI, Yurjeva TI, Pomkina IV, Grishuk AS. Features of chorioretinal blood flow in patients with open angle-glaucoma. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;38(5):38–44 (In Russ.).
46. Жукова С.И., Юрьева Т.И., Микова О.И., Самсонов Д.Ю., Григорьева А.В., Пятава Ю.С. ОКТ-ангиография в оценке хориоретинального кровотока при колебании внутриглазного давления у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Клиническая офтальмология*. 2016;16(3):98–103. Zhukova SI, Mikova OI, Samsonov DY, Grigorjeva AV, Pyatova YuS. OKT angiography in the assessment of chorioretinal blood flow with fluctuations in intraocular pressure in patients with primary open angle-glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2016;16(3):98–103 (In Russ.).
47. Pelligrini M, Vagge A, Ferro Desideri LF, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Neurodegenerative disorders. *J Clin Med*. 2020;9(6):1706. doi: 10.3390/jcm9061706.
48. Братова Н.П., Обанина Н.А., Еремина А.В., Трунов А.Н., Черных В.В. Структура сосудистого русла и интерстиция сетчатки глаза человека при терминальной стадии первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2022;15(2):121–128. Bgatova NP, Obanina NA, Eremina AV, Trunov AN, Chernykh VV. The structure of human retinal vasculature and interstitium in the terminal stage of primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal* 2022;15(2):121–128 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-2-supplement-121-128.
49. Shihara H, Terasaki H, Sonoda S. Objective evaluation of size and shape of superficial foveal avascular zone in normal subjects by optical coherence tomography angiography. *Sci rep*. 2018;8(1):10143. doi: 10.1038/s41598-018-28530-7.
50. Kwon G, Choi G, Shin GW. Alterations of the Foveal Avascular Zone Measured by Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma Patients with Central Visual Field Defects. *Invest Ophthalmol with Sci*. 2017;58(3):1637–1645. doi: 10.1167/iovs.16-21079.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Жигальская Татьяна Александровна
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры офтальмологии, врач-офтальмолог
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3110-4112>

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кривошеина Ольга Ивановна
доктор медицинских наук, профессор, врач-офтальмолог
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7509-5858>

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Хажиева Вероника Павловна
врач-офтальмолог
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-0980-0341>

ABOUT THE AUTHORS

Siberian State Medical University
Zhigalskaya Tatiana A.
PhD, assistant of the Ophthalmology department, ophthalmologist
Moskovsky tract, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3110-4112>

Siberian State Medical University
Krivosheina Olga I.
MD, Professor, ophthalmologist
Moskovsky tract, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7509-5858>

Siberian State Medical University
Khazhieva Veronika P.
ophthalmologist
Moskovsky tract, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0980-0341>

Роль роговичных аберраций в развитии и прогрессировании артифактической миопии после экстракции врожденной катаракты в грудном возрасте



Л.А. Катаргина



А.С. Галкина



Т.Б. Круглова



С.В. Милаш

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):714–722

Актуальность. Во многих работах была показана связь между аберрациями высшего порядка и нарушениями рефракции у детей без сопутствующей патологии, однако у детей с артифакцией таких исследований не проводилось. **Цель:** оценка роговичных аберраций после экстракции врожденной катаракты (ВК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) в грудном возрасте, их влияние на динамику роста глаза и прогрессирование миопии. **Пациенты и методы.** Обследованы 32 ребенка от 4 до 15 лет (средний возраст $9,35 \pm 3,31$ года) с артифакцией, которые были разделены на 2 группы: первая — дети с рефракцией цели (17 детей, 23 глаза), вторая — дети с артифактической миопией (15 детей, 23 глаза). В качестве группы сравнения обследованы 12 детей (24 глаза) с приобретенной миопией средней и высокой степени без офтальмологической патологии (средний возраст $11,67 \pm 2,43$ года). Кератометрию и aberрометрию роговицы проводили на Шаймпфлюг-камере Galilei G2. **Результаты.** Величина среднеквадратичного отклонения суммарных оптических аберраций (RMS Total) и аберраций высшего порядка (HOA) была выше у детей с артифакцией (при рефракции цели 2,77 и 1,13 мкм, при артифактической миопии 2,48 и 1,15 мкм) в сравнении с приобретенной миопией (1,58 и 0,44 мкм; $p < 0,05$). Величина косого астигматизма и негативного косого трейфола была наибольшей при артифактической миопии (0,63 и (-)0,48 мкм). Динамика ПЗО за четыре года в группе артифактической миопии напрямую коррелировала с HOA ($r = 0,699$; $p < 0,01$), а динамика ПЗО за все время наблюдения имела прямую корреляцию с величиной косого астигматизма ($r = 0,393$; $p < 0,01$) и обратную корреляцию с негативными значениями косого трейфола ($r = -0,322$; $p < 0,05$). **Заключение.** Проведение роговичного разреза во время операции с вынужденным наложением роговичного шва у маленьких детей приводит к увеличению суммарных аберраций высшего порядка, особенно косого астигматизма и косого трейфола. Корреляционные связи между аберрациями и динамикой длины ПЗО свидетельствуют о влиянии монохроматических аберраций на рост глаза уже в ранние сроки после операции.

Ключевые слова: врожденная катаракта, артифакция, артифактическая миопия, роговичные аберрации, волновой фронт

Для цитирования: Катаргина Л.А., Галкина А.С., Круглова Т.Б., Милаш С.В. Роль роговичных аберраций в развитии и прогрессировании артифактической миопии после экстракции врожденной катаракты в грудном возрасте. *Офтальмология*. 2023;20(4):714–722. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-714-722>

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

Конфликт интересов отсутствует

The Role of Corneal Aberrations in the Development and Progression of Pseudophakic Myopia after Congenital Cataract Extraction in Infancy

L.A. Katargina, A.S. Galkina, T.B. Kruglova, S.V. Milash

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

Sadovaja-Chernogriazskaja str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):714–722

Relevance. Many studies have shown a relationship between higher order aberrations and refractive errors in children without comorbidities, but these studies have not been conducted in children with pseudophakia. **Purpose.** Evaluation of corneal aberrations after congenital cataract (CC) extraction with intraocular lens (IOL) implantation in infancy, and their impact on the dynamics of eye growth and myopia progression. **Materials.** Thirty-two children (the median age 9.35 ± 3.31 years; range 4–15 years) with pseudophakia were divided to: group 1, planned refraction (17 children, 23 eyes) and group 2, pseudophakic myopia (15 children, 23 eyes). Twelve children (24 eyes; the median age 11.67 ± 2.43 years) with moderate and high myopia without ophthalmic pathology were examined as a comparison group. Keratometry and aberrometry were performed on a Scheimpflug Galilei G2. **Results.** Total corneal aberrations root mean square (RMS) and higher order aberrations (HOA) were higher in pseudophakic children (2.77 and $1.13 \mu\text{m}$ in group 1, 2.48 and $1.15 \mu\text{m}$ in group 2) when compared with children with acquired myopia (1.58 and $0.44 \mu\text{m}$; $p < 0.05$). Oblique astigmatism and negative oblique trefoil were the highest in pseudophakic myopia (0.63 and $-0.48 \mu\text{m}$). There were positive correlations between eye growth in 4 years and HOA ($r = 0.699$; $p < 0.01$), eye growth during the total follow-up time and oblique astigmatism ($r = 0.393$; $p < 0.01$), and negative correlation between eye growth during the total follow-up time and oblique trefoil ($r = -0.322$; $p < 0.05$). **Conclusion.** Corneal incision with forced corneal suture during surgery in infants leads to an increase in HOA, especially oblique astigmatism, and oblique trefoil. Correlations between corneal aberrations and the dynamics of globe axial length growth indicate the effect of monochromatic aberrations on eye growth already in the early postoperative period.

Keywords: congenital cataract; pseudophakia; pseudophakic myopia; corneal aberrations; wave front

For citation: Katargina L.A., Galkina A.S., Kruglova T.B., Milash S.V. The Role of Corneal Aberrations in the Development and Progression of Pseudophakic Myopia after Congenital Cataract Extraction in Infancy. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):714–722. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-714-722>

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

There is no conflict of interests

Усовершенствование техники проведения факоаспирации врожденной катаракты (ВК) и возможность имплантации интраокулярной линзы (ИОЛ), обеспечивающей непрерывную коррекцию афакии, привело к значительному улучшению функционального прогноза у детей с этой сложной патологией. Однако экстракция нативного хрусталика с заменой его на ИОЛ приводит к нарушению нормального процесса эметропизации и формированию у части пациентов миопической рефракции в отдаленном послеоперационном периоде [1–4]. Хорошо известно, что при проведении факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ у взрослых пациентов при видимом отсутствии нарушения качества изображения значительно изменяется величина роговичных aberrаций высшего порядка (НОА), таких как кома, трейлоид и тетралоид, а также aberrаций низшего порядка, среди которых наиболее часто увеличиваются значения косо́го астигматизма [5–11]. Кроме того, разрез роговицы изменяет ее биомеханику, что также влияет на величину aberrаций [12]. В хирургии ВК малый возраст ребенка и неадекватное его поведение в послеоперационном периоде требуют наложения шва на разрез, что способствует индукции aberrаций роговицы.

В работах многих авторов была показана связь между НОА и нарушениями рефракции у детей без сопутствующей патологии [13–17]. По данным В.В. Нероева

и соавт., по мере увеличения степени миопии наблюдалось увеличение значений НОА [15]. Hiraoka и соавт. обнаружили влияние роговичных aberrаций высшего порядка на прогрессирование миопии [16]. В литературе отсутствуют сведения об изучении роговичных aberrаций у детей после экстракции ВК с имплантацией ИОЛ в грудном возрасте. В нашей предыдущей работе выявлена роль общих aberrаций низшего порядка в прогрессировании миопии у детей с артификацией [18].

Целью данной работы явилась оценка роговичных aberrаций у детей после экстракции ВК с имплантацией ИОЛ в грудном возрасте, их влияние на динамику роста глазного яблока и прогрессирование миопии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы роговичные aberrации волнового фронта у 32 детей от 4 до 15 лет (средний возраст 9.35 ± 3.31 года) с артификацией после экстракции ВК в грудном возрасте. Все дети были разделены на 2 группы в зависимости от рефракции на момент последнего обследования. Первую группу составили дети с рефракцией цели — гиперметропией и миопией слабой степени (17 детей, 23 глаза), во вторую вошли дети с артификацией миопией средней и высокой степени (15 детей, 23 глаза). Средний возраст на момент обследования составил 9.35 ± 3.31 года. В качестве группы сравнения

L.A. Katargina, A.S. Galkina, T.B. Kruglova, S.V. Milash

Contact information: Galkina Aleksandra S. alexandraugust1@gmail.com

The Role of Corneal Aberrations in the Development and Progression of Pseudophakic Myopia...

обследованы 12 детей (24 глаза) с приобретенной миопией средней и высокой степени без офтальмологической патологии с роговичным астигматизмом более 1,0 дптр по данным кератотопографии, значимо не отличающимся от остальных групп (табл. 1). Средний возраст составил $11,67 \pm 2,43$ года.

Исследование проведено на базе отделения патологии глаз у детей и отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. Всем пациентам проводили исследование рефракции, величины астигматизма, длины переднезадней оси (ПЗО) глаза, данных кератотопографии и роговичных aberrаций волнового фронта. Оценивали также динамику сферического эквивалента рефракции (СЭР) и длины ПЗО глаз за последние 2 года для группы рефракции цели и за последние 4 года для группы артифактической миопии.

Врожденную катаракту удаляли методом факоаспирации, аспирации-ирригации через тоннельные роговичные разрезы 1,2 мм с последующим расширением их до 2,2 или 2,7 мм для имплантации ИОЛ с использованием офтальмоскопической хирургической системы Megatron S4 (Geuder, Германия). Имплантировали моноблочные модели ИОЛ «Acrysof» SN60AT, SN60WF и Noya iSert модель 251.

Оптическую биометрию выполняли с использованием аппарата AL-Scan (Nidek, Япония). Кератометрию и aberрометрию роговицы измеряли на Шаймпфлюг-камере Galilei G2 (Ziemer, Швейцария). В зоне 6 мм определяли косой астигматизм (Z2,-2), величину среднеквадратичного отклонения суммарных оптических aberrаций (RMS Total) и aberrаций высшего порядка (HOA), вертикальный трейлоид (Z3,-3), косой трейлоид (Z3,3),

вертикальную кому (Z3,-1), горизонтальную кому (Z3,1) и сферическую aberrацию (SA; Z 4,0).

Статистическая обработка выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics. Нормальность распределения оценивалась при помощи критерия Шапиро — Уилка. При отсутствии нормального распределения сравнение данных производилось с помощью критерия Краскела — Уоллиса с поправкой Бонферрони, корреляционный анализ выполнялся с помощью коэффициентов корреляции Спирмена. Анализ номинальных данных выполнялся с использованием точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были проанализированы величина СЭР, общего и роговичного астигматизма, длина ПЗО у детей трех групп. Между всеми параметрами различий для групп артифактической миопии и приобретенной миопии не наблюдалось (табл. 1). Все три группы были сопоставимы по величине общего и роговичного астигматизма ($p > 0,05$).

При анализе типа астигматизма в группах выявлены следующие особенности (табл. 2).

Особенностью артифактической миопии являлась высокая частота выявления астигматизма с косыми осями по сравнению с группой рефракции цели ($p < 0,05$), в то время как в группе приобретенной миопии прямой тип астигматизма выявлялся в 100 % случаев.

В тех же группах пациентов мы исследовали роговичные aberrации (табл. 3).

При анализе роговичных aberrаций обращают на себя внимание большие значения среднеквадратичного отклонения суммарных оптических aberrаций (RMS Total) у всех детей с артифакцией как при рефракции цели (2,77 мкм), так и в группе артифактической

Таблица 1. Величина СЭР, астигматизма и длины ПЗО у детей с различной рефракцией

Table 1. Refraction error, astigmatism, and axial length in different groups

Группа/Group	N	СЭР, дптр / Refraction error, D	Общий астигматизм, дптр / Total astigmatism, D	Роговичный астигматизм, дптр / Corneal astigmatism, D	ПЗО, мм / Axial length, mm
		Me [Q1–Q3]			
Рефракция цели / Planned refraction	23	-0,25 [-1,5/1,81]	2,00 [3,00/1,25]	2,32 [1,41–2,82]	21,21 [20,22/21,67]
Артифактическая миопия / Pseudophakic myopia	23	-6,88 [-10,50/-5,13]	2,50 [4,50/1,63]	1,54 [0,81–2,99]	24,36 [23,37/25,78]
Группа сравнения миопии/ Comparison group	24	-6,63 [-9,38/-4,69]	2,38 [3,50/1,25]	1,51 [1,25–2,82]	25,78 [25,42/27,65]

Таблица 2. Тип общего астигматизма у детей с различной рефракцией

Table 2. Type of total astigmatism in different groups

Астигматизм / Astigmatism	Группа / Groups		
	Рефракция цели / Planned refraction	Артифактическая миопия / Pseudophakic myopia	Приобретенная миопия / Comparison group
Прямой / With-the-rule	15 (68,2 %)	10 (45,5 %)	24 (100 %)
Обратный / Against-the-rule	4 (18,2 %)	3 (13,6 %)	0 (0 %)
С косыми осями / Oblique	3 (13,6 %)*	9 (40,9 %)*	0 (0 %)
Всего/Total	22 (100 %)	22 (100 %)	24 (100 %)

Примечание: * различия значимы на уровне $p < 0,05$.

Note: * statistically significant differences ($p < 0.05$).

Таблица 3. Монохроматические роговичные аберрации у детей с различной рефракцией**Table 3.** Corneal monochromatic aberrations in different groups

Группа / Group	RMS Total, мкм / μm	Косой астигматизм, мкм / Oblique astigmatism, μm	Аберрации высших порядков / HOA, μm	Вертикальный трейлоид, мкм / Vertical trefoil, μm	Косой трейлоид, мкм / Oblique trefoil, μm	Горизонтальная кома, мкм / Horizontal coma, μm	Вертикальная кома, мкм / Vertical coma, μm	Сферическая аберрация, мкм / Spherical aberration, μm
Рефракция цели / Planned refraction	2,77 [1,77/3,07]	0,46 [-0,43/1,48]	1,13* [0,97/1,38]	-0,21* [-0,38/0,13]	-0,27 [-0,58/0,08]	0,25 [-0,21/0,68]	-0,13 [-0,28/0,32]	0,26* [0,18/0,30]
Артифактическая миопия / Pseudophakic myopia	2,48 [1,70/3,37]	0,63 [-0,45/1,40]	1,15* [0,88/1,38]	-0,24 [-0,53/0,04]	-0,48* [-0,80/-0,33]	0,15 [-0,08/0,50]	-0,19 [-0,48/0,02]	0,28* [0,17/0,35]
Приобретенная миопия / Acquired myopia	1,58 [1,37/2,75]	0,21 [-0,33/0,59]	0,44** [0,33/0,58]	-0,10* [-0,20/0,01]	-0,1* [-0,16/-0,05]	0,03 [-0,07/0,14]	0,02 [-0,11/0,11]	0,17** [0,13/0,21]

** Различия значимы на уровне $p < 0,05$ / ** Statistically significant differences ($p < 0,05$).

миопии (2,48 мкм) в сравнении с приобретенной миопией (1,58 мкм; $p < 0,05$) (табл. 3). Величина косого астигматизма была максимальной в группе артифактической миопии в сравнении с группами рефракции цели и приобретенной миопии (0,63, 0,46 и 0,21 мкм соответственно; $p > 0,05$). Увеличение индуцированного роговичного астигматизма в некоторых случаях артифактической миопии достигало 5,0 дптр, что проявляло себя на кератотопографии в виде различных паттернов, в частности паттерна «клешня краба» (рис. 1), этого не наблюдалось у детей с приобретенной миопией (рис. 2).

Количество НОА было значимо выше у детей с артифакцией как в группе артифактической миопии (1,15 мкм), так и в группе рефракции цели (1,13 мкм) в сравнении

с приобретенной миопией (0,44 мкм; $p < 0,01$). В группе артифактической миопии НОА увеличивалась в основном за счет вертикального и косого трейлоя, а также вертикальной комы. Вертикальный трейлоид составил (-)0,24 мкм для группы артифактической миопии, (-)0,21 мкм для группы рефракции цели и (-)0,10 мкм для группы приобретенной миопии ($p < 0,05$ для последней пары значений). Негативные значения косого трейлоя в группе артифактической миопии были значимо выше в сравнении с группой приобретенной миопии ((-)0,48 и (-)0,10 мкм соответственно; $p < 0,01$). Значения косого трейлоя также были больше в группе рефракции цели ((-)0,27 мкм), чем в группе приобретенной миопии ((-)0,10 мкм) ($p < 0,05$).

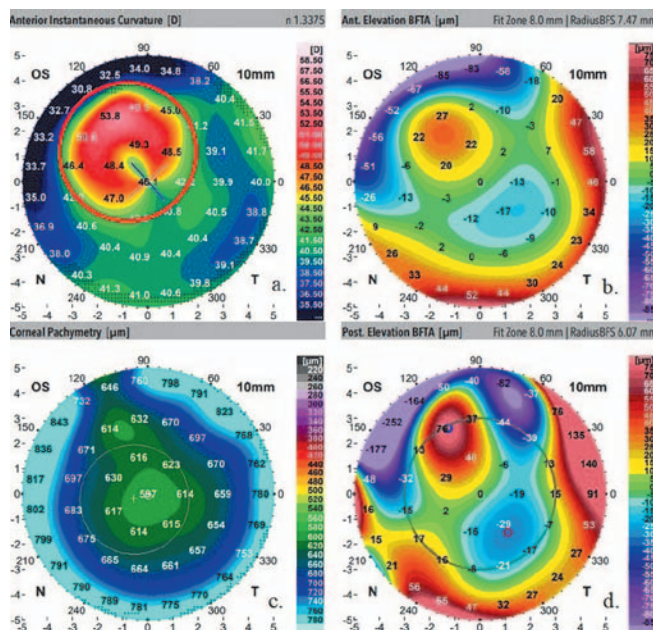


Рис. 1. Кератотопографическая карта и профиль роговицы ребенка Ш., 15 лет, с артифактической миопией высокой степени, прооперированного в возрасте 10 месяцев: а — тангенциальная карта, индуцированный роговичный астигматизм, паттерн «клешня краба»; б — карта элевации передней поверхности роговицы, элевация в месте рубца; в — пахиметрическая карта, истончение в месте рубца; д — карта элевации задней поверхности роговицы, элевация в месте рубца

Fig. 1. Corneal topography and profile in the 15-year-old child Sh. with high pseudophakic myopia, operated on at 10 months of age: а — anterior instantaneous curvature, induced corneal astigmatism, “crab claw” pattern; б — anterior elevation BFTA, elevation in the scar area; в — corneal pachymetry, thinning the scar area; д — posterior elevation BFTA, elevation in the scar area

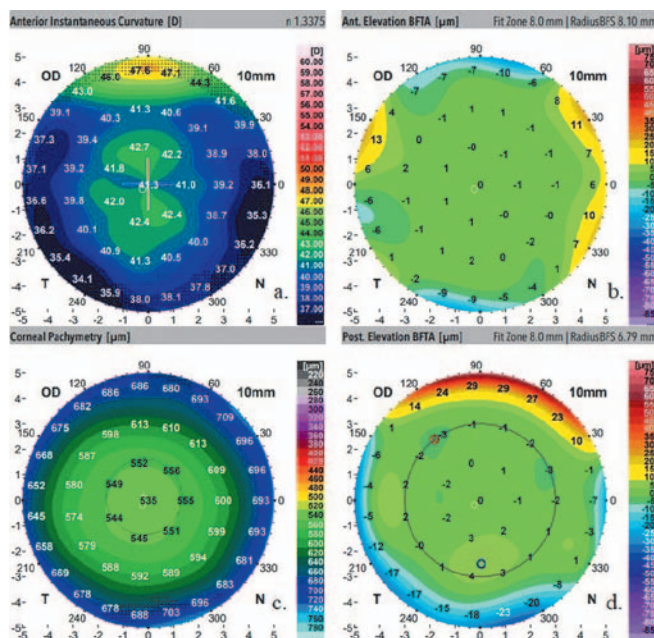


Рис. 2. Кератотопографическая карта и профиль роговицы ребенка Н., 13 лет, с приобретенной миопией средней степени; а — тангенциальная карта, прямой роговичный астигматизм; б — карта элевации передней поверхности роговицы, норма; с — пахиметрическая карта, норма; д — карта элевации задней поверхности роговицы, норма

Fig. 2. Corneal topography and profile in the 13-year-old child N. with acquired moderate myopia; а — anterior instantaneous curvature, corneal with-the-rule astigmatism; б — anterior elevation BFTA, normal values; с — corneal pachymetry, normal values; д — posterior elevation BFTA, normal values

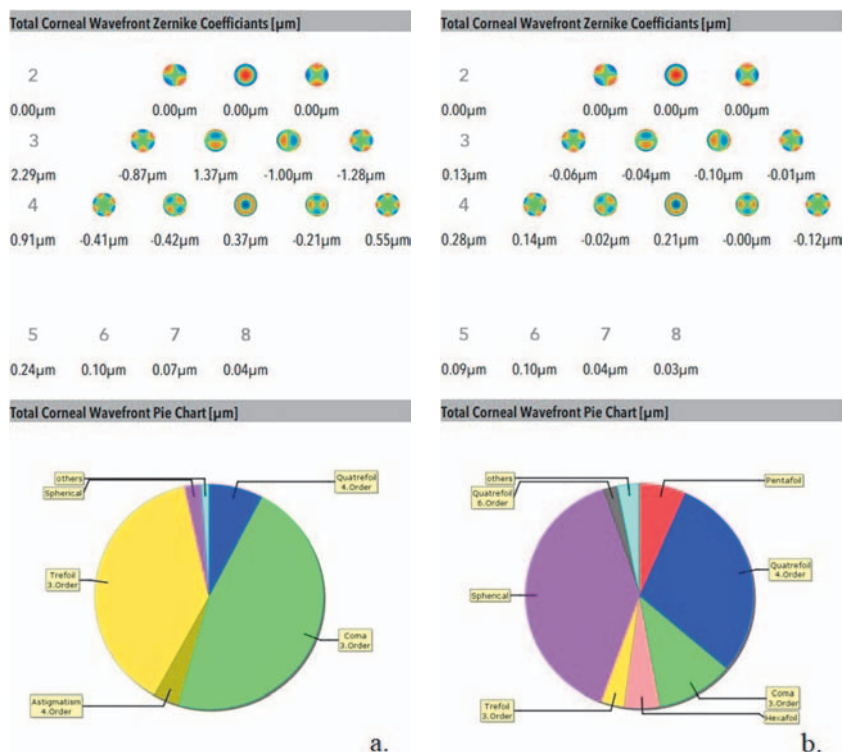


Рис. 3. Структура aberrаций высшего порядка: а — ребенок Ш., 15 лет, прооперированный в возрасте 10 месяцев, артифактическая миопия высокой степени; б — ребенок Н., 13 лет, приобретенная миопия средней степени

Fig. 3. Higher order aberrations: а — the 15-year-old child Sh., operated on at 10 months of age, high pseudophakic myopia; б — the 13-year-old child N., acquired moderate myopia

Значения горизонтальной комы для групп артифактической миопии, рефракции цели и приобретенной миопии были одинаковыми (0,15, 0,25 и 0,03 мкм соответственно; $p > 0,05$). Имелась тенденция к различиям в величине вертикальной комы ((-)0,19, (-)0,13 и 0,02 мкм соответственно; $p = 0,079$). Значения СА были значимо выше как в группе рефракции цели (0,26 мкм), так и в группе артифактической миопии (0,28 мкм) по сравнению с приобретенной миопией (0,17 мкм, $p < 0,05$), однако не превышали нормальных значений [21] (рис. 3).

Для оценки возможной связи роговичных НОА с показателями длины ПЗО глаза, величины СЭР, а также с данными о динамике ПЗО и СЭР выполнен корреляционный анализ по Спирмену у детей с артифакцией.

У детей с артифакцией не наблюдалось связи между длиной ПЗО глаза и НОА. Величина СЭР имела корреляцию средней силы с величиной вертикальной комы ($r = 0,308$; $p < 0,05$) (рис. 4).

При оценке динамики длины ПЗО глаза и СЭР выявлялось большее количество связей с НОА. Наблюдалась сильная прямая связь между динамикой ПЗО

и НОА (рис. 5) и обратная связь средней силы между динамикой СЭР и НОА (рис. 6), что свидетельствует о влиянии aberrаций высшего порядка на рост глазного яблока у детей с артификацией.

Была оценена связь между динамикой ПЗО за все время наблюдения и роговичными aberrациями. Получена прямая связь средней силы между динамикой роста глаза с момента операции и величиной косого астигматизма (рис. 7), а также обратная связь средней силы между динамикой роста и негативными значениями косого трейфола (рис. 8).

Полученные связи между динамикой ПЗО и СЭР с роговичными НОА, а также связь динамики ПЗО за все время наблюдения с увеличивающимися значениями косого астигматизма и косого трейфола в результате проведения разреза и вынужденного наложения роговичного шва свидетельствуют о возможном их влиянии на рост глазного яблока у детей грудного возраста уже в раннем послеоперационном периоде.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ роговичных aberrаций у детей с артификацией позволил выявить значительное увеличение RMS Total как за счет значений косого астигматизма, так и, в большей степени, за счет НОА.

По данным литературы, Нап и соавт. [19] обнаружили значительное увеличение значений роговичного астигматизма у пациентов с врожденной или приобретенной катарактой в предоперационном периоде, однако возраст пациентов варьировал от 5 до 43 лет. В своих работах Guirao и соавт. [5] и Hidaka и соавт. [9] значимое увеличение косого астигматизма отмечали после фактоэмульсификации senильной катаракты. Причем в зоне разреза из-за изменения биомеханических свойств происходило уплощение роговицы с усилением перпендикулярного меридиана [5]. В нашем исследовании основной разрез производился на 11 часах. При этом в послеоперационном периоде сильный меридиан в группе артификаческой миопии в среднем находился в пределах $71,2 \pm 31,3$ градуса, а в группе рефракции цели — в пределах $89,4 \pm 34,2$ градуса. Говоря о влиянии типа астигматизма

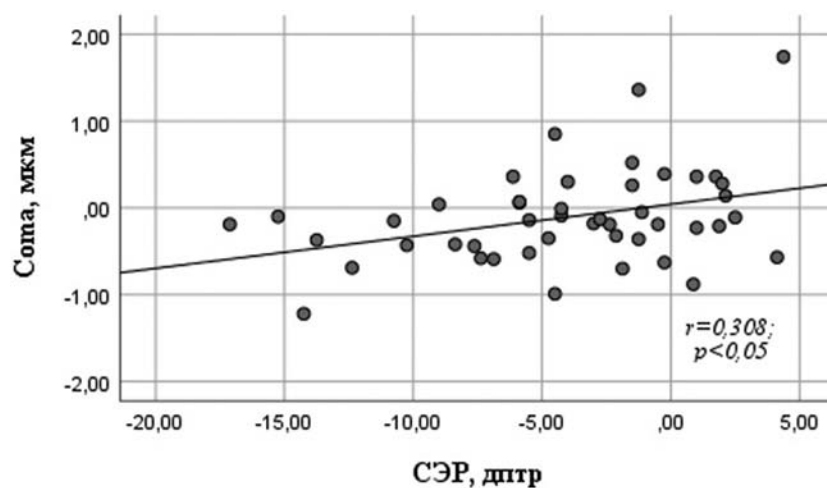


Рис. 4. Зависимость величины СЭР от величины вертикальной комы у детей с артификацией

Fig. 4. Correlation between spheroequivalent and vertical coma in pseudophakic children

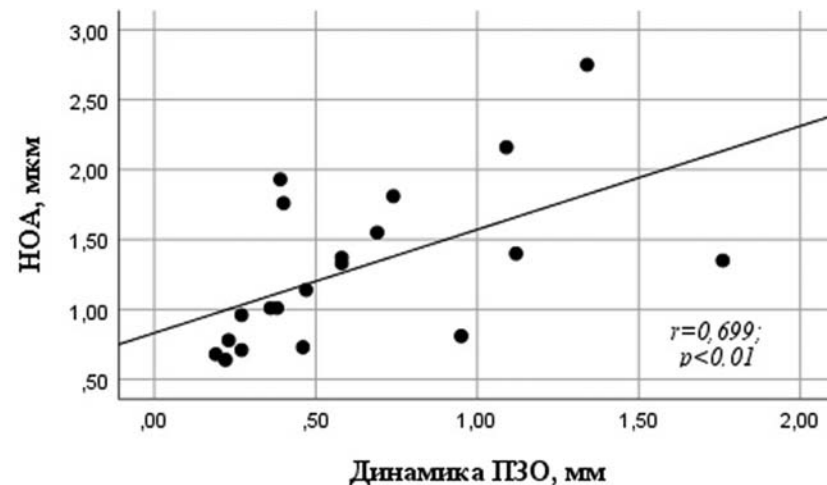


Рис. 5. Зависимость динамики ПЗО от величины НОА у детей с артификацией

Fig. 5. Correlation between eye growth in 4 years and HOA in pseudophakic children

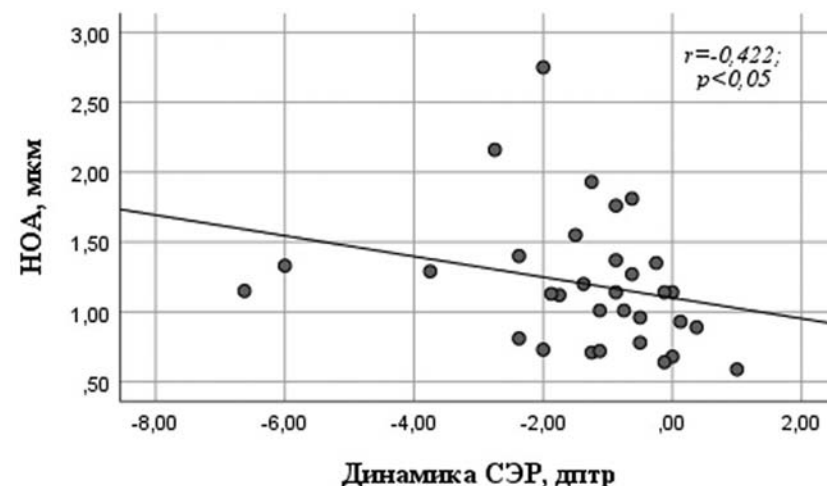


Рис. 6. Зависимость динамики СЭР от величины НОА у детей с артификацией

Fig. 6. Correlation between spheroequivalent dynamics and HOA in pseudophakic children

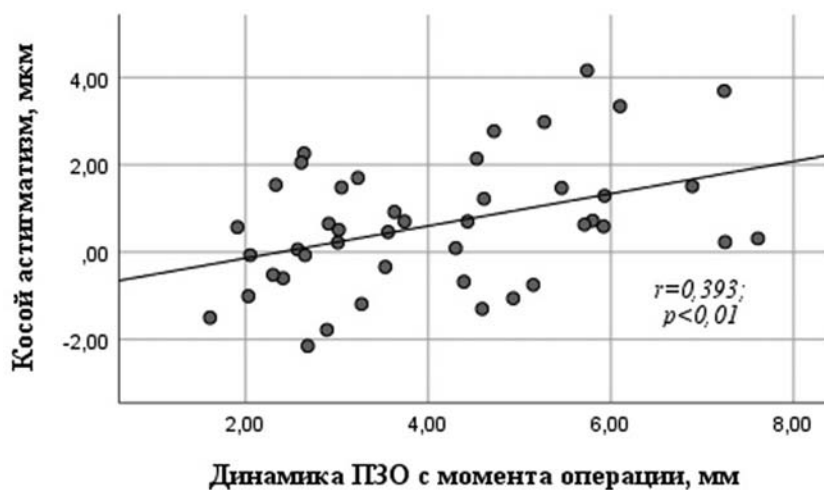


Рис. 7. Зависимость динамики ПЗО за все время наблюдения от величины косого астигматизма у детей с артифакцией

Fig. 7. Correlation between eye growth during total follow-up time and oblique astigmatism in pseudophakic children

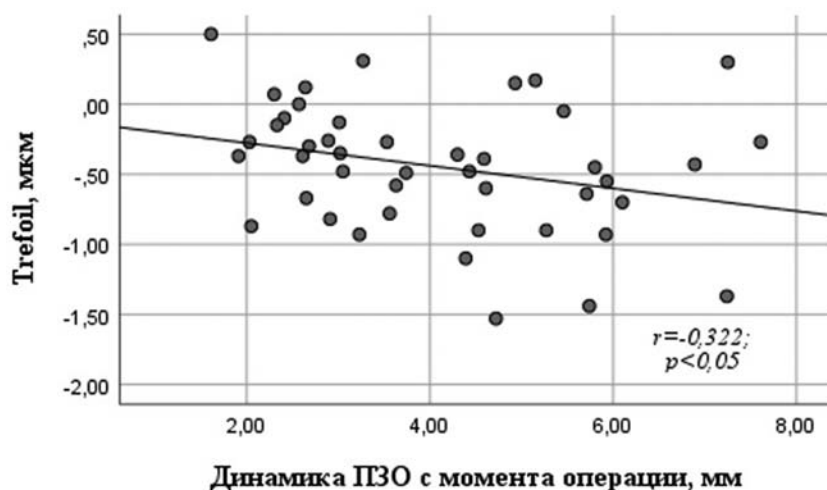


Рис. 8. Зависимость динамики ПЗО за все время наблюдения от величины косого трейфола у детей с артифакцией

Fig. 8. Correlation between eye growth during total follow-up time and oblique trefoil in pseudophakic children

на развитие приобретенной миопии при отсутствии патологии, Fulton и соавт. выявили большие значения близорукости у детей с астигматизмом с косыми осями [20]. Большая частота именно этого типа астигматизма у детей с артифактической миопией в нашем исследовании (табл. 3) может свидетельствовать о роли астигматизма с косыми осями в изменении рефракции у детей с артифакцией.

Большие значения НОА у детей с артифакцией были обусловлены в основном увеличением значений вертикального и косого трейфола. Треfoil — это aberrация третьего порядка, вызванная децентрацией преломляющих поверхностей друг относительно друга из-за различного линейного оптического увеличения на разных участках изображения.

В исследовании Song и соавт. [8] увеличение косого трейфола (в среднем на $0,176 \pm 0,207$ мкм) наблюдалось после факоэмульсификации сенильной катаракты при проведении роговичного разреза 2,2 мм с 8 до 10 часов на левом глазу (с назальной стороны), в то время как такой же разрез на правом глазу (с височной стороны) не приводил к увеличению данной aberrации. Авторы связывают такие изменения с необходимостью проведения разреза под более острым углом с носовой стороны. В исследовании Tong и соавт. [6] выявили значительное увеличение негативных значений косого трейфола ($p < 0,0001$) даже при проведении микроразреза (1,5 мм) во время факоэмульсификации сенильной катаракты. В то же время при проведении факоаспирации ВК с имплантацией ИОЛ необходим разрез не менее 2,2 мм. Помимо этого, вынужденное наложение шва на основной разрез роговицы у детей грудного возраста может приводить к смещению передней и задней поверхностей роговицы относительно друг друга вследствие натяжения, тем самым увеличивая значения роговичного трейфола.

Изменение величины роговичных aberrаций по мере прогрессирования миопии было отмечено в ряде работ [13–17]. В исследовании T. Hiraoka и соавт. выявлялась значимая прямая связь между роговичными aberrациями и прогрессированием миопии, причем при проведении регрессионного анализа значимым фактором в прогрессировании близорукости оказались именно НОА [16]. В.В. Нероев и соавт. получили достоверно большие значения рогович-

ных RMS при миопии высокой степени [15]. S. Marcos и соавт. связывают увеличение значений RMS и в особенности значений СА по мере прогрессирования миопии с увеличивающейся асферичностью роговицы [13]. В экспериментальных работах на животных было показано, что развитие миопии вследствие депривации или индуцированного гиперметропического дефокуса сопровождается увеличением aberrаций высших порядков [22–24]. Однако часть авторов считает, что НОА могут быть следствием рефракционных ошибок, а не их причиной [24].

Ограничением нашей работы явилось отсутствие оценки роговичных aberrаций в предоперационном периоде, что практически невозможно у детей грудного возраста. Полученные данные о более высоких значениях

косого астигматизма и косого трейлоа у детей с артифакцией по сравнению с группой приобретенной миопии не доказывают увеличение данных aberrаций во время операции. Возможно, увеличенные значения косого астигматизма и косого трейлоа в нашем исследовании связаны с изначальными изменениями роговического профиля у детей с ВК. Для подтверждения достоверности полученных данных необходимы дальнейшие исследования динамики НОА с параллельной оценкой динамики длины ПЗО глаз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые обнаружено значительное увеличение aberrаций низшего и высшего порядка у детей после факоаспирации ВК с имплантацией ИОЛ в грудном возрасте по сравнению с детьми, имеющими приобретенную

миопию. Проведение роговического разреза во время операции с вынужденным наложением роговического шва у маленьких детей приводит к увеличению суммарных aberrаций высшего порядка, в особенности косого астигматизма и косого трейлоа. Обнаруженные корреляционные связи между данными aberrациями, динамикой длины ПЗО и величиной СЭР свидетельствуют о влиянии монохроматических aberrаций на рост глазного яблока уже в ранние сроки после операции с ускорением процесса эметропизации и последующей миопизацией у детей с артифакцией.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Катаргина Л.А. — научное редактирование;
Галкина А.С. — написание текста, подготовка иллюстраций;
Круглова Т.Б. — написание текста;
Милаш С.В. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Катаргина Л.А., Круглова Т.Б., Егиян Н.С., Трифонова О.Б. Динамика длины переднезадней оси глаза и рефракции у детей с артифакцией после ранней хирургии врожденных катаракт (предварительное сообщение). Российская педиатрическая офтальмология. 2015;10(2):20–24. Katargina LA, Kruglova TB, Egiyan NS, Trifonova OB. The dynamics of the anterior-posterior axis of the eye and refraction in children with pseudophakia after early surgery of the congenital cataract (preliminary report). Russian Pediatric Ophthalmology. 2015;10(2):20–24 (In Russ.). doi: 10.3126/nejoph.v10i1.21662.
2. Ganesh S, Gupta R, Sethi S, Gurund C, Mehta R. Myopic Shift After IOL Implantation in Children Less Than Two Years of Age. Nepal J Ophthalmol. 2018;10(19):11–15. doi: 10.3126/nejoph.v10i1.21662.
3. Ashworth JL, Maino AP, Biswas S, Lloyd IC. Refractive outcomes after primary intraocular lens implantation in infants. Br J Ophthalmol. 2007 May;91(5):596–599. doi: 10.1136/bjo.2006.108571.
4. Ишбердина Л.Ш., Бикбов М.М. Результаты хирургии врожденной катаракты и коррекции афакии у детей раннего возраста. Офтальмохирургия. 2010;6:13–17. Ishberdina LSh, Bikbov MM. Results of congenital cataract surgery and aphakia correction in young children. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery 2010;6:13–17 (In Russ.).
5. Guirao A, Tejedor J, Artal P. Corneal aberrations before and after small-incision cataract surgery. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004 Dec;45(12):4312–4319. doi: 10.1167/iov.04-0693.
6. Tong N, He JC, Lu F, Wang Q, Qu J, Zhao YE. Changes in corneal wavefront aberrations in microincision and small-incision cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2008 Dec;34(12):2085–2090. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.08.020.
7. Denoyer A, Denoyer L, Marotte D, Georget M, Pisella PJ. Intraindividual comparative study of corneal and ocular wavefront aberrations after biaxial microincision versus coaxial small-incision cataract surgery. Br J Ophthalmol. 2008 Dec;92(12):1679–1684. doi: 10.1136/bjo.2007.137067.
8. Song IS, Park JH, Park JH, Yoon SY, Kim JY, Kim MJ, Tchah H. Corneal coma and trefoil changes associated with incision location in cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2015 Oct;41(10):2145–2151. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.10.052.
9. Hidaka Y, Yamaguchi T, Saiki M, Dogru M, Tsubota K, Negishi K. Changes in corneal aberrations after cataract surgery. Jpn J Ophthalmol. 2016 May;60(3):135–141. doi: 10.1007/s10384-016-0431-7.
10. He Q, Huang J, Xu Y, Han W. Changes in total, anterior, and posterior corneal surface higher-order aberrations after 1.8 mm incision and 2.8 mm incision cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2019 Aug;45(8):1135–1147. doi: 10.1016/j.jcrs.2019.02.038.
11. Tan QQ, Tian J, Liao X, Lin J, Wen BW, Lan CJ. Impact of different clear corneal incision sizes on anterior corneal aberration for cataract surgery. Arq Bras Oftalmol. 2020 Nov-Dec;83(6):478–484. doi: 10.5935/0004-2749.20200089.
12. Denoyer A, Ricaud X, Van Went C, Labbé A, Baudouin C. Influence of corneal biomechanical properties on surgically induced astigmatism in cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2013 Aug;39(8):1204–1210. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.02.052.
13. Marcos S, Barbero S, Llorente L. The sources of optical aberrations in myopic eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:1510.
14. Radhakrishnan A, Aswathy VM. Spherical aberration and corneal asphericity in different grades of myopia. Medpulse Int J Ophthalmol. 2017;4(1):1–6.
15. Нероев В.В., Тарутта Е.П., Ханджян А.Т., Арутюнян С.Г., Маркосян Г.А., Ходжабекян Н.В. Aberrации оптической системы глаза при миопии различной степени. Вестник офтальмологии. 2021;137(5):14–21. Nerev VV, Tarutta EP, Khanjian AT, Harutyunyan SG, Markosian GA, Khodzhabekyan NV. Optical aberrations of the eyes with various degrees of myopia. The Russian Annals of Ophthalmology. 2021;137(5):14–21 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202113705114.
16. Hiraoka T, Kotsuka J, Kakita T, Okamoto F, Oshika T. Relationship between higher-order wavefront aberrations and natural progression of myopia in schoolchildren. Sci Rep. 2017 Aug 11;7(1):7876. doi: 10.1038/s41598-017-08177-6.
17. Xu Y, Deng J, Zhang B, Xu X, Cheng T, Wang J, Xiong S, Luan M, Zou H, He X, Tang C, Xu X. Higher-order aberrations and their association with axial elongation in highly myopic children and adolescents. Br J Ophthalmol. 2022 Jan 13;bjophthalmol-2021-319769. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319769.
18. Круглова Т.Б., Егиян Н.С., Мамыкина А.С., Катаргина Л.А. Анализ частоты развития миопии после экстракции врожденной катаракты в грудном возрасте при различных кератометрических и биометрических показателях артифакционных глаз. Российская педиатрическая офтальмология. 2020;15(3):11–16. Kruglova TB, Egiyan NS, Mamykina AS, Katargina LA. The frequency of myopia development after extraction of congenital cataracts in infancy with different keratometric and biometric parameters of pseudophakic eyes. Russian pediatric ophthalmology. 2020;15(3):11–16 (In Russ.). doi: 10.17816/rpo2020-15-3-11-16.
19. Han X, Fan Q, Hua Z, Qiu X, Qian D, Yang J. Analysis of corneal astigmatism and aberration in chinese congenital cataract and developmental cataract patients before cataract surgery. BMC Ophthalmol. 2021 Jan 13;21(1):34. doi: 10.1186/s12886-020-01794-2.
20. Fulton AB, Hansen RM, Petersen RA. The relation of myopia and astigmatism in developing eyes. Ophthalmology. 1982 Apr;89(4):298–302. doi: 10.1016/s0161-6420(82)34788-0.
21. Kemraz D, Cheng XY, Shao X, Zhou KJ, Pan AP, Lu F, Yu AY. Age-Related Changes in Corneal Spherical Aberration. J Refract Surg. 2018 Nov 1;34(11):760–767. doi: 10.3928/1081597X-20181011-01.
22. García de la Cera E, Rodríguez G, Marcos S. Longitudinal changes of optical aberrations in normal and form-deprived myopic chick eyes. Vision Res. 2006 Feb;46(4):579–589. doi: 10.1016/j.visres.2005.06.012.
23. Kislak ML, Campbell MC, Hunter JJ, Irving EL, Huang L. Aberrations of chick eyes during normal growth and lens induction of myopia. J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol. 2006 Aug;192(8):845–855. doi: 10.1007/s00359-006-0122-9.
24. Ramamirtham R, Kee CS, Hung LF, Qiao-Grider Y, Huang J, Roorda A, Smith EL 3rd. Wave aberrations in rhesus monkeys with vision-induced ametropias. Vision Res. 2007 Sep;47(21):2751–2766. doi: 10.1016/j.visres.2007.07.014.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Катаргина Людмила Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела патологии глаз у детей,
заместитель директора по научной работе
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Галкина Александра Сергеевна
аспирант отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3521-6381>

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

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Милаш Сергей Викторович
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-3553-9896>

ABOUT THE AUTHORS

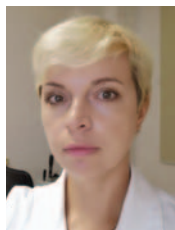
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Katargina Ludmila A.
MD, Professor, head of the Children eye pathology department, deputy director for research
Sadovaja-Chernogruzskaja str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Galkina Alexandra S.
postgraduate of the Children eye pathology department
Sadovaja-Chernogruzskaja str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3521-6381>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kruglova Tatiana B.
MD, Professor, senior researcher of the Children eye pathology department
Sadovaja-Chernogruzskaja str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4193-681X>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Milash Sergey V.
PhD, researcher of the Department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics
Sadovaja-Chernogruzskaja str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3553-9896>

Исследование гемодинамики глаз у беременных женщин с нарушениями углеводного обмена

Н.В. Помыткина¹Е.Л. Сорокин^{1,2}Я.Е. Пашенцев¹О.В. Данилов¹

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

² ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Муравьева-Амурского, 35, Хабаровск, 680000, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):723–730

Цель: исследовать состояние гемодинамики глаза у беременных с нарушениями углеводного обмена с помощью цветного доплеровского картирования. **Пациенты и методы.** Обследованы 147 беременных женщин: 40 из них страдали сахарным диабетом (СД) 1-го типа, 87 — гестационным диабетом (ГД); у 20 — беременность протекала на физиологическом уровне. Обследование беременных с СД проводилось в каждом триместре и через 3 месяца после родов, беременных группы ГД и контроля — однократно в третьем триместре. Исследовались параметры гемодинамики в центральной артерии сетчатки (ЦАС) и задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) методом цветного доплеровского картирования. **Результаты.** Выявлено, что максимальная систолическая скорость кровотока (PSV) в ЦАС была значимо ниже в группах ГД и СД, а PSV в ЗКЦА и конечная диастолическая скорость (EDV) в ЦАС были выше в группе контроля в сравнении с ГД. В ЗКЦА в группе СД индекс резистентности (RI) был наибольшим, а в группе ГД — наименьшим. **Заключение.** У пациенток с ГД в третьем триместре беременности отмечалось статистически значимое снижение PSV и EDV в ЦАС и ЗКЦА, сочетающееся со снижением RI в ЗКЦА, в сравнении с пациентками с физиологическим течением беременности. У пациенток с диабетической ретинопатией (ДР) в третьем триместре беременности PSV и EDV в ЦАС и ЗКЦА оказались значимо ниже, а пульсационный индекс (PI) и RI — значимо выше в сравнении с беременными с СД без ДР. У беременных с наличием ДР на протяжении гестации отмечалось снижение PSV и EDV на фоне увеличения RI и PI в ЦАС и в ЗКЦА. У беременных с СД при отсутствии ДР на протяжении гестации имело место увеличение показателей PSV, EDV и PI в ЦАС и ЗКЦА от первого к третьему триместру. Выявленные особенности состояния гемодинамики в ЦАС и ЗКЦА у беременных с СД при наличии либо отсутствии ДР могут стать основой для создания критериев манифестации и прогрессирования ДР.

Ключевые слова: беременность, сахарный диабет, гестационный диабет, диабетическая ретинопатия, гемодинамика глаза, цветное доплеровское картирование

Для цитирования: Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л., Пашенцев Я.Е., Данилов О.В. Исследование гемодинамики глаз у беременных женщин с нарушениями углеводного обмена. *Офтальмология*. 2023;20(4):723–730. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-723-730>

Прозрачность финансовой деятельности: исследование выполнено при поддержке гранта в форме субсидий из бюджета Хабаровского края на реализацию в 2022 году проекта «Создание программы мониторинга диабетической ретинопатии у беременных с сахарным диабетом среди жителей Хабаровского края» в соответствии с Соглашением от 09.11.2022 г. № 82С/2022.

Конфликт интересов отсутствует



Study Ocular Hemodynamics in Pregnant Women with Disorders of Carbohydrate Metabolism

N.V. Pomytkina¹, E.L. Sorokin^{1,2}, I.E. Pashentsev¹, O.V. Danilov¹

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

² Far Eastern State Medical University
Murav'yeva-Amurskogo str., 35, Khabarovsk, 680000, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):723–730

Purpose. To study state of ocular hemodynamics in pregnant women with disorders of carbohydrate metabolism using color Doppler imaging. **Patients and methods.** 147 pregnant women were examined: 40 of them had type 1 diabetes mellitus (DM), 87 had gestational diabetes (GD); in 20 — pregnancy proceeded physiologically. Examination of pregnant women with DM was carried out in each trimester and 3 months after delivery, pregnant women with GD and control groups — once in the third trimester. The parameters of hemodynamics in the central retinal artery (CRA) and in the short posterior ciliary arteries (SPCAs) were studied using color Doppler imaging. **Results.** It was found that the peak systolic velocity (PSV) in the CRA was significantly lower in the GD and DM groups, while PSV in the SPCAs and end-diastolic velocity (EDV) in the CRA were higher in the control group compared to the GD. In SPCAs, the resistive index (RI) was the highest in the DM group, and the lowest in the GD group. **Conclusion.** In patients with GD in the third trimester of pregnancy, there is a statistically significant decrease in PSV and EDV in the CRA and SPCAs, combined with a decrease in RI in SPCAs, compared with patients with a physiological course of pregnancy. In patients with diabetic retinopathy (DR) in the third trimester of pregnancy, PSV and EDV in the CRA and SPCAs were significantly lower, and the pulsatility index (PI) and RI were significantly higher compared to pregnant women with DM without DR. In pregnant women with DR during gestation, there was a decrease in PSV and EDV against the background of an increase in RI and PI in the CRA and in the SPCAs. In pregnant women with DM and absence of DR during gestation, there was an increase in PSV, EDV and PI in the CRA and SPCAs from the first to the third trimesters. The revealed features of the state of hemodynamics in the CRA and SPCAs in pregnant women with DM with presence or absence of DR can become the basis for creating criteria for manifestation and progression of DR.

Keywords: pregnancy, diabetes mellitus, gestational diabetes, diabetic retinopathy, ocular hemodynamics, color Doppler imaging

For citation: Pomytkina N.V., Sorokin E.L., Pashentsev I.E., Danilov O.V. Study Ocular Hemodynamics in Pregnant Women with Disorders of Carbohydrate Metabolism. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):723–730. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-723-730>

Financial Disclosure: the study supported by grant in the form of subsidies from the budget of the Khabarovsk Territory for the implementation in 2022 of the project "Creation of monitoring program for diabetic retinopathy in pregnant women with diabetes mellitus among residents of the Khabarovsk Territory" in accordance with Agreement No. 82C/2022 dated November 9, 2022.

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении физиологической беременности в организме женщины происходит перестройка функционирования многих органов и систем, направленная на развитие плода, сохранение беременности и подготовку к родоразрешению. В первую очередь эти изменения затрагивают эндокринную и сосудистую системы. При этом у беременных происходит увеличение объема циркулирующей крови, сердечного выброса, снижение периферического сосудистого сопротивления, что может приводить к изменениям локального глазного кровотока [1, 2].

Метод цветного доплеровского картирования (ЦДК) получил широкое распространение при исследовании изменений кровотока у пациентов с сосудистой патологией глаз [3–8]. Благодаря своей неинвазивности и безопасности метод вполне может применяться у беременных на любом сроке гестации [9].

Ряд исследований, в которых использовали метод ЦДК, был посвящен изучению изменений гемодинамики глаза при физиологическом течении беременности, а также при преэклампсии [10–13]. В то же время

в современной литературе отсутствуют данные о состоянии орбитального кровотока у беременных, страдающих сахарным диабетом (СД), диабетической ретинопатией (ДР), а также гестационным диабетом (ГД). Между тем эти сведения представляются нам важными, поскольку известно, что у пациенток с СД беременность является фактором риска манифестации и прогрессирования ДР [14]. Этому способствует целый ряд факторов: постоянные изменения гормонального фона, увеличение количества митогенных и проангиогенных факторов, изменение чувствительности тканей к действию инсулина, приводящее к нестабильности гликемического статуса на протяжении как самой беременности, так и раннего послеродового периода. Целый ряд авторов указывает на тенденцию к агрессивному прогрессированию ДР у беременных с СД [15]. По данным исследовательской группы The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), у женщин с СД во время беременности риск ухудшения состояния глазного дна увеличивается в 1,63 раза по сравнению со статусом до беременности и в 2,48 раза по сравнению с небеременными женщинами [2, 16, 17]. Частота прогрессирования ДР у беременных, по результатам различных исследований, может составлять от 10 до 70 % [18, 19].

Н.В. Помыткина, Е.Л. Сорокин, Я.Е. Пашенцев, О.В. Данилов

Контактная информация: Помыткина Наталья Викторовна naukakhvmtk@mail.ru

Исследование гемодинамики глаз у беременных женщин с нарушениями углеводного обмена

Нами проводятся углубленные исследования закономерностей формирования и клинического течения ДР у женщин, страдающих СД, в период беременности [20, 21]. В литературе описаны данные, характеризующие состояние глазного кровотока, исследованного методом ЦДК, у пациентов с СД без ДР, при прогрессировании ДР, а также после лазеркоагуляции сетчатки (ЛКС) и в ответ на проведение анти-VEGF терапии [22–29].

В то же время следует учитывать, что изменения глазной гемодинамики у беременных с СД могут быть обусловлены влиянием как самой беременности, так и СД, в том числе развитием ДР. Поэтому, на наш взгляд, выявление гемодинамических критериев манифестации и прогрессирования ДР во время гестации у беременной с СД имеет важнейшее значение, поскольку оно позволит своевременно осуществлять выбор оптимальной тактики ведения пациентки, включая своевременное выполнение ЛКС для сохранения высоких зрительных функций.

Цель исследования: изучить состояние гемодинамики глаза у беременных с нарушениями углеводного обмена методом ЦДК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 147 беременных женщин в возрасте от 18 до 41 года. Большинство пациенток было направлено из КГБУЗ «Перинатальный центр» Министерства здравоохранения Хабаровского края в Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России (ХФ МНТК) в 2016–2021 годах. Другая часть беременных самостоятельно обратилась в диагностическое отделение ХФ МНТК для прохождения офтальмологического обследования. Пациентки были отобраны методом сплошной выборки. Из их числа 40 беременных страдали СД 1-го типа, у 87 женщин был диагностирован ГД. У 20 здоровых женщин имело место физиологическое течение беременности — группа контроля.

Из исследования были исключены пациентки с сопутствующей офтальмологической патологией, в том числе с осевой миопией, наследственными дистрофиями сетчатки, глаукомой, некомпенсированной артериальной гипертензией и патологией сонных артерий.

Средний возраст пациенток с СД составил $27,2 \pm 5,3$ года (от 19 до 39 лет), средняя продолжительность СД — $9,5 (6,3; 18,0)$ года (от 1 года до 32 лет), среднее значение гликированного гемоглобина (HbA1c) — $6,1 (5,3; 7,1) \%$ (от 4,0 до 11,1 %). У 25 (63 %) беременных этой группы отмечалась компенсация гликемического статуса со средним значением HbA1c $5,3 \pm 0,2 \%$. Пятнадцать пациенток были декомпенсированы по течению СД. Среднее значение HbA1c у них составляло $7,1 \pm 1,5 \%$.

У 30 (75 %) пациенток имела место артериальная гипертензия, по поводу которой они принимали препарат «Допегит». На момент обследования уровень артериального давления у всех пациенток не превышал

нормативные значения. Все беременные женщины с СД находились под наблюдением эндокринолога и получали интенсивную инсулинотерапию.

У 19 (48 %) пациенток из группы СД не была диагностирована ДР до беременности и на ее протяжении. У 21 беременной (52 %) была выявлена ДР, из их числа 5 пациенткам в прегестационном периоде была проведена ЛКС. У остальных 16 беременных ЛКС была выполнена во время гестации в связи с манифестацией ДР.

Офтальмологическое обследование всем беременным с СД проводили в каждом триместре беременности и через 3 месяца после родов.

В группе ГД средний возраст пациенток составил $28,8 \pm 4,6$ года (от 18 до 41 лет), медианное значение сахара крови — $5,6 (5,3; 6,1)$ ммоль/л.

В зависимости от сроков развития ГД во время беременности все пациентки данной группы были разделены на три подгруппы.

В подгруппу ГД1 вошли 50 пациенток с развитием ГД в первом триместре беременности, средний возраст — $29,3 \pm 4,8$ года, среднее значение гликемии — $5,7 (5,5; 6,4)$ ммоль/л.

В подгруппу ГД2 вошли 22 беременные, у которых ГД развился во втором триместре, средний возраст — $28,4 \pm 3,9$ года, средний уровень глюкозы крови — $5,7 (5,2; 6,0)$ ммоль/л.

Подгруппа ГД3 была сформирована из 15 пациенток, у которых ГД развился в третьем триместре беременности, средний возраст — $27,9 \pm 5,1$ года, средние значения гликемии — $5,5 (5,1; 6,2)$ ммоль/л.

Тринадцать (15 %) беременных из группы ГД получали инсулинотерапию, из их числа у 10 беременных ГД был выявлен в первом триместре беременности, у 3 — во втором триместре. Все беременные из подгруппы ГД3 контролировали уровень сахара крови с помощью диеты. У всех пациенток с ГД уровень артериального давления на протяжении беременности находился в пределах нормы.

Средний возраст пациенток с физиологическим течением беременности составил $27,1 \pm 4,9$ года (группа контроля). Между группами СД, ГД и группой контроля не отмечалось значимых отличий по возрасту.

Пациентки группы контроля и ГД были обследованы однократно в третьем триместре беременности.

Всем пациенткам, помимо стандартного офтальмологического обследования, выполняли исследование состояния гемодинамики глаз методом ЦДК. Использована многоцелевая ультразвуковая диагностическая система LOGIQ E (General Electric, США). Исследование проводилось контактным транспальпебральным способом с помощью мультисекторного линейного датчика с частотой 4–12 МГц с минимальной компрессией для исключения влияния на параметры кровотока. Процедура выполнялась в положении пациенток лежа на спине после предварительного 10-минутного отдыха в положении лежа на боку для стабилизации гемодинамического

статуса. В анализ включали данные обоих глаз каждой пациентки с корректным статистическим учетом их показателей.

Первоначально в В-режиме серой шкалы визуализировали расположение глазного яблока и орбитальных структур, затем проводили ЦДК центральной артерии сетчатки (ЦАС), задних коротких цилиарных артерий (ЗКЦА). В указанных сосудах регистрировали спектр доплеровского сдвига частот и определяли доплерографические параметры кровотока: максимальную систолическую скорость кровотока (PSV), конечную диастолическую скорость (EDV) в см/с; пульсационный индекс (PI) и индекс резистентности (RI).

Статистическая обработка данных выполнялась в пакете «R» версии 4.1.2 (R Core Team (2021), <https://www.R-project.org/>). Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (среднее

и стандартное отклонение) или Me (Q25; Q75) (медиана и квантили) в зависимости от нормальности распределений по критерию Шапиро — Уилка. Количественные показатели сравнивались модифицированными критериями Уилкоксона для независимых или связанных выборок, учитывающими корреляцию парных глаз (пакет clusrank версии 1.0.2, функция clusWilcox.test, метод ds). При множественных проверках трех групп p -значения корректировались по методу Холма. Критический уровень значимости равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительном анализе исследуемых параметров в ЦАС и ЗКЦА в группах СД, ГД и контроля в третьем триместре был выявлен ряд закономерностей (рис. 1).

Так, показатели PSV в ЦАС были значимо ниже

в группах ГД и СД в сравнении с контролем при отсутствии значимой разницы между группами ГД и СД. В то же время в ЗКЦА значимые различия PSV отмечались только между группами ГД и контроля. Данный параметр был значимо выше в группе контроля.

В отношении EDV значимые отличия были получены только в ЦАС между группами ГД и контроля — в контроле значения EDV были значимо выше. В ЗКЦА значимых отличий указанных параметров в исследуемых группах не было выявлено.

В ЦАС и ЗКЦА показатель PI оказался значимо выше в группе СД в сравнении с группой ГД и контролем, в то время как между группами ГД и контроля значимых отличий данного параметра выявлено не было. RI в ЦАС значимо не отличался в исследуемых группах. В то же время в ЗКЦА различия были значимыми во всех группах — в группе СД RI был наибольшим, а в группе ГД — наименьшим.

При сравнении значений исследуемых параметров в ЦАС и ЗКЦА не было выявлено значимых различий в подгруппах ГД1, ГД2 и ГД3 (рис. 2).

Для детального анализа параметров гемодинамики глаз у беременных с СД было сформировано две подгруппы в зависимости от наличия либо отсутствия ДР.

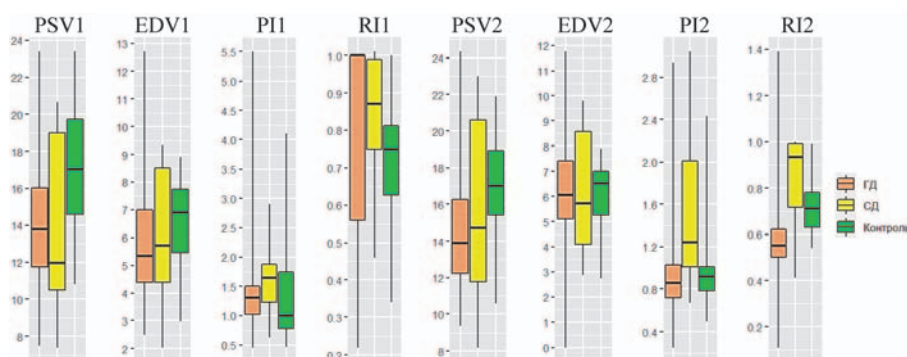


Рис. 1. Сравнительный анализ параметров гемодинамики в ЦАС и ЗКЦА у беременных с СД, ГД и физиологическим течением беременности в третьем триместре. PSV1 — максимальная систолическая скорость кровотока в ЦАС, EDV1 — конечная диастолическая скорость кровотока в ЦАС, PI1 — пульсационный индекс в ЦАС, RI1 — индекс резистентности в ЦАС, PSV2 — максимальная систолическая скорость кровотока в ЗКЦА, EDV2 — конечная диастолическая скорость кровотока в ЗКЦА, PI2 — пульсационный индекс в ЗКЦА, RI2 — индекс резистентности в ЗКЦА

Fig. 1. Comparative analysis of hemodynamic indexes in the CRA and SPCAs in pregnant women with DM, GD and the physiological course of pregnancy in the third trimester: PSV1 — peak systolic velocity in the CRA, EDV1 — end-diastolic velocity in the CRA, PI1 — pulsatility index in the CRA, RI1 — resistive index in the CRA, PSV2 — peak systolic velocity in the SPCAs, EDV2 — end-diastolic velocity in the SPCAs, PI2 — pulsatility index in the SPCAs, RI2 — resistive index in the SPCAs

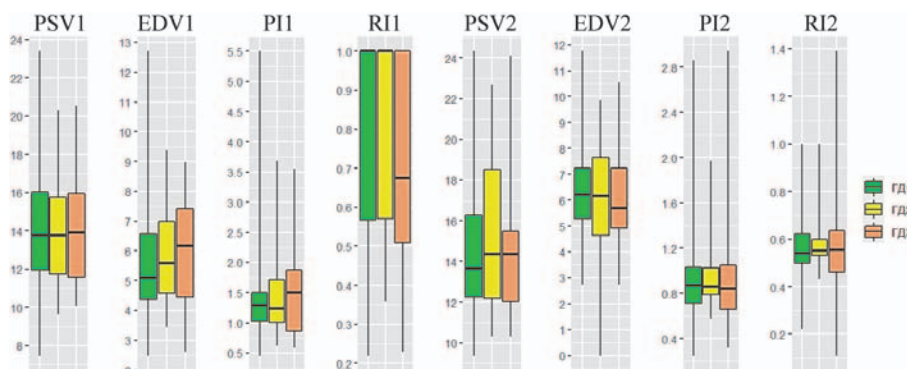


Рис. 2. Сравнительный анализ параметров гемодинамики в ЦАС и ЗКЦА в третьем триместре у беременных с различными сроками развития ГД

Fig. 2. Comparative analysis of hemodynamic indexes in the CRA and SPCAs in the third trimester in pregnant women with different periods of development of GD

Подгруппу ДР+ составила 21 беременная (наличие ДР); в подгруппу ДР– вошли 19 женщин (отсутствие ДР).

Между данными подгруппами в результате проведенного анализа были выявлены значимые различия всех исследуемых параметров в третьем триместре (рис. 3). Так, показатели PSV и EDV в ЦАС и ЗКЦА были значимо ниже в подгруппе ДР+ в сравнении с подгруппой ДР–, в то время как PI и RI в ЦАС и ЗКЦА в этой подгруппе были, напротив, значимо выше.

На следующем этапе был проведен анализ изменений параметров глазной гемодинамики у пациенток с СД при наличии либо отсутствии ДР на протяжении всего периода беременности в каждом из триместров, а также через 3 месяца после родов.

У пациенток подгруппы ДР+ отмечались достоверные изменения всех исследуемых показателей на протяжении беременности (рис. 4). В частности, в ЦАС и ЗКЦА отмечалось прогрессивное снижение значений PSV и EDV, а также увеличение RI и PI от первого к третьему триместру. Однако в третьем триместре и через 3 месяца после родов не было выявлено значимой разницы в исследуемых параметрах ЦАС и ЗКЦА, кроме PI.

Напротив, в подгруппе беременных ДР– в ЦАС и ЗКЦА отмечалось прогрессивное увеличение показателей PSV и EDV в ЦАС и ЗКЦА от первого к третьему триместру (рис. 5). В то же время к третьему месяцу после родов параметры PSV в ЦАС и ЗКЦА и EDV в ЦАС у них значимо не изменились, в сравнении с третьим триместром значимо снизился EDV в ЗКЦА. Показатель PI в ЦАС значимо повысился от второго к третьему триместру и значимо понизился через 3 месяца после родов в сравнении с третьим триместром. В ЗКЦА подгруппы беременных ДР– показатель PI значимо повышался на протяжении беременности от первого ко второму и от второго к третьему триместру, но через 3 месяца после родов он значимо понизился в сравнении с третьим триместром. Значимых изменений RI

с ЦАС и ЗКЦА на протяжении беременности и в послеродовом периоде в данной подгруппе не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании было выявлено снижение PSV в ЦАС в третьем триместре беременности у пациенток с ГД и СД в сравнении с контролем, а также снижение EDV в ЦАС и PSV в ЗКЦА у пациенток с ГД в сравнении

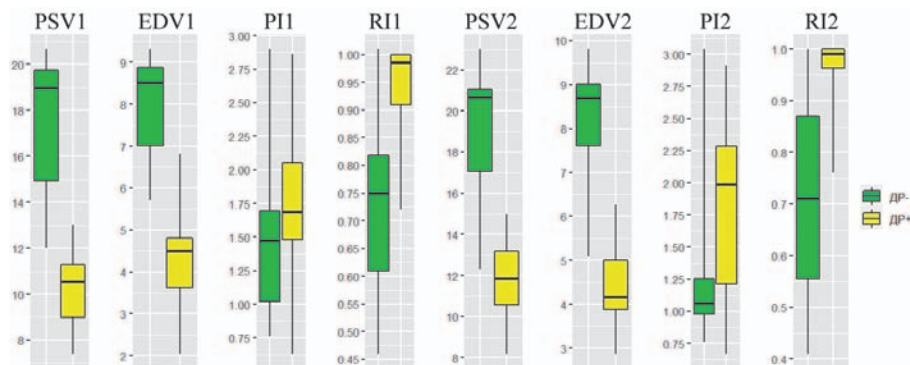


Рис. 3. Сравнительный анализ параметров гемодинамики в ЦАС и ЗКЦА в третьем триместре у беременных с СД и наличием либо отсутствием ДР

Fig. 3. Comparative analysis of hemodynamic indexes in the CRA and SPCAs in the third trimester in pregnant women with DM and presence or absence of DR

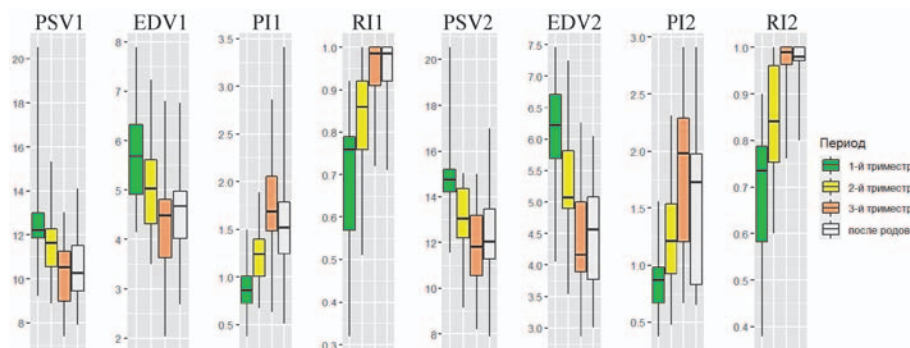


Рис. 4. Анализ изменений параметров гемодинамики в ЦАС и ЗКЦА у пациенток с ДР на протяжении беременности и в послеродовом периоде

Fig. 4. Analysis of changes in hemodynamic indexes in the CRA and SPCAs in patients with DR during pregnancy and in the postpartum period

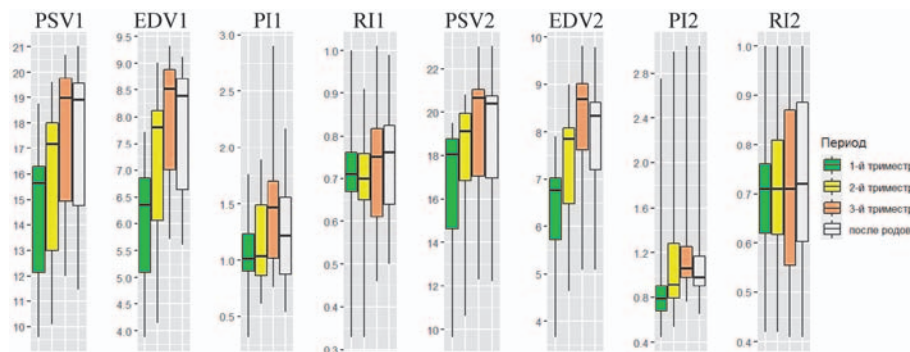


Рис. 5. Анализ изменений параметров гемодинамики в ЦАС и ЗКЦА у пациенток с СД и отсутствием ДР на протяжении беременности и в послеродовом периоде

Fig. 5. Analysis of changes in hemodynamic parameters in the CRA and SPCAs in patients with DM and absence of DR during pregnancy and in the postpartum period

с контролем. У пациенток с СД установлено повышение значений PI в ЦАС и ЗКЦА в сравнении с группами ГД и контроля. При этом RI в ЗКЦА значимо отличался во всех группах, демонстрируя наибольшие значения у пациенток СД и наименьшие — в группе ГД.

Таким образом, как показало данное исследование, у пациенток с ГД имело место снижение скоростных показателей PSV и EDV в ЦАС и ЗКЦА, а также RI , характеризующего сосудистое сопротивление, в ЗКЦА в сравнении с группой физиологического течения беременности. Вероятно, это было обусловлено более выраженной вазодилатацией в системе глазничной артерии, поскольку целый ряд работ указывает на снижение сосудистого тонуса в системе глазничной артерии на протяжении физиологической беременности. Оно сопровождается увеличением калибра конъюнктивных и ретинальных сосудов, снижением RI и связано с развитием общего гиперциркуляторного состояния, а также наличием ауторегуляции ретинальных сосудов с эстроген-зависимыми механизмами [11, 30–34]. Возможно, изменения, касающиеся гликемии в течение длительного времени, могут способствовать снижению ауторегуляторного потенциала и усилению явлений вазодилатации.

Отсутствие выраженных различий в значениях параметров гемодинамики глаз у беременных с различными сроками возникновения ГД может указывать на функциональный характер возникших изменений. Это обусловлено тем, что влияние гипергликемии при ГД ограничивается сроками гестации, благодаря этому не возникают морфологические изменения ретинальных и хориоидальных сосудов. В связи с этим изменения параметров кровотока в ЦАС и ЗКЦА также носят преходящий характер и не зависят от длительности течения ГД, что показало наше исследование.

По данным литературы, имеются значительные различия в состоянии параметров гемодинамики глаза у пациентов, страдающих СД без ДР и с ее наличием. В связи с этим для проведения детального дифференциального анализа на последующем этапе исследования мы выделили 2 подгруппы беременных пациенток с СД: с наличием ДР и без нее. Оказалось, что большинство исследуемых параметров в подгруппах кардинально отличались между собой.

В литературе имеются сведения об изменениях доплерографических параметров глазного кровотока у пациентов с СД и ДР, однако в большинстве случаев они противоречивы. Так, ряд авторов указывает на увеличение скоростных показателей ретинального кровотока у пациентов СД без ДР [29, 35, 36], другие, напротив, выявили снижение PSV , EDV , PI и RI в глазничной артерии (ГА), ЦАС и ЗКЦА у таких пациентов [37]. В то же время, по мнению Р. Krasnicki и соавт., показатели PSV и EDV в ГА снижаются у пациентов с СД без ДР, но снижение данных параметров в ЦАС и ЗКЦА происходит только у пациентов с ДР [38]. Однако при прогрессировании ДР большинство авторов указывает на последовательное снижение

скоростных показателей гемодинамики глаза и на повышение RI в ГА, ЦАС и ЗКЦА [23, 26, 29, 37, 39–41].

В нашем исследовании у пациенток с ДР значения PSV и EDV в ЦАС и ЗКЦА оказались значимо ниже, а PI и RI — значимо выше в сравнении с беременными с СД без ДР. Снижение скоростных показателей глазного кровотока на фоне повышения гемодинамических индексов характеризует гипоперфузию тканей, связанную с развитием морфологических изменений сосудов сетчатки и хориоидеи и их ремоделированием на фоне ДР. По мнению ряда авторов, замедление скорости кровотока в системе ГА при ДР обусловлено формированием микроаневризм, зон интравитреальных микрососудистых аномалий, увеличением количества запустевших капилляров, а также прогрессированием гемореологических расстройств с микротромбированием [26, 36, 42]. Повышение RI авторы связывают с развитием необратимых изменений стенок сосудов глаз и сужением их просвета [36].

Кроме того, нами был проведен анализ динамики параметров глазного кровотока у пациенток с СД в зависимости от наличия либо отсутствия ДР в каждом из триместров на протяжении беременности, а также через 3 месяца после родов. Оказалось, что у беременных с ДР на протяжении срока гестации от первого триместра к третьему отмечалось прогрессивное снижение PSV и EDV в сочетании с увеличением RI и PI , что могло быть обусловлено прогрессированием сосудистых изменений глаз и, соответственно, клинической картины ДР. Это подтверждалось данными анализа клинического течения ДР у беременных группы ДР+. В частности, было установлено, что у 16 из 21 (76 %) пациенток с ДР+ на протяжении срока гестации отмечалось прогрессирование ДР, потребовавшее проведения лазеркоагуляции сетчатки. Выявленные нами закономерности вполне согласуются с данными литературы. Так, в частности, целый ряд авторов рассматривает повышение индекса RI в качестве маркера манифестации и прогрессирования ДР [36, 43]. Однако в послеродовом периоде в подгруппе ДР+ не отмечалось значимых изменений исследуемых параметров в ЦАС и ЗКЦА в сравнении с данными третьего триместра беременности, что характеризовало стабилизацию течения ДР.

Напротив, в подгруппе беременных с СД без ДР на протяжении периода беременности в ЦАС и ЗКЦА выявлено прогрессивное увеличение PSV и EDV , сопровождавшееся увеличением PI в ЦАС от второго к третьему триместру. PI в ЗКЦА также значимо последовательно повышался на протяжении всей беременности. Но в послеродовом периоде имело место снижение EDV в ЗКЦА, PI в ЦАС и ЗКЦА в данной подгруппе при отсутствии изменений PSV и EDV в ЦАС.

Большинство исследователей указывает на повышение скоростных показателей глазного кровотока у пациентов с СД без ДР, что обусловлено повышением давления на стенки сосудов и гемореологическими изменениями [29, 35, 36]. С другой стороны, для самой беременности характерно «гиперциркуляторное» состояние,

обусловленное увеличением объемного кровенаполнения и вазодилатационного потенциала [1, 2, 32, 34]. Видимо, поэтому в нашем исследовании сочетание факторов течения беременности и влияния хронического нарушения гликемии, приводящего к нарушению сосудистой регуляции при СД, определило повышение скоростных показателей в ЦАС и ЗКЦА и повышение PI у беременных с СД без ДР. Однако в послеродовом периоде в связи с прекращением действия гормональных факторов, способствующих развитию регионарной гиперемии в системе ГА, произошло снижение PI со стабилизацией скоростных показателей.

Таким образом, у пациенток с СД на протяжении всего периода беременности отмечались последовательные изменения показателей глазного кровотока, зависевшие от наличия/отсутствия ДР. Изменения проявлялись в подгруппе ДР снижением скоростных показателей с повышением гемодинамических индексов, и напротив, в подгруппе отсутствия ДР — повышением скоростных показателей с увеличением PI. Полученные данные могут стать основой для создания гемодинамических критериев манифестации и прогрессирования ДР у беременных, страдающих СД.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с ГД в третьем триместре беременности отмечается статистически значимое снижение PSV и EDV в ЦАС и ЗКЦА, сочетающееся со снижением RI

в ЗКЦА, в сравнении с пациентками с физиологическим течением беременности.

2. У беременных с различными сроками развития ГД к третьему триместру отсутствовали значимые отличия параметров кровотока в ЦАС и ЗКЦА.

3. У пациенток с ДР в третьем триместре беременности PSV и EDV в ЦАС и ЗКЦА оказались значимо ниже, а PI и RI — значимо выше в сравнении с беременными с СД без ДР.

4. У беременных с наличием ДР на протяжении гестационного периода от первого триместра к третьему отмечалось прогрессивное снижение PSV и EDV на фоне увеличения индексов RI и PI в ЦАС и ЗКЦА.

5. У беременных с СД при отсутствии ДР на протяжении гестационного периода отмечалось прогрессивное увеличение PSV, EDV и PI в ЦАС и ЗКЦА от первого триместра к третьему.

6. Выявленные характерные особенности состояния гемодинамики в ЦАС и ЗКЦА у беременных с СД при наличии либо отсутствии ДР могут стать основой для создания объективных критериев манифестации и прогрессирования ДР.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Помыткина Н.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ результатов, написание текста;
Сорокин Е.Л. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, утверждение версии для печати;
Пашенцев Я.Е. — статистический анализ данных и полученных результатов;
Данилов О.В. — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1990;13(1):34–40. doi: 10.2337/diacare.13.1.34.
- Best RM, Chakravarthy U. Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(3):249–251. doi: 10.1136/bjo.81.3.249.
- Lieb WE, Flaharty PM, Sergott RC. Color Doppler imaging of the eye and orbit. A synopsis of a 400 case experience. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1992;204:50–54. doi: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb04924.x.
- Dimitrova G, Kato S. Color Doppler imaging of retinal diseases. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(3):193–214. doi: 10.1016/j.survophthal.2009.06.010.
- Астахов Ю.С., Джалиашвили О.А. Современные направления в изучении гемодинамики глаза при глаукоме. *Офтальмологический журнал*. 1990;3:179–183. Астахов Ю.С., Джалиашвили О.А. Modern trends in the study of ocular hemodynamics in glaucoma. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 1990;3:179–183 (In Russ.).
- Киселева Т.Н., Аджамян Н.А. Методы оценки глазного кровотока при сосудистой патологии глаза. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015;14(4):4–10. Kiseleva TN, Adzhemian NA. Ocular blood flow assessment in vascular pathology of the eye. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2015;14(4):4–10 (In Russ.). doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-4-4-10.
- Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Лепешкина Л.В. Цветовое доплеровское картирование и ОКТ-ангиография в диагностике глаукомы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;(3):256–259. Kuryshva NI, Maslova YeV, Trubilina AV, Lepeshkina LV. Color Doppler mapping and OCT angiography in the diagnosis of glaucoma. *Modern technologies in ophthalmology*. 2016;(3):256–259 (In Russ.).
- Stalmans I, Vandewalle E, Anderson DR, Costa VP, Frenkel RE, Garhofer G, Grunwald J, Gugleta K, Harris A, Hudson C, Januleviciene I, Kagemann L, Kergoat H, Lovasik JV, Lanzl I, Martinez A, Nguyen QD, Plange N, Reitsamer HA, Sehi M, Siesky B, Zeitl O, Orgül S, Schmetterer L. Use of colour Doppler imaging in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(8):e609–630. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02178.
- Matias DS, Costa RE, Matias BS, Cláudio Lemos Correia L. Doppler velocimetry of the orbital vessels in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Clin Ultrasound*. 2012;40(9):576–585. doi: 10.1002/jcu.21949.
- Hata T, Hata K, Moritake K. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies and pregnancies complicated by hypertensive disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(1):174–178. doi: 10.1016/s0002-9378(97)70458-7.
- Belfort M, Saade GR, Grunewald C, Dildy G, Varner M, Nisell H. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(3Pt1):601–607. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70261-9.
- Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet*. 2008;100(3):216–220. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.07.013.
- Correa-Silva E, Surita F, Barbieri C, Moraes S, Cecatti J. Reference values for Doppler velocimetry of the ophthalmic and central retinal arteries in low-risk pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2012;117(3):251–256. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.01.012.
- Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, Conley M, Rand L, Simpson JL, Holmes LB, Aarons JH. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study: Metabolic control and progression of retinopathy. *The Diabetes in Early Pregnancy Study*. *Diabetes Care*. 1995;18(5):631–637. doi: 10.2337/diacare.18.5.631.
- Chan WC, Lim IT, Quinn MJ, Knox FA, McCance D, Best RM. Management and outcome of sight-threatening diabetic retinopathy in pregnancy. *Eye*. 2004;18(8):826–832. doi: 10.1038/sj.eye.6701340.
- Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. *Diabetes*. 1997;46(11):1829–1839. doi: 10.2337/diab.46.11.1829.
- Egan AM, McVicker L, Heerey A, Carmody L, Harney F, Dunne FP. Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. *J Diabetes Res*. 2015;2015:310239. doi: 10.1155/2015/310239.
- Mallika PS, Tan AK, Aziz S, Asok T, Alwi SS, Intan G. Diabetic retinopathy and the effect of pregnancy. *Malays Fam Physician*. 2010;30(5(1)):2–5.
- Massin P, Ben Mehdi A, Paques M, Gaudric A. Prise en charge des complications du diabète au cours de la grossesse exemple de la rétinopathie diabétique. *Diabetes Metab*. 2001;27(4 Pt 2):48–52. [Management of diabetic complications during pregnancy using diabetic retinopathy as an example]. *Diabetes Metab*. 2001;27(4 Pt 2):48–52 (In French).
- Помыткина Н.В. Диабетическая ретинопатия и беременность. *Офтальмология*. 2018;15(2S):268–272. Pomytkina NV. Diabetic retinopathy and pregnancy. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(2S):268–272 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2018-2S-268-272.
- Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л., Пашенцев Я.Е. Особенности ретиального кровотока при нарушении углеводного обмена у беременных. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(3):16–23. Pomytkina NV, Sorokin EL, Pashentsev YaE. Features of retinal blood flow in pregnant women with carbohydrate metabolism disorders. *Annals of ophthalmology*. 2022;138(3):16–23 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202213803116.
- Влазнева И.Н., Пилягина А.А. Гемодинамика глаза при диабетической ретинопатии по данным цветового доплеровского картирования. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2015;20(3):535–538.

- Vlazneva IN, Pilyagina AA. Ocular hemodynamics in diabetic retinopathy according to the color Doppler imaging data. *Bulletin of the Tambov University. Series: Natural and technical sciences*. 2015;20(3):535–538 (In Russ.).
23. Нероев В.В., Колчин А.А., Киселева Т.Н., Зуева М.В., Цапенко И.В., Рябина М.В., Гринченко М.И. Изменение гемодинамики глаза и функциональной активности сетчатки у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;6(2):58–64.
 - Neroev VV, Kolchin AA, Kiseleva TN, Zueva MV, Tsapenko IV, Ryabina MV, Grinchenko MI. Eye hemodynamics and retinal functional activity alterations in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. *Russian Ophthalmological Journal*. 2013;6(2):58–64 (In Russ.).
 24. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Охоимская Т.Д., Фадеева В.А., Рамазанова К.А. Влияние антиангиогенной терапии на глазной кровоток и микроциркуляцию при диабетическом макулярном отеке. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(4):3–10.
 - Neroev VV, Kiseleva TN, Okhotsinskaya TD, Fadeeva VA, Ramasanova KA. Impact of antiangiogenic therapy on ocular blood flow and microcirculation in diabetic macular edema. *Annals of ophthalmology*. 2018;134(4):3–10 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma20181340413.
 25. Нероев В.В., Колчин А.А., Зуева М.В., Киселева Т.Н., Рябина М.В., Цапенко И.В. Изменение функциональной активности сетчатки и гемодинамики глаза у пациентов с тяжелыми стадиями диабетической ретинопатии. *Российский офтальмологический журнал*. 2014;7(3):19–26.
 - Neroev VV, Kolchin AA, Zueva MV, Kiseleva TN, Ryabina MV, Tsapenko IV. Changes in eye hemodynamics and functional activity of the retina in patients with severe stages of diabetic retinopathy. *Russian Ophthalmological*. 2014;7(3):19–26 (In Russ.).
 26. Ольхова Е.Б., Слободина О.Р. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке непролиферативной формы ретинопатии у больных сахарным диабетом II типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2009;8(2):17–21.
 - Ol'khova EB, Slobodina OR. Ultrasound diagnostics in non-proliferative retinopathy in patients with diabetes mellitus type II. *Regional circulation and microcirculation*. 2009;8(2):17–21 (In Russ.).
 27. Evans DW, Harris A, Danis RP, Arend O, Martin BJ. Altered retrobulbar vascular reactivity in early diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(4):279–282. doi: 10.1136/bjo.81.4.279.
 28. Fujioka S, Karashima K, Nishikawa N, Saito Y. Correlation between higher blood flow velocity in the central retinal vein than in the central retinal artery and severity of nonproliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2006;50(4):312–317. doi: 10.1007/s10384-005-0338-1
 29. Meng N, Liu J, Zhang Y, Ma J, Li H, Qu Y. Color Doppler imaging analysis of retrobulbar blood flow velocities in diabetic patients without or with retinopathy: a meta-analysis. *J Ultrasound Med*. 2014;33(8):1381–1389. doi: 10.7863/ultra.33.8.1381.
 30. Sato T, Sugawara J, Aizawa N, Iwama N, Takahashi F, Nakamura-Kurakata M, Saito M, Sugiyama T, Kunikata H, Nakazawa T, Yaegashi N. Longitudinal changes of ocular blood flow using laser speckle flowgraphy during normal pregnancy. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173127. doi: 10.1371/journal.pone.0173127.
 31. Centofanti M, Migliardi R, Bonini S, Manni G, Bucci MG, Pesavento CB, Amin CS, Harris A. Pulsatile ocular blood flow during pregnancy. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12(4):276–280. doi: 10.1177/112067210201200404.
 32. Toker E, Yenice O, Akpinar I, Aribal E, Kazokoglu H. The influence of sex hormones on ocular blood flow in women. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81(6):617–624. doi: 10.1111/j.1395-3907.2003.00160.x.
 33. Mikkola T, Viinikka L, Ylikorkala O. Eestrogen and postmenopausal oestrogen/progestin therapy: effect on endothelium dependent prostacyclin, nitric oxide and endothelin-1 production. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol*. 1998;79(1):75–82. doi: 10.1016/S0301-2115(98)00050-5.
 34. Lupton SJ, Chiu CL, Hodgson LA, Tooher J, Lujic S, Ogle R, Wong T, Hennessy A, Lind J. Temporal changes in retinal microvascular caliber and blood pressure during pregnancy. *Hypertension*. 2013;61(4):880–885. doi: 10.1161/HYPERTENSION.111.00698.
 35. Kohner EM, Hamilton AM, Saunders SJ, Sutcliffe BA, Bulpitt CJ. The retinal blood flow in diabetes. *Diabetologia*. 1975;11(1):27–33. doi: 10.1007/bf00422814.
 36. Малышева Н.А., Масленникова Е.А. Допплерография глазничной артерии как способ объективизации ранней диагностики непролиферативной диабетической ретинопатии у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа. *Современные технологии в медицине*. 2011;2:143–145.
 - Malysheva NA, Maslennikova EA. Dopplerography of ophthalmic artery is an objective way of early diagnosis of non-proliferative diabetic retinopathy in children with diabetes mellitus type 1. *Modern technologies in medicine*. 2011;(2):143–145 (In Russ.).
 37. Modrzejewska M, Pieńkowska-Machoy E, Grzesiak W, Karczewicz D, Wilk G. Predictive value of color Doppler imaging in an evaluation of retrobulbar blood flow perturbation in young type-1 diabetic patients with regard to dyslipidemia. *Med Sci Monit*. 2008;14(10):MT47–52.
 38. Krasnicki P, Mariak Z, Ustymowicz A, Proniewska-Skrettek E. Assessment of blood flow in the ocular circulation in type 2 diabetes patients with Color Doppler imaging. *Klin Oczna*. 2006;108(7–9):294–298.
 39. Журабекова А.З., Кангилбаева Г.Э., Миррахимова С.Ш. Влияние комплексного лечения на гемодинамику глаза при непролиферативной диабетической ретинопатии. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2018;(1):102–104.
 - Zhurabekova AZ, Kangilbayeva GE, Mirakhimova SS. Effect of complex treatment on eye hemodynamics in non-proliferative diabetic retinopathy. *Journal of Theoretical and Clinical Medicine*. 2018;(1):102–104 (In Russ.).
 40. Patel V, Rassam S, Newsom R, Kohner E. Retinal bloodflow in diabetic retinopathy. *BMJ*. 1992;305(6855):678–683. doi: 10.1136/bmj.305.6855.678.
 41. Gracner T. Ocular blood flow velocity determined by color Doppler imaging in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*. 2004;218(4):237–242. doi: 10.1159/000078613.
 42. Колчин А.А., Киселева Т.Н., Зуева М.В., Рябина М.В. Глазной кровоток и его изменения у больных сахарным диабетом. *Вестник офтальмологии*. 2012;128(2):60–65.
 - Kolchin AA, Kiseleva TN, Zueva MV, Ryabina MV. Eye blood flow and its changes in patients with diabetes mellitus. *Annals of ophthalmology*. 2012;128(2):60–65 (In Russ.).
 43. Экгардт В.Ф., Скребков А.И., Светличная И.В., Курицына О.А. Гемодинамика в сосудах глаза и орбиты у больных диабетической ретинопатией. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2006;3:141.
 - Ekhardt VF, Skrebkov AI, Svetlichnaya IV, Kuritsyna OA. Hemodynamics in the vessels of the eye and orbit in patients with diabetic retinopathy. *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2006;3:141 (In Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Помыткина Наталья Викторовна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отделения лазерной хирургии
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3757-8351>

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО «Дальневосточный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сорокин Евгений Леонидович
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе; профессор кафедры общей и клинической хирургии
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
ул. Муравьева-Амурского, 35, Хабаровск, 680000, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2028-1140>

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Пашенцев Ярослав Евгеньевич
младший научный сотрудник
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-5446-0633>

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Данилов Олег Владимирович
врач-офтальмолог отделения диагностики
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-6610-2419>

ABOUT THE AUTHORS

Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Pomytkina Natalia V.
PhD, ophthalmologist of the Laser surgery department
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3757-8351>

Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Far Eastern State Medical University
Sorokin Evgenii L.
MD, Professor, deputy head on science work; Professor of the General and clinical surgery department
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
Murav'eva-Amurskogo str., 35, Khabarovsk, 680000, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2028-1140>

Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Pashentsev Yaroslav E.
junior researcher
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5446-0633>

Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Danilov Oleg V.
ophthalmologist of the Diagnostic department
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6610-2419>

The Influence of Seasonal Allergic Conjunctivitis and Its Treatment on Choroidal Vascular Index



Neslihan Sevimli

Ümit Çallı, Fatin Çoban

Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital
İçerenköy, D100 Üzeri D:İ, 34752 Ataşehir/İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):731–736

Purpose: To evaluate the effects of seasonal allergic conjunctivitis (AC) and its treatment upon choroidal structure such as choroidal thickness (ChT) and choroidal vascular index (CVI) through the use of topical antihistamine agents. **Methods.** The 60 eyes of 30 patients were included in the AC group. Another 30 patients were included in the control group. The choroid was imaged by using enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT) instrument without pupillary dilation. ChT was defined as the area between the outer hyperreflective border of the RPE and the sclerochoroidal border at the fovea, 750 μ m temporal to the fovea and 750 μ m nasal to the fovea. Image J was used to measure CVI. With the images obtained from EDI-OCT, the total choroidal area (TCA), luminal area (LA), stromal area (SA), and CVI were calculated using the binarization method. **Results.** The mean ChT value in the AC group was 358.5 ± 93.8 μ m at baseline and 356.8 ± 86.6 μ m following 1 month of treatment. Meanwhile, the mean ChT in the control group was 316.6 ± 60.7 μ m. The mean CVI value was 66.65 ± 2.98 in the control group, 70.75 ± 3.26 in the AC group at baseline, and 69.50 ± 3.17 following 1 month of treatment. Statistically significant difference was tracked between control and AC group ($p = 0.028$) and control group and posttreatment values ($p = 0.031$). There were no statistically significant difference between initial AC treatment values and posttreatment values for all of the measurements. **Conclusion.** ChT and CVI can increase in patients with AC due to inflammation and increased vascular permeability. Although symptoms and signs related to AC may disappear after the treatment, effects in the choroid do not immediately normalize.

Keywords: Allergic conjunctivitis, binarization method, inflammation, choroidal thickness, choroidal vascular index

For citation: Neslihan Sevimli, Ümit Çallı, Fatin Çoban. The Influence of Seasonal Allergic Conjunctivitis and Its Treatment on Choroidal Vascular Index. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):731–736. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-731-736>

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

There is no conflict of interests



Neslihan Sevimli, Ümit Çallı, Fatin Çoban

Contact information: Neslihan Sevimli neslihandumanli@gmail.com

The Influence of Seasonal Allergic Conjunctivitis and Its Treatment on Choroidal Vascular Index

Влияние сезонного аллергического конъюнктивита и его лечения на хориоидальный сосудистый индекс

Неслихан Куте, Умит Чалли, Фатин Кобат

Стамбульское провинциальное управление здравоохранения, учебно-исследовательская больница Фати Султан Мехмет İçerenköy, D100 Üzeri D:İ, 34752 Ataşehir/İstanbul, Turkey

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):731–736

Цель: оценить влияние сезонного аллергического конъюнктивита (АС) и его лечения с помощью местных антигистаминных препаратов на толщину хориоидеи (ХТ) и хориоидальный сосудистый индекс (ХВИ). **Методы.** В группу АС были включены 60 глаз 30 пациентов. 30 пациентов вошли в контрольную группу. Сосудистую оболочку визуализировали с помощью прибора оптической когерентной томографии с улучшенной глубинной визуализацией (EDI-OCT) без расширения зрачков. ХТ определяли как площадь между внешней гиперрефлексивной границей РПЭ и склерохориоидальной границей в ямке, 750 мкм в височную сторону от ямки и 750 мкм в носовую сторону. Изображение J использовалось для измерения CVI. На изображении, полученных с помощью EDI-OCT, с использованием метода бинаризации рассчитывали общую площадь хориоидеи (ТСА), площадь просвета (LA), площадь стромы (SA) и CVI. **Результаты.** Среднее значение ХТ в группе АС составило $358,5 \pm 93,8$ мкм исходно и $356,8 \pm 86,6$ мкм через 1 месяц лечения. При этом средний ХТ в контрольной группе составил $316,6 \pm 60,7$ мкм. Среднее значение CVI составляло $66,65 \pm 2,98$ в контрольной группе, $70,75 \pm 3,26$ в группе АС на исходном уровне и $69,50 \pm 3,17$ через 1 месяц лечения. Статистически значимая разница наблюдалась между контролем и группой АС ($p = 0,028$) после лечения ($p = 0,031$). **Заключение.** ХТ и ХВИ могут увеличиваться у больных АС вследствие воспаления и повышения проницаемости сосудов. Хотя симптомы и признаки, связанные с ОХ, могут исчезнуть после лечения, эффекты в сосудистой оболочке не нормализуются сразу.

Ключевые слова: аллергический конъюнктивит, метод бинаризации, воспаление, толщина сосудистой оболочки, хориоидальный сосудистый индекс

Для цитирования: Неслихан Куте, Умит Чалли, Фатин Кобат. Влияние сезонного аллергического конъюнктивита и его лечения на хориоидальный сосудистый индекс. *Офтальмология*. 2023;20(4):731–736. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-731-736>

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

Конфликт интересов отсутствует

INTRODUCTION

Allergic conjunctivitis (AC) refers to a group of inflammatory diseases affecting the ocular surface that are caused by an abnormal immune-hypersensitivity to environmental allergens. AC is histologically characterized by the infiltration of inflammatory cells, including neutrophils, eosinophils, lymphocytes, and macrophages, into the conjunctiva [1].

Situated between Bruch's membrane and the sclera, the choroid layer is a highly vascularized tissue that receives approximately 85 % of the blood that enters all ocular tissue and plays important roles in ocular function. Among others, it provides the retina pigment epithelium (RPE) and outer retina with nutrients and oxygen, as well as secretes vital growth factors [2]. The choroid's structure is primarily determined by the route and branching pattern of both the anterior and posterior ciliary arteries [3, 4]. The choroid's dense sympathetic and parasympathetic autonomic innervation due to short and long ciliary nerves suggests its association with the autonomic nerve system in regulating choroidal thickness (ChT) by modulating choroidal blood flow and altering the tone of nonvascular smooth muscle [2].

Improvements in optical coherence tomography (OCT) technology have allowed reliable, repeatable measurements of the choroid by using enhanced depth imaging OCT (EDI-OCT) [5, 6]. Objective supplemental information about the choroid's structure, including ChT and the choroidal vascular

index (CVI), has also been made available in recent years by virtue of binarization, a method that allows viewing the choroid in greater detail [7]. Such techniques have revealed that ChT and CVI are affected by refractive abnormalities, age, and ethnicity [8, 9]. In other recent studies, short-term alterations in ChT and CVI have also been identified as being associated with time of day, caffeine consumption, and smoking [10–13]. It has additionally been demonstrated that the choroid's stromal and vascular structure is affected by a wide variety of systemic diseases [14–20].

However, to the best of our knowledge, no study has investigated the effect of AC and its treatment on CVI. Thus, the aim of our study was to evaluate the effects of AC and its treatment on aspects of the choroid's structure, namely ChT and CVI, during the use of topical antihistamine agents.

METHODS

The primary outcome targeted in our study was whether ChT and CVI values showed differences between patients with AC and healthy controls. The secondary outcome was the effect of treatment with topical antihistamine agents on ChT and CVI.

To gauge those outcomes, the 60 eyes of 30 patients with AC were included in the study following a biomicroscopic evaluation of all patients who applied to our clinic with the complaints of stinging, burning, and watering. In addition, 30 sex- and age-matched healthy patients were recruited as

Неслихан Куте, Умит Чалли, Фатин Кобат

Contact information: Neslihan Sevimli neslihandumanli@gmail.com

a control group. The study was approved by Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital's Ethics Committee and followed the tenets of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants.

All patients received a full ophthalmologic examination including autorefractometry, the measurement of intraocular pressure (IOP) by air puff tonometry, the assessment of best corrected visual acuity (BCVA) according to the Snellen chart, slit lamp biomicroscopy, and a fundus examination. We included only patients with IOP ≤ 18 mmHg, BCVA 20/20, and ≤ -1 diopter of refractive errors in spherical equivalents and ≤ -1 diopter of refractive errors in cylindrical equivalents. Patients in either group with a history of ophthalmic disease were excluded, as were patients with any systemic disease that might affect ChT and CVI (e.g., hypertension and diabetes).

The choroid was imaged by using an SD-OCT instrument (RS-3000 Advance, Nidek, Japan) without pupillary dilation. All examinations were performed between 11:00 and 12:00 a.m. to avoid the effect of diurnal variation on ChT and CVI. ChT was defined as the area between the outer hyper-reflective border of the RPE and the sclerochoroidal border at the fovea, 750 μ m temporal to the fovea and 750 μ m nasal to the fovea (Fig. 1).

Image J (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) was used to measure CVI. EDI-OCT images were converted to 8-bit images and binarized with Niblack's auto local thresholding tool to determine total choroidal area (TCA) by manually drawing the sclerochoroidal border and lower border of the RPE. Afterward, the images were converted to red–green–blue color types to allow the delimitation of the luminal area (LA) and stromal area (SA), with dark pixels corresponding to the LA (i.e., the vascular area) and white ones corresponding to the SA (Fig. 2).

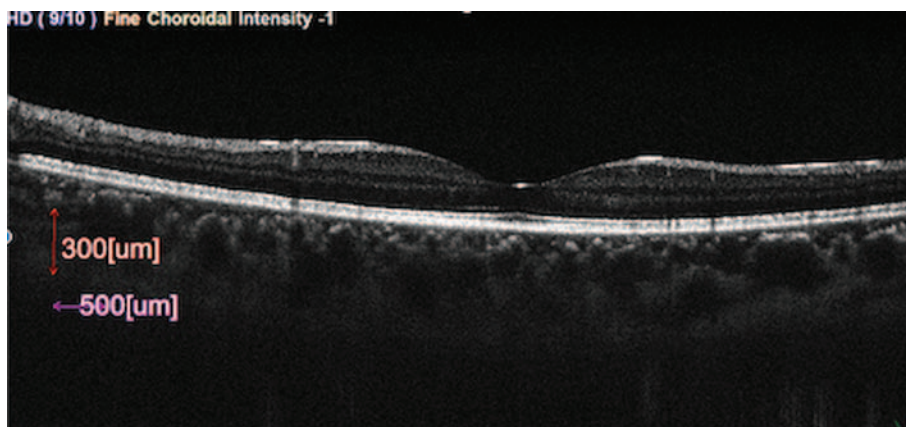


Fig. 1. A representative enhanced-depth imaging domain optical coherence tomography (EDI-OCT) imaging of a patient

Рис. 1. Оптическая когерентная томография (EDI-OCT) с увеличенной глубиной изображения

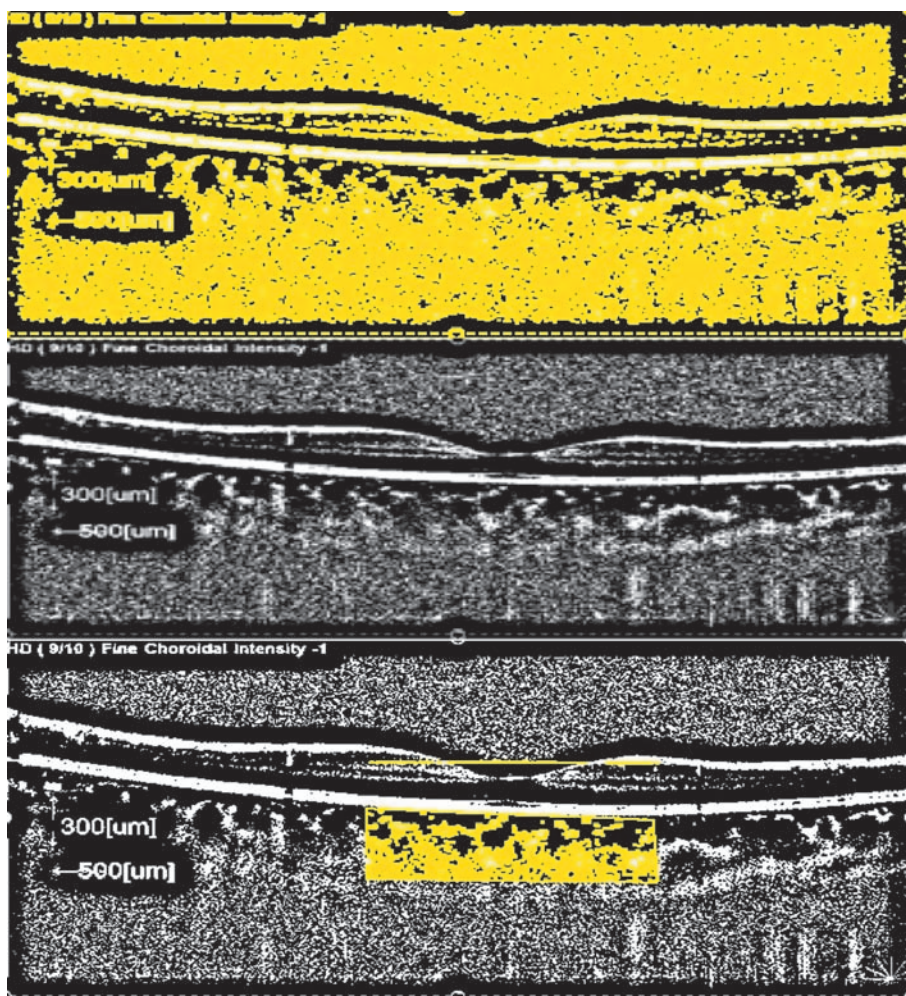


Fig. 2. Choroidal vascularity index (CVI) calculation with binarization of enhanced-depth imaging (EDI) spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) image. The CVI is calculated dividing luminal area by total choroidal area

Рис. 2. Расчет индекса васкуляризации хориоидеи (CVI) с бинаризацией (SD-OCT) с увеличенной глубиной изображения (EDI). CVI рассчитывается путем деления площади просвета на общую площадь хориоидеи

CVI was calculated as the ratio of LA/TCA. All measurements were made in triplicate by an experienced ophthalmologist (UC), and the average of the three measurements was used in statistical analysis. Measurements with a difference of more than 10 % were considered to be inconsistent and thus excluded from the study.

All patients with seasonal AC underwent SD-OCT examination before and after 1 month of antihistamine treatment so that the initial values could be compared with the values determined 1 month post-treatment. The initial and post-treatment values were also compared with the values of the control group. Anti-allergic therapeutic agents such as antihistamine and mast cell stabilizers (0.1 % Olopatadine hydrochloride) were prescribed to participants in the experimental group and recommended to be used 2 times a day for 1 month.

All statistical analyses were performed in SPSS for Windows version 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA). The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normal distribution of continuous variables. After determining that all continuous variables were normally distributed, post-treatment ChT and CVI values were compared with the baseline values using a paired *t* test, and both values were compared with those of the control group using the independent *t* test. All *p* values less than .05 were considered to indicate statistical significance.

RESULTS

The 60 eyes of 30 patients—15 males and 15 females—were included in the AC group. Their mean age was 26.4 ± 7.5 years. Another 30 patients—also 15 males and 15 females—were included in the control group; their mean age was 27.5 ± 6.2 years. Thus, no statistically significant differences in age or gender emerged between the groups, as shown in Table 1.

The mean ChT value in the AC group was 358.5 ± 93.8 μm at baseline and 356.8 ± 86.6 μm following 1 month of treatment. Meanwhile, the mean ChT in the control group was 316.6 ± 60.7 μm . Statistically significant differences were found between the control and AC groups at baseline ($p = .028$) and between the control group's values and the post-treatment values ($p = .031$), as shown in Table 2.

The mean CVI value was 66.65 ± 2.98 in the control group, 70.75 ± 3.26 in the AC group at baseline, and 69.50 ± 3.17 following 1 month of treatment. Other statistically significant differences emerged between the control and AC groups at baseline ($p < .001$) and between the control group's values

and the post-treatment values ($p < .001$), as also shown in Table 2.

Among other results, mean TCA and LA values were significantly lower in control group than in the AC group at baseline and after treatment (all $p < .001$). However, there were no statistically significant differences between initial AC treatment values and post-treatment values for any of the measurements.

DISCUSSION

In our study, we investigated whether a difference exists in ChT and CVI values among patients with clinical symptoms and signs of seasonal AC. We also examined the effect of antihistamine treatment on ChT and CVI among such patients. To the best of our knowledge, no previous study has investigated the effect of AC and its treatment on CVI values.

Seasonal AC is characterized by increased levels of histamine, tryptase, prostaglandins, and leukotrienes in tears due to the activation of specific IgE-mediated conjunctival mast cells. Activated mast cells also release several cytokines that stimulate epithelial cells and fibroblasts to produce pro-inflammatory cytokines and chemokines, which lead to persistent conjunctival inflammation and an inflammatory response to allergens, both of which increase blood flow [1].

A highly vascular tissue, the choroid has been shown to play a role in the pathogenesis of various ocular diseases [14–21]. Beyond that, changes in ChT [15, 16] and CVI [17–19] have been shown to be associated with ocular pathologies—for example, age-related macular degeneration and central serous chorioretinopathy (CSC)—and recovery following ocular surgery and oral treatments [22, 23]. In Maruko et al.'s study, eyes with CSC was significantly greater

Table 2. Choroidal vascularity index (CVI), subfoveal choroidal thickness (ChT), total choroidal area (TCA), luminal area (LA) and stromal area (SA) measurements of the groups

Таблица 2. Индекс васкуляризации хориоидеи (CVI), субфовеальная толщина хориоидеи (ChT), общая площадь хориоидеи (TCA), площадь просвета (LA) и площадь стромы (SA) в группах

	Control group	Allergic conjunctivitis	Allergic conjunctivitis (post treatment first month)	<i>p</i>
ChT (μm)	316.6 ± 60.7	358.5 ± 93.8	356.8 ± 86.6	* 0,758 † 0,028 ‡ 0,031
TCA (mm^2)	0.65 ± 0.14	0.76 ± 0.18	0.75 ± 0.16	* 0,443 † <0,001 ‡ <0,001
LA (mm^2)	0.43 ± 0.06	0.53 ± 0.08	0.52 ± 0.09	* 0,458 † <0,001 ‡ <0,001
SA (mm^2)	0.22 ± 0.04	0.23 ± 0.06	0.23 ± 0.05	* 0,694 † 0,443 ‡ 0,397
CVI (%)	66.65 ± 2.98	70.75 ± 3.26	69.50 ± 3.17	* 0,386 † <0,001 ‡ <0,001

Note: ChT — choroidal thickness, TCA — total choroidal area, LA — luminal area, SA — stromal area, CVI — choroidal vascular index. * — Paired *T* Test between initial and posttreatment values. † — Independent *T* Test between control group and initial values. ‡ — Independent *T* Test between control group and posttreatment values.

Table 1. Demographic data of the groups

Таблица 1. Демографические данные групп

Variables	Allergic conjunctivitis group (n = 30)	Control group (n = 30)	<i>p</i>
Sex; Male	15	15	1
Female	15	15	
Age (years)	$26,4 \pm 7,5$	$27,5 \pm 6,2$	0,889

than that in fellow eyes, while the eyes without subfoveal ChT in CSC but with choroidal vascular hyperpermeability had greater ChT [21]. Other research has shown that CVI values are significantly lower in eyes with chronic CSC and choroidal neovascularization than in non-neovascularized ones [17]. In the same vein, Ozcaliskan et al. showed that the eyes with intermediate age-related macular degeneration demonstrated had low CVI compared with healthy eyes [18]. In our study, inflammation due to allergies may have increased the ChT and CVI values that we calculated. Likewise, Rizzo et al. showed that CVI values decrease following epiretinal membrane removal when compared with fellow eyes. They attributed that finding to secondary inflammation resulting from mechanical traction that induces ChT by increasing the vascularization of the choroid [19]. In another study, in patients with posterior uveitis due to Behçet's disease, ChT increased in the acute phase of the disease but decreased thereafter [20].

Yenigun et al. evaluated whether there was any statistically significant difference in ChT between their control group and a group with allergic rhinitis. The mean subfoveal ChT was $367.49 \pm 92.73 \mu\text{m}$ among the 61 patients with allergic rhinitis and $327.62 \pm 72.39 \mu\text{m}$ among the 35 patients without the condition [24]. Our data corroborate those data, for we found higher values in the AC group. In another study, the mean subfoveal, nasal, and temporal ChT were $382.1 \pm 121.7 \mu\text{m}$, $328.6 \pm 111.8 \mu\text{m}$, and $368.1 \pm 98.2 \mu\text{m}$, respectively, in patients with allergic rhinitis and 378.5 ± 87 , $309 \pm 77 \mu\text{m}$, and $354.2 \pm 94.2 \mu\text{m}$, also respectively, in the group of healthy participants. Although the values were higher in the group with allergic rhinitis, as in the previous study, they were not statistically significant [25].

In a study conducted by Ayyıldız et al. involving the 60 eyes of 30 children and adolescents with AC and the 60 eyes of 30 healthy controls, the mean initial subfoveal ChT

was $364.1 \pm 63.8 \mu\text{m}$ in the AC group but $333.5 \pm 52.1 \mu\text{m}$ 1 month after treatment. Meanwhile, in the control group, the mean subfoveal ChT was $320.6 \pm 80.9 \mu\text{m}$. Similar to us, they also found a significant difference in baseline ChT between the AC and control groups. Although the values did not return to normal even 1 month after treatment in our study, in their study post-treatment values were similar to the ones observed in the control group, along with a statistically significant decrease in ChT after the treatment of patients with AC. In our study, no significant change occurred after treatment among such patients. In our study, we evaluated the change in CVI values, whereas the other authors compared only ChT [26]. By comparison, Yılmaz et al. compared the right eyes of 59 patients with asthma (i.e., 20 males and 39 females) and the right eyes of 50 healthy controls (i.e., 19 males and 31 females) in terms of CVI and ChT. Both values were significantly lower among the patients with asthma [27]. Last, Kocak et al. reported that CVI values were significantly lower among smokers than among healthy controls [11]. In the case of hypoxemia due to asthma or smoking, it can be expected that CVI values would decrease even further.

Altogether, ChT and CVI can increase in patients with AC due to inflammation and increased vascular permeability. Such hyperpermeability can cause choroidal thickening owing to the accumulation of fluid, and the expansion of the choroidal vessels could play a partial role as well. Although symptoms and signs related to AC may disappear, effects in the choroid do not immediately normalize. To the best of our knowledge, ours was the first study to demonstrate the probable relationship between increased CVI and AC. Even so, because our sample was small, studies with more patients are needed to confirm our findings and to fully clarify the mechanism of increased ChT and CVI among patients with AC.

REFERENCES

- Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, Doan S, Marmouz F, Demoly P, Delgado L. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy*. 2012 Nov;67(11):1327–1337. doi: 10.1111/all.12009.
- Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Mar;29(2):144–168. doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.12.002.
- Bill A, Sperber G, Ujiie K. Physiology of the choroidal vascular bed. *Int Ophthalmol*. 1983;6(2):101–107. doi: 10.1007/BF00127638.
- Hayreh SS. Physiological anatomy of the choroidal vascular bed. *Int Ophthalmol*. 1983 Feb;6(2):85–93. doi: 10.1007/BF00127636.
- Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Apr;51(4):2173–2176. doi: 10.1167/iops.09-4383.
- Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009 May;147(5):811–815. doi: 10.1016/j.ajo.2008.12.008.
- Agrawal R, Wei X, Goud A, Vupparaboina KK, Jana S, Chhablani J. Influence of scanning area on choroidal vascularity index measurement using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2017 Dec;95(8):e770–e775. doi: 10.1111/aos.13442.
- Guler Alis M, Alis A. Choroidal vascularity index in adults with different refractive status. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;36:102533. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102533.
- Koçak N, Subaşı M, Yeter V. Effects of age and binarising area on choroidal vascularity index in healthy eyes: an optical coherence tomography study. *Int Ophthalmol*. 2021 Mar;41(3):825–834. doi: 10.1007/s10792-020-01636-6.
- Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 11;52(8):5121–5129. doi: 10.1167/iops.11-7364.
- Koçak N, Yeter V, Subaşı M, et al. Use of choroidal vascularity index for choroidal structural evaluation in smokers: an optical coherence tomography study. *Cutan Ocul Toxicol*. 2020;39(4):298–303. doi: 10.1080/15569527.2020.1793162.
- Sizmaz S, Küçükdönmez C, Pinarci EY, Karalezli A, Canan H, Yılmaz G. The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2013 May;97(5):601–604. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302393.
- Vural AD, Kara N, Sayin N, Pirhan D, Ersan HB. Choroidal thickness changes after a single administration of coffee in healthy subjects. *Retina*. 2014 Jun;34(6):1223–1228. doi: 10.1097/IAE.0000000000000043.
- Nakayama M, Keino H, Okada AA, Watanabe T, Taki W, Inoue M, Hirakata A. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina*. 2012 Nov-Dec;32(10):2061–2059. doi: 10.1097/IAE.0b013e318256205a.
- Kola M, Kalkisim A, Karkucak M, et al. Evaluation of choroidal thickness in ankylosing spondylitis using optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(6):434–438. doi: 10.3109/09273948.2014.928734.
- Hirukawa K, Keino H, Watanabe T, Okada AA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in new-onset acute posterior scleritis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Sep;251(9):2273–2275. doi: 10.1007/s00417-013-2265-z.
- Kim RY, Chung DH, Kim M, Park YH. Use of choroidal vascularity index for choroidal structural evaluation in central serous chorioretinopathy with choroidal neovascularization. *Retina*. 2020 Jul;40(7):1395–1402. doi: 10.1097/IAE.0000000000002585.
- Ozcaliskan S, Balci S, Yenerel NM. Choroidal vascularity index determined by binarization of enhanced depth imaging optical coherence tomography images in eyes with intermediate age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(6):1512–1518. doi: 10.1177/1120672120919341.

19. Rizzo S, Savastano A, Finocchio L, Savastano MC, Khandelwal N, Agrawal R. Choroidal vascularity index changes after vitreomacular surgery. *Acta Ophthalmol*. 2018 Dec;96(8):e950–e955. doi: 10.1111/aos.13776.
20. Kim M, Kim H, Kwon HJ, Kim SS, Koh HJ, Lee SC. Choroidal thickness in Behcet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Sep 5;54(9):6033–6039. doi: 10.1167/iops.13-12231.
21. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011 Sep;31(8):1603–1608. doi: 10.1097/IAE.0b013e31820f4b39.
22. Fleischman D, Say EA, Wright JD, Landers MB. Multimodality diagnostic imaging in a case of sympathetic ophthalmia. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012 Aug;20(4):300–302. doi: 10.3109/09273948.2012.682637.
23. Modi YS, Epstein A, Bhaleeya S, Harbour JW, Albini T. Multimodal imaging of sarcoid choroidal granulomas. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013 Aug 23;3(1):58. doi: 10.1186/1869-5760-3-58.
24. Yenigun A, Elbay A, Dogan R, Ozturan O, Ozdemir MH. The effect of allergic rhinitis with positive skin prick test on choroidal thickness. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Jun;274(6):2477–2481. doi: 10.1007/s00405-017-4513-z.
25. Kiliç R, Soyaliç H. Does Allergic Rhinitis have any Effect on Choroidal Thickness? *J Adv Med Pharm Sci*. 2020;22(12):9–13.
26. Taha A, Mevlut Y, Didem A. The effect of allergic conjunctivitis on choroidal thickness. *Sanamed*. 2019;14(3):235–239. doi: 10.24125/sanamed.v14i3.349.
27. Yilmaz M, Polat OA, Karayığit DZ, Ayyıldız T. Choroidal vascularity index and choroidal thickness changes in patients with allergic asthma. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;36:102494. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102494.

ABOUT THE AUTHORS

Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital
Neslihan Sevimli
MD, Assistant Professor, Department of ophthalmology
İçerenköy, D100 Üzeri D:İ, 34752 Ataşehir/İstanbul, Turkey
<https://orcid.org/0000-0002-8557-4673>

Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital
Ümit Çallı
MD, Department of ophthalmology
İçerenköy, D100 Üzeri D:İ, 34752 Ataşehir/İstanbul, Turkey
<https://orcid.org/0000-0003-0931-8157>

Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital
Fatin Çoban
MD, Department of ophthalmology
İçerenköy, D100 Üzeri D:İ, 34752 Ataşehir/İstanbul, Turkey

Исследование кровоснабжения макулярной области сетчатки при хронических миелопролиферативных заболеваниях



Э.М. Юнусова



Т.Р. Мухамадеев



Б.А. Бакиров



Г.М. Идрисова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Ленина, 3, Уфа, 450008, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):737–742

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) — опухолевые заболевания кроветворной ткани с усиленной пролиферацией одной или нескольких линий миелопоэза. Достаточно часто при данной патологии можно встретить упоминания о поражении органа зрения. При ХМПЗ наблюдаются изменения в составе периферической крови, приводящие к изменению реологии крови и способствующие ухудшению микроциркуляции тканей глаз. Помимо этого, аномальная пролиферация гемопозитических клеток и длительная специфическая терапия ослабляют иммунную систему организма, способствуя развитию системного воспаления. Данные процессы могут приводить к ухудшению кровоснабжения тканей глаз, в частности в макулярной области. **Цель работы** — оценить плотность сосудов (VD) в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях сетчатки и площадь фовеолярной аваскулярной зоны (FAZ) при помощи оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТА) у пациентов с ХМПЗ. **Пациенты и методы.** В исследование включены 25 пациентов с ХМПЗ (50 глаз), а также 20 добровольцев (40 глаз), сопоставимых по полу и возрасту, без гемобластоза в анамнезе. Всем обследованным проведена комплексная офтальмологическая диагностика, включающая ОКТА. **Результаты.** По результатам проведенной работы у пациентов с ХМПЗ выявлено достоверное снижение VD во всех секторах (кроме фовеолярной зоны) в обоих исследуемых сосудистых сплетениях, а также достоверное увеличение площади FAZ по сравнению с группой контроля. **Заключение.** Снижение VD в сосудистых сплетениях сетчатки, а также увеличение площади FAZ являются признаками ухудшения ретинального кровоснабжения и ишемии сетчатки. Не исключается, что к данным изменениям могут привести нарушения реологии крови, а также хроническое системное воспаление, наблюдаемые у пациентов с ХМПЗ. Ухудшение кровотока и длительная гипоксия сетчатки могут способствовать серьезным нарушениям зрительных функций пациентов. В связи с этим больным с ХМПЗ требуется более детальное наблюдение, возможно, с коррекцией основного лечения.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные заболевания, плотность сосудов, фовеолярная аваскулярная зона, реология крови, системное воспаление

Для цитирования: Юнусова Э.М., Мухамадеев Т.Р., Бакиров Б.А., Идрисова Г.М. Исследование кровоснабжения макулярной области сетчатки при хронических миелопролиферативных заболеваниях. *Офтальмология*. 2023;20(4):737–742. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-737-742>

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

Конфликт интересов отсутствует



Investigation of Blood Supply to the Macular Region of the Retina in Chronic Myeloproliferative Diseases

E.M. Yunusova, T.R. Mukhamadeev, B.A. Bakirov, G.M. Idrisova

Bashkir State Medical University
Lenin str., 3, Ufa, 450008, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):737–742

Chronic myeloproliferative diseases (CMPD) are tumor diseases of hematopoietic tissue with increased proliferation of one or more lines of myelopoiesis. Quite often with this pathology there are findings of damage to the organ of vision. With CMPD changes in the composition of peripheral blood are observed, leading to changes in the rheology of blood and contributing to the deterioration of microcirculation of eye tissues. In addition, abnormal proliferation of hematopoietic cells and prolonged specific therapy weaken the body's immune system, contributing to the development of systemic inflammation. These processes can lead to deterioration of blood supply to eye tissues, in particular in the macular region. **Purpose.** To evaluate vessel density (VD) in the superficial and deep vascular plexuses of retina and the area of foveolar avascular zone (FAZ) using optical coherence tomography with angiography function (OCTA) in patients with CMPD. **Patients and methods.** The study included 25 patients with CMPD (50 eyes) and 20 volunteers (40 eyes), comparable in gender and age, without a history of hemoblastosis. All the examined patients underwent comprehensive ophthalmological diagnostics, including OCTA. **Results.** According to the results, patients with CMPD revealed a significant decrease in VD in all sectors (except the foveolar zone) in both studied vascular plexuses, as well as a significant increase in area of FAZ compared to the control group. **Conclusion.** A decrease in VD in the vascular plexuses of the retina, as well as an increase in area of FAZ, are signs of deterioration of retinal blood supply and retinal ischemia. It is possible that these changes may lead to violations of blood rheology, as well as chronic systemic inflammation observed in patients with CMPD. Deterioration of blood flow and prolonged retinal hypoxia can contribute to serious visual impairment of patients. In this regard, patients with CMPD require more detailed monitoring, possibly with correction of the main treatment.

Keywords: chronic myeloproliferative diseases, vascular density, foveolar avascular zone, blood rheology, systemic inflammation

For citation: Yunusova E.M., Mukhamadeev T.R., Bakirov B.A., Idrisova G.M. Investigation of Blood Supply to the Macular Region of the Retina in Chronic Myeloproliferative Diseases. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):737–742. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-737-742>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) — обширная группа гемобластозов, характеризующихся усиленной пролиферацией одной или нескольких линий миелопоэза. В основном заболевания, входящие в структуру ХМПЗ, являются приобретенными, спорадическими нарушениями кроветворения [1]. В основе патогенеза данной группы гемобластозов лежат генетические мутации, в результате которых происходит повреждение гемопоэтической клетки, дающей начало всем типам форменных элементов, при этом в периферической крови могут наблюдаться лейкоцитоз, тромбоцитоз, эритроцитоз. Такие изменения влекут за собой нарушения микрососудистого кровообращения, выявляются как повышенная кровоточивость, так и увеличенная вязкость крови [2–4].

При пролиферативных заболеваниях крови в патологический процесс могут вовлекаться многие органы и системы, в частности, в литературе можно встретить сообщения о поражении тканей глаз при ХМПЗ [5–7]. Офтальмологические изменения носят либо первичный характер (прямая лейкемическая инфильтрация структур глаз), либо вторичный (на фоне патологии реологии крови либо вследствие длительного специфического лечения) [8]. Причем вторичные нарушения составляют основную долю патологии органа зрения

при гемобластозах [9]. По данным литературы, при онкогематологических заболеваниях преобладают изменения на глазном дне [10–12].

Встречается утверждение о том, что у больных с аномальным содержанием клеточных компонентов крови (в том числе с тромбоцитозом и различными коагулопатиями) может быть нарушено ретинохориоидальное кровообращение [13]. Гемодинамические и реологические нарушения способствуют замедлению кровотока и обуславливают гипоксию тканей глаз.

В настоящее время для визуализации сосудов сетчатки и оценки кровоснабжения все чаще применяют оптическую когерентную томографию с функцией ангиографии (ОКТА). Исследование является быстрым, безопасным, не требует введения контрастных веществ, в связи с этим не имеет противопоказаний и может применяться у всех без ограничений и так часто, сколько требуется пациенту. Регистрация кровотока данным методом происходит за счет фиксации изменений в ОКТ-сигнале, вызванных движением клеток крови на последовательных поперечных срезах. При помощи этого исследования имеется возможность послойно визуализировать ретинальную ангиоархитектонику в режиме en face ангиографии, при котором сетчатка виртуально делится на отдельные сосудистые слои. Сосудистые структуры собственно сетчатки, идентифицируемые большинством коммерчески доступных ОКТ-систем,

Э.М. Юнусова, Т.Р. Мухамедеев, Б.А. Бакиров, Г.М. Идрисова

Контактная информация: Юнусова Эльвира Маратовна zainullina16@mail.ru

делятся на поверхностное и глубокое внутренние сосудистые сплетения [14]. При оценке кровотока микроциркуляторного русла макулярной области наиболее чувствительными и широко применяемыми в практике показателями являются плотность сосудов (VD) в двух вышеупомянутых сплетениях и площадь фовеолярной аваскулярной зоны (FAZ). В литературе имеется большое количество работ, описывающих снижение VD и увеличение площади FAZ на фоне ишемии тканей глаза при различной офтальмопатологии [15–17].

Цель: оценка плотности сосудов в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях сетчатки и площади фовеолярной аваскулярной зоны у пациентов с ХМПЗ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 25 пациентов (основная группа) с ХМПЗ (50 глаз). Среди них мужчин было 13, женщин — 12. Средний возраст составил $49,6 \pm 2,9$ года. В исследование вошли только пациенты без патологии сетчатки и хориоидеи, а также без аномалий рефракции высоких степеней. Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Диагностика была выполнена на базе кафедры офтальмологии с курсом ИДПО кафедры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в Центре лазерного восстановления зрения «Optimed», г. Уфа и в ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 5», г. Уфа. Всем пациентам было проведено комплексное офтальмологическое обследование, включающее ОКТА с помощью прибора Optovue Avanti XR (США). Состояние микроангиоархитектоники макулярной области пациентов оценивали в режиме HD Angio Retina 6×6. Изучали VD — площадь, занимаемую сосудами в исследуемой зоне, по отношению к площади этой зоны (в %) в поверхностном (сосудистая сеть слоя нервных волокон, ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя) и глубоком (сосудистая сеть внутреннего ядерного и наружного плексиформного слоев) сосудистых сплетениях. Программное обеспечение делит оба сплетения на 18 секторов: Whole Image, Superior-Hemi, Inferior-Hemi, Fovea, ParaFovea (Superior-Hemi, Inferior-Hemi, Tempo, Superior, Nasal, Inferior), PeriFovea (Superior-Hemi, Inferior-Hemi, Tempo, Superior, Nasal, Inferior). Оценивали также площадь FAZ — область внутри центральной ямки макулярной области, в норме лишенную сосудов. Исследование проводили на фоне медикаментозного мидриаза. Оценивали снимки ОКТА качеством не ниже 7.

В качестве контроля была набрана группа из 20 добровольцев (40 глаз) без заболеваний кровеносной ткани, а также без патологии сетчатки и хориоидеи и аномалий рефракции высоких степеней. Мужчин было 8, женщин — 12. Средний возраст составил $47,2 \pm 3,6$ года. Всем пациентам также было проведено комплексное офтальмологическое обследование, включающее ОКТА

макулярной области. Статистическая обработка полученного материала проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2204 и RStudio версии 4.2.2. Применяли стандартные методы описательной статистики с расчетом критерия Манна — Уитни. Достоверность различий считали установленной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам ОКТА макулярной области у пациентов с ХМПЗ выявлено достоверное снижение плотности сосудов во всех секторах (кроме фовеолярной зоны) как в поверхностном сосудистом сплетении, так и в глубоком. В таблицах 1, 2 приведен сравнительный анализ показателей VD основной и контрольной группы в обоих сосудистых сплетениях. Обнаружено также достоверное увеличение площади фовеолярной аваскулярной зоны в основной группе по сравнению с группой контроля ($0,29 \pm 0,01$; $0,25 \pm 0,01$; $p < 0,05$). На рисунках 1, 2 приведены снимки с картированием VD поверхностного сосудистого сплетения макулярной области у пациента с ХМПЗ и обследуемого без гемобластоза.

Таблица 1. Результаты исследования показателей VD поверхностного сосудистого сплетения макулярной области у пациентов с ХМПЗ и группы контроля ($M \pm m$)

Table 1. Results of the study of the VD indices of the superficial vascular plexus of the macular region in patients with CMPD and the control group ($M \pm m$)

Секторы макулярной области / Sectors of the macular region	VD у пациентов с ХМПЗ (50 глаз) / VD in patients with CMPD (50 eyes), %	VD в группе контроля (40 глаз) / VD in the control group (40 eyes), %
Whole Image	$48,1 \pm 0,7^*$	$50,2 \pm 0,3$
Superior-Hemi	$47,9 \pm 0,8^*$	$50,2 \pm 0,3$
Inferior-Hemi	$48,1 \pm 0,7^*$	$50,2 \pm 0,4$
Fovea	$20,8 \pm 1,1$	$20,7 \pm 1,2$
ParaFovea	$49,1 \pm 0,9^{**}$	$52,6 \pm 0,4$
ParaFovea Superior-Hemi	$49 \pm 0,9^{**}$	$52,6 \pm 0,4$
ParaFovea Inferior-Hemi	$49,6 \pm 0,8^*$	$52,6 \pm 0,5$
ParaFovea Tempo	$49,2 \pm 0,8^{**}$	$52,4 \pm 0,4$
ParaFovea Superior	$49,7 \pm 1,1^*$	$53,4 \pm 0,5$
ParaFovea Nasal	$47,7 \pm 1,1^*$	$51,5 \pm 0,5$
ParaFovea Inferior	$49,6 \pm 1,0^*$	$53,1 \pm 0,5$
PeriFovea	$48,8 \pm 0,7^*$	$50,8 \pm 0,3$
PeriFovea Superior-Hemi	$48,7 \pm 0,7^*$	$50,8 \pm 0,3$
PeriFovea Inferior-Hemi	$48,9 \pm 0,7^*$	$50,8 \pm 0,4$
PeriFovea Tempo	$43,9 \pm 0,8^*$	$46,1 \pm 0,4$
PeriFovea Superior	$49,2 \pm 0,7^*$	$51,2 \pm 0,4$
PeriFovea Nasal	$49,2 \pm 0,7^*$	$51,2 \pm 0,4$
PeriFovea Inferior	$48,9 \pm 0,8^*$	$50,9 \pm 0,4$

Примечание: * — различия с показателем группы контроля достоверны на уровне $p < 0,05$; ** — различия с показателями группы контроля достоверны на уровне $p < 0,001$.
Note: * — the differences with the indicator of the control group are significant at the level of $p < 0,05$; ** — the differences with the indicators of the control group are significant at the level of $p < 0,001$.

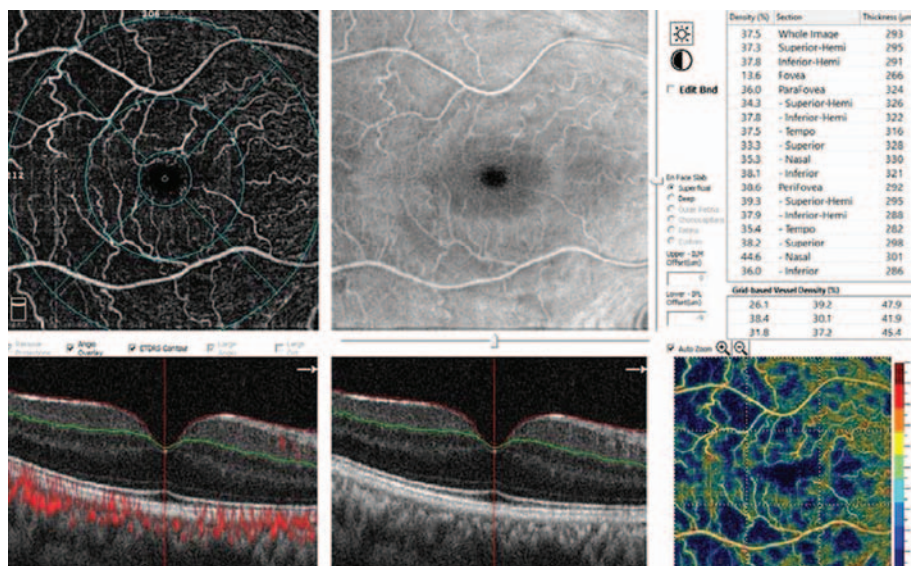


Рис. 1. Картирование VD поверхностного сосудистого сплетения макулярной области пациента Р., 39 лет, с ХМПЗ. VD по всей зоне макулярной области (Whole Image) — 37,5 %. Нарушение микроангиоархитектоники в виде многочисленных зон неперфузии (красные стрелки)

Fig. 1. Mapping of the VD of the superficial vascular plexus of the macular region of a patient R., 39 years old, with CMPD. VD over the entire macular area (Whole Image) — 37.5 %. Violation of microangioarchitectonics in the form of numerous nonperfusion zones (red arrows)

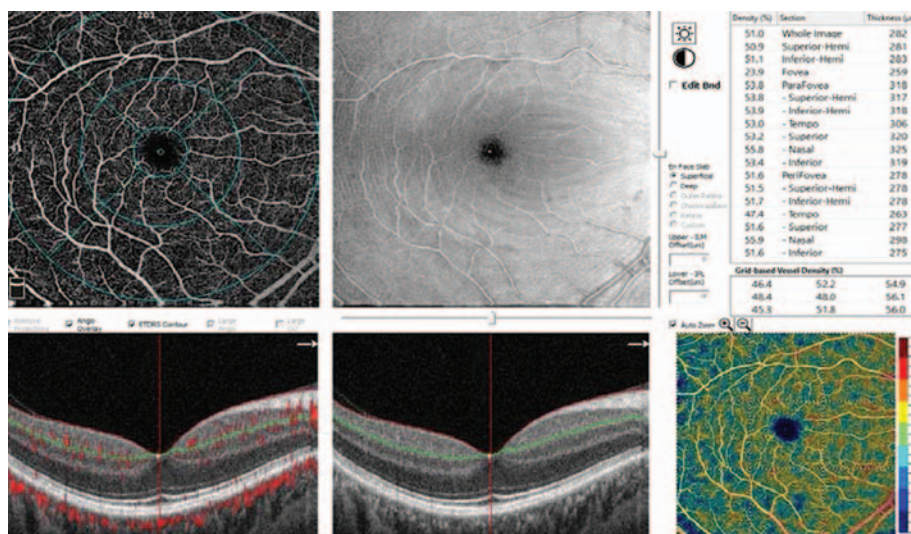


Рис. 2. Картирование VD поверхностного сосудистого сплетения макулярной области пациента М., 40 лет, без заболеваний крови. VD по всей зоне макулярной области (Whole Image) — 51 %. Микроангиоархитектоника без особенностей

Fig. 2. Mapping of the VD of the superficial vascular plexus of the macular region of a patient M., 40 years old, without blood diseases. VD over the entire macular area (Whole Image) — 51 %. Microangioarchitectonics without features

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сетчатая оболочка глаза является одной из наиболее метаболически активных тканей в организме и потребляет высокий уровень питательных веществ и кислорода для поддержания зрительных функций. Опубликовано большое количество работ, в которых говорится о снижении ретинохориоидальной перфузии

на фоне различной патологии органа зрения, обуславливающих изменения микроциркуляторного русла и вызывающих ишемию глазных тканей. Так, в статье D. Bhanushali и соавт. сообщается о снижении VD и увеличении площади FAZ у пациентов с диабетической ретинопатией по сравнению со здоровыми обследованными [15]. Аналогичные изменения данных параметров показывают и исследования L. Chen и соавт., изучавших микрососудистую сеть глаза при окклюзии ветви ретиальной вены по сравнению с неповрежденным парным глазом [16].

Помимо гипоксии, не исключается роль системного воспаления в ухудшении кровоснабжения сетчатки [17]. М. Kal и соавт. в статье, посвященной изучению ретинохориоидальной микроциркуляции у пациентов при COVID-19, объясняют снижение VD и увеличение площади FAZ у таких больных не только результатом гипоксии, но и вторичным феноменом системного воспаления.

Изменения в составе периферической крови, наблюдаемые при ХМПЗ, могут обуславливать у больных наличие рисков как повышенной кровоточивости, так и усиления тромбообразования. Геморрагический синдром возникает из-за угнетения нормального гемопоза, увеличения сосудистой проницаемости, также на фоне применения длительной специфической терапии [3]. Тромботические события при гемобластозах вызваны усиленным образованием факторов свертывания, повышением агрегации тромбоцитов, ингибированием фибринолиза [4]. Подобные нарушения приводят к изменениям реологии крови, которые, в свою очередь, способствуют ухудшению микроциркуляции тканей глаз [8, 18].

Патология механизмов пролиферации кроветворных клеток, а также цитотоксическая терапия ослабляют защитную систему организма и способствуют развитию системного воспаления [19].

В литературе недостаточно информации об изучении кровоснабжения сетчатки при ХМПЗ. В одной из статей авторы описывают двустороннюю периферическую ретинальную неперфузию у пациентки с хроническим миелоидным лейкозом, обнаруженную при помощи флуоресцентной ангиографии [20]. Исследование показало выраженную аваскулярность сетчатой оболочки с неоваскуляризацией по типу «морского веера». Встречаются публикации об ухудшении ретинального кровотока, обнаруженном при помощи ОКТА, при острых лейкозах. В своем исследовании L. Yang и соавт. объясняют снижение перфузии сетчатки как следствие нарушения работы костного мозга. Патология реологии крови при гемобластозах приводит к аномальному расширению ретинальных сосудов, а скорость кровотока обратно пропорциональна площади поперечного сечения капилляра. Ввиду этого авторы предполагают, что снижение скорости движения крови ниже минимального порога обнаружения сигнала при ОКТА может приводить к потере сигналов кровотока. В статье показано, что у больных с острым лейкозом происходит снижение VD поверхностного сосудистого сплетения на фоне высокого уровня лейкоцитов, а площадь FAZ отрицательно коррелирует с гемоглобином. Ученые обнаружили, что VD изменяется во всех секторах макулярной области, кроме фовеолярной, что также было диагностировано и в нашей работе. Авторы предполагают, что это может быть связано с тем, что в центральном подполе физиологически меньше сосудов по сравнению с другими областями [21].

Выводы

При помощи ОКТА у пациентов с ХМПЗ было диагностировано достоверное снижение VD во всех секторах макулярной области, кроме фовеолярной зоны, причем как в поверхностном, так и в глубоком сосудистых сплетениях, а также достоверное увеличение площади FAZ по сравнению с обследованными без гемобластозов. Обнаруженные изменения являются признаком ухудшения кровоснабжения в макулярной области. Ишемия глазных тканей может быть следствием нарушения реологии крови, а также протекать на фоне хронического системного воспаления, имеющих место при гемобластозах. Не исключается развитие патологических изменений тканей глаз, в частности, появление хориоидальной неоваскуляризации, окклюзионных поражений сосудов глаз на фоне гипоксии сетчатой оболочки, что в итоге может привести к серьезным нарушениям зрительных

Таблица 2. Результаты исследования показателей VD глубокого сосудистого сплетения макулярной области у пациентов с ХМПЗ и группы контроля ($M \pm m$)

Table 2. Results of the study of the VD indices of the deep vascular plexus of the macular region in patients with CMPD and control group ($M \pm m$)

Секторы макулярной области / Sectors of the macular region	VD у пациентов с ХМПЗ (50 глаз) / VD in patients with CMPD (50 eyes), %	VD у группы контроля (40 глаз) / VD in the control group (40 eyes), %
Whole Image	47,3 ± 1,1*	51,1 ± 0,8
Superior-Hemi	47,6 ± 1,2*	51,5 ± 0,8
Inferior-Hemi	46,7 ± 1,1*	50,8 ± 0,8
Fovea	35,4 ± 1,1	38,1 ± 1,2
ParaFovea	51,4 ± 1,0**	55,6 ± 0,6
ParaFovea Superior-Hemi	51,4 ± 1,0**	55,7 ± 0,6
ParaFovea Inferior-Hemi	51,6 ± 0,9*	55,4 ± 0,6
ParaFovea Tempo	53,1 ± 0,9**	57,1 ± 0,5
ParaFovea Superior	50,4 ± 1,0*	54,7 ± 0,7
ParaFovea Nasal	52,1 ± 1,0**	56,3 ± 0,5
ParaFovea Inferior	49,9 ± 1,1*	54,1 ± 0,7
PeriFovea	48 ± 1,3*	52,6 ± 0,8
PeriFovea Superior-Hemi	48 ± 1,3*	53,3 ± 0,8
PeriFovea Inferior-Hemi	47,1 ± 1,3*	52 ± 0,8
PeriFovea Tempo	51 ± 1,1*	54,8 ± 0,7
PeriFovea Superior	48,1 ± 1,4*	53,1 ± 0,9
PeriFovea Nasal	47 ± 1,2*	51,4 ± 0,9
PeriFovea Inferior	45,9 ± 1,5*	51,4 ± 0,9

Примечание: * — различия с показателем группы контроля достоверны на уровне $p < 0,05$; ** — различия с показателями группы контроля достоверны на уровне $p < 0,001$.
Note: * — the differences with the indicator of the control group are significant at the level of $p < 0,05$; ** — the differences with the indicators of the control group are significant at the level of $p < 0,001$.

функций вплоть до слепоты. В связи с этим больным с ХМПЗ рекомендовано своевременное посещение гематолога, регулярная сдача анализов крови, и, возможно, в связи с выявленными изменениями существует необходимость коррекции основного специфического лечения либо добавления в схему терапии препаратов, улучшающих микроциркуляцию крови.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юнусова Э.М. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста;
Мухамедеев Т.Р. — концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение рукописи;
Бакиров Б.А. — концепция и дизайн исследования;
Идрисова Г.М. — сбор и обработка материала, редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Керимов А.А. Хронические миелопролиферативные заболевания: современное состояние вопроса. Биомедицина. 2014;3:3–8.
Kerimov AA. Chronic myeloproliferative diseases: current state of the issue. Biomedicine. 2014;3: 3–8 (In Russ.).
- Мошетова Л.К., Егорян Л.Б., Виноградова О.Ю., Туркина К.И., Шихбабаева Д.И. Современные представления об офтальмологических проявлениях хронических миелопролиферативных новообразований. Вестник Российской академии медицинских наук. 2023;78(3):208–212.
Moshetova LK, Egorian LB, Vinogradova OJ, Turkina KI, Shikhbabaeva DI. Contemporary interpretations of ophthalmological manifestations of chronic myeloproliferative neoplasms. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2023;78(3):208–212 (In Russ.). doi: 10.15690/vramn2277.
- Чухланцева Е.А. Геморрагический синдром и состояние системы гемостаза при остром лейкозе. Материалы X Междунар. студ. науч. конф. «Студенческий научный форум» URL: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018003096> (дата обращения: 16.08.2023).
Chukhlantseva EA. Hemorrhagic syndrome and the state of the hemostatic system in acute leukemia. Materials of the X International Student Scientific Conference "Student Scientific Forum. URL: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018003096> (In Russ.).
- Румянцева, Ю.В., Карачунский А.И. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России и Белоруссии: стратегия Москва — Берлин. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2007;6(4):13.

- Rumyantseva YV, Karachunsky AI. Optimization of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children in Russia and Byelorussia: the Moscow-Berlin strategy. *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2007;6(4):13 (In Russ.).
5. Dhasmana R, Prakash A, Gupta N, Verma SK. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters. *Ann Afr Med*. 2016;15(3):97–103. doi: 10.4103/1596-3519.188887.
 6. Soman S, Kasturi N, Srinivasan R, Vinod KV. Ocular manifestations in leukemias and their correlation with hematologic parameters at a tertiary care setting in South India. *Ophthalmol. Retina*. 2018;2(1):17–23. doi: 10.1016/j.oret.2017.05.009.
 7. Mohamed SF, Qatami A, Nashwan A, Abdulla MA, Yassin MA. Ophthalmologic Manifestations as Initial Presentation of Patients with Chronic Myeloid Leukemia: Report of Two Cases. *Case Rep Oncol*. 2020;13(1):7–11. doi: 10.1159/000504928.
 8. Руднева Л.Ф., Василькова Т.Н., Петров И.М., Пономарева М.Н. Гемобластозы. Особенности поражения глаз. Тюмень: Коновалов И.С., 2020. 90 с.
 9. Rudneva LF, Vasil'kova TN, Petrov IM, Ponomareva MN. Hemoblastoses. Features of eye damage. Tyumen: Konovalov IS., 2020. 90 p. (In Russ.).
 10. Ghanbarnia M, Sedaghat S, Rasoulinejad SA. Leukemic retinopathy presenting as concurrent bilateral subhyaloid hemorrhage and subarachnoid hemorrhage in a patient with acute monocytic leukemia: a case report. *J Med Case Rep*. 2022;16(1):466. doi: 10.1186/s13256-022-03700-4.
 11. Shah SB, Reichstein DA, Lally SE, Shields CL. Persistent bloody tears as the initial manifestation of conjunctival chloroma associated with chronic myelogenous leukemia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Mar;251(3):991–992. doi: 10.1007/s00417-011-1924-1.
 12. Гришина Е.Е., Мамонтов А.О. Офтальмологические проявления лейкоза. Альманах клинической медицины. 2016;44(5):587–591. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-587-591.
 13. Grishina EE, Mamontov AO. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Almanac of clinical medicine*. 2016;44(5):587–591 (In Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-587-591.
 14. Чистякова Н.В. Офтальмологические проявления лейкозов. Офтальмологические ведомости. 2016;9(2):81–99.
 15. Chistyakova NV. Ophthalmic manifestation of leukemia. *Ophthalmology journal*. 2016;9(2):81–99 (In Russ.). doi: 10.17816/OV9281-99.
 16. Abe S, Shiono T. Retinochoroidal circulatory disturbances and blood component abnormalities. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1995 Mar;99(3):255–261.
 17. Азнабаев Б.М., Мухаммадеев Т.Р., Дибаяев Т.И. Оптическая когерентная томография + ангиография в диагностике, терапии и хирургии глазных болезней. М.: Август Борг, 2019. 352 с.
 18. Aznabaev BM, Mukhamadeev TR, Dibaev TI. Optical coherence tomography + angiography in the diagnosis, therapy and surgery of eye diseases. Moscow: Avgust Borg, 2019. 352 p. (In Russ.).
 19. Bhanushali D, Anecondi N, Gadde SG, Srinivasan P. Linking retinal microvasculature features with severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 1;57(9):519–525. doi: 10.1167/iovs.15-18901.
 20. Chen L, Yuan M, Sun L, Wang Y, Chen Y. Evaluation of microvascular network with optical coherence tomography angiography (OCTA) in branch retinal vein occlusion (BRVO). *BMC Ophthalmol*. 2020 Apr 19;20(1):154. doi: 10.1186/s12886-020-01405-0.
 21. Kal M, Platowska-Adamska B, Zarębska-Michaluk D, Rzymiski P. Reduced vessel density and enlarged foveal avascular zone in the macula as a result of systemic hypoxia caused by SARS-CoV-2 infection. *J Pers Med*. 2023 May 31;13(6):926. doi: 10.3390/jpm13060926.
 22. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, Koudstaal PJ, Lindemans J, Neumann HA, van Vliet HH. Platelet-mediated erythromelalgia, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets*. 2006 Dec;17(8):528–544. doi: 10.1080/09537100600758677.
 23. Азнабаева Л.Ф., Плотникова С.В., Сафуанова Г.Ш. Предикторы воспаления (sICAM-1 и провоспалительные цитокины) у больных острым лейкозом. Цитокины и воспаление. 2015;14(1):38–42.
 24. Aznabaeva LF, Plotnikova SV, Safuanova GSh. Predictors of inflammation (sICAM-1 and pro-inflammatory cytokines) in patients with acute leukemia. *Cytokines and inflammation*. 2015;14(1):38–42 (In Russ.).
 25. Nobacht S, Vandoninck KF, Deutman AF, Klevering BJ. Peripheral retinal non-perfusion associated with chronic myeloid leukemia. *Am J Ophthalmol*. 2003 Mar;135(3):404–406. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01956-6.
 26. Yang L, Chen Y, Zhang Y, Shen T, Shen X. Changes in retinal circulation and choroidal thickness in patients with acute myeloid leukemia detected by optical coherence tomography angiography. *Front Med*. 2023. Mar 13;10:1117204. doi: 10.3389/fmed.2023.1117204.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Юнусова Эльвира Маратовна
заочный аспирант кафедры офтальмологии с курсом ИДПО
ул. Ленина, 3, Уфа, 450008, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4756-1687>

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мухаммадеев Тимур Рафаэлевич
доктор медицинских наук, заведующий кафедрой офтальмологии с курсом ИДПО
ул. Ленина, 3, Уфа, 450008, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3078-2464>

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бакиров Булат Ахатович
доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2
ул. Ленина, 3, Уфа, 450008, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-3297-1608>

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Идрисова Гульназ Маратовна
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО
ул. Ленина, 3, Уфа, 450008, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4849-7354>

ABOUT THE AUTHORS

Bashkir State Medical University
Yunusova Elvira M.
postgraduate student of the Ophthalmology department
Lenin str., 3, Ufa, 450008, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4756-1687>

Bashkir State Medical University
Mukhamadeev Timur R.
MD, head of the Ophthalmology department
Lenin str., 3, Ufa, 450008, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3078-2464>

Bashkir State Medical University
Bakirov Bulat A.
MD, head of the Department of hospital therapy No. 2
Lenin str., 3, Ufa, 450008, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3297-1608>

Bashkir State Medical University
Idrisova Gulnaz M.
PhD, assistant of the Department of ophthalmology
Lenin str., 3, Ufa, 450008, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4849-7354>

Исследование проникающей способности квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 650 в переднюю камеру глаза при топическом применении. Экспериментальное исследование

О.В. Шиловских¹В.О. Пономарев¹В.Н. Казайкин¹Н.А. Ткаченко¹, Е.Г. Коваленко¹, А.С. Вохминцев², Ю.В. Кузнецова³, И.А. Вайнштейн²¹АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация²ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, Российская Федерация³ФГБУН «Институт химии твердого тела Уральского отделения Российской академии наук»
ул. Первомайская, 91, Екатеринбург, 620990, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):743–752

В связи с проблемой формирования устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов патогенной микрофлоры в последнее время активно проводятся исследования, посвященные применению наночастиц, а именно квантовых точек. Квантовые точки могут быть использованы в качестве антиинфекционного агента, средства для визуализации внутриглазных структур, доставки лекарственных препаратов, а также средства для электрической стимуляции сетчатки. Успешное применение квантовых точек в качестве антиинфекционного агента обуславливает необходимость исследования их проникающей способности в переднюю камеру. Целью работы явилось экспериментальное исследование проникающей способности КТ InP/ZnSe/ZnS 650 в переднюю камеру глаза при топическом применении. Объектом исследования явились квантовые точки InP/ZnSe/ZnS 650. Исследование проводилось на лабораторных кроликах (6), которых разделили случайным образом по парам на группы. У кроликов № 1 и 2 глаза оставались интактными, № 3 и 4 — на роговицу правого глаза помещали бандажную мягкую контактную линзу, у № 5 и 6 производили дезэпителизацию роговицы правого глаза. Всем подопытным кроликам в течение дня 6-кратно производили инстилляцию 10 % раствора квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 650, а по завершении — забор 0,2 мл влаги из передней камеры правого глаза. Левые глаза у всех особей являлись контрольной группой. Идентификацию квантовых точек в передней камере выполняли с помощью высокочувствительного спектрофотометра UV-3600 (Shimadzu). Проведенное экспериментальное исследование способности квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 650 при топическом применении проникать в интраокулярную полость заявленными методами детектирования не позволило их обнаружить во влаге передней камеры даже в минимальной концентрации.

Ключевые слова: квантовые точки, роговица, проникающая способность, топическое применение**Для цитирования:** Шиловских О.В., Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Ткаченко Н.А., Коваленко Е.Г., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Кузнецова Ю.В. Исследование проникающей способности квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 650 в переднюю камеру глаза при топическом применении. Экспериментальное исследование. *Офтальмология*. 2023;20(4):743–752. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-743-752>**Благодарности:** А.С.В. и И.А.В. благодарят за поддержку инициативный проект Минобрнауки РФ FEUZ-2023-0014.**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах**Конфликт интересов отсутствует**

Investigation of the Penetration Ability of InP/ZnSe/ZnS 650 Quantum Dots into the Anterior Chamber of the Eye by Topical Application. Experimental Study

O.V. Shilovskikh¹, V.O. Ponomarev¹, V.N. Hazaikin¹, H.A. Tkachenko¹, E.G. Kovalenko¹, A.S. Vokhmintsev², I.A. Vainshtein², Y.V. Kuznetsova³

¹ Eye Microsurgery Ekaterinburg Center

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

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

Mira str., 19, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation

³ Russian Federation Institute of Solid State Chemistry, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
Pervomaiskaya str., 91, Ekaterinburg, 620990, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):743–752

In connection with the problem of formation of strains of pathogenic microflora resistant to antibacterial drugs, research on the use of nanoparticles, namely quantum dots, has been actively conducted recently. Quantum dots can be used as an anti-infective agent, a means for visualization of intraocular structures, drug delivery, as well as a means for electrical stimulation of the retina. Successful application of quantum dots as an anti-infective agent necessitates the study of their penetrating ability into the anterior chamber. The aim of the study was to experimentally investigate the penetration ability of InP/ZnSe/ZnS 650 QDs in the anterior chamber of the eye at topical application. The object of the study was InP/ZnSe/ZnS 650 quantum dots. The study was carried out on laboratory rabbits (#6), which were divided randomly in pairs into groups. In rabbits #1 and #2 the eyes remained intact, #3 and #4 — a bandage soft contact lens was placed on the cornea of the right eye, #5 and #6 the cornea of the right eye was de-epithelialized. All experimental rabbits during the day 6 times instillation of 10 % solution of InP/ZnSe/ZnS 650 quantum dots was performed, and at the end 0.2 ml of moisture was taken from the anterior chamber of the right eye. The left eyes in all individuals were the control group. Identification of quantum dots into the anterior chamber was performed using a highly sensitive spectrophotometer UV-3600 (Shimadzu). The experimental study of the ability of InP/ZnSe/ZnS 650 quantum dots at topical application to penetrate into the intraocular cavity by the claimed detection methods did not allow their detection in the anterior chamber moisture even in minimal concentration.

Keywords: quantum dots, cornea, penetrating ability, topical application

For citation: Shilovskikh O.V., Ponomarev V.O., Hazaikin V.N., Tkachenko H.A., Kovalenko E.G., Vokhmintsev A.S., Vainshtein I.A., Kuznetsova Y.V. Investigation of the Penetration Ability of InP/ZnSe/ZnS 650 Quantum Dots into the Anterior Chamber of the Eye by Topical Application. Experimental Study. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):743–752. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-743-752>

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Передняя камера (ПК) глаза является одной из структур переднего сегмента глазного яблока, который, помимо передней камеры, включает в себя роговицу, конъюнктиву, радужную оболочку, цилиарное тело, хрусталик и заднюю камеру. Сама передняя камера представляет собой пространство между радужной оболочкой и эндотелием роговицы, заполненное водянистой жидкостью.

Передний сегмент глаза является наиболее распространенным местом доставки лекарственных препаратов (ЛП) для лечения острых и хронических, инфекционных и неинфекционных, наследственных и дегенеративных офтальмологических заболеваний. Существует несколько способов доставки ЛП в интраокулярные структуры, а именно топический, внутрикамерный, субконъюнктивальный и парентеральный. Топический путь (обычно в форме капель, гелей, мазей, лекарственных пленок) является простым, удобным, наименее инвазивным и клинически наиболее распространенным способом лечения заболеваний переднего отрезка глаза. Однако анатомические особенности органа зрения, конъюнктивальные

барьеры, прекоorneальные факторы, физиологические и биохимические особенности строения роговицы создают иллюзию простоты лекарственной терапии офтальмологических заболеваний при его использовании.

Роговица как основная преломляющая и прозрачная структура переднего сегмента глаза имеет несколько защитных барьеров, которые делают интраокулярную доставку ЛП весьма проблематичной. Первым барьером является прекоorneальная слезная пленка, которая является преломляющей поверхностью для света, а также увлажняет и защищает роговицу [1]. Объем слезной пленки составляет примерно 7–10 мкл, максимальный объем жидкости, которую вмещает передняя поверхность глаза, включая ее объем в слезном мешке, достигает 30 мкл. При этом скорость базальной продукции слезы варьирует в диапазоне 0,5–2,2 мкл/мин., а время полного обновления слезной пленки составляет 2–3 минуты. Благодаря быстрой продукции слезы и восстановлению слезной пленки ЛП могут с высокой скоростью эвакуироваться с глазной поверхности в носослезный канал, а их биодоступность снижается до 1–5 % [2]. Кроме того, слезная

О.В. Шилоvских, В.О. Пономарев, В.Н. Казайкин, Н.А. Ткаченко, Е.Г. Коваленко, А.С. Вохминцев, Ю.В. Кузнецова, И.А. Вайнштейн

пленка включает в себя муциновый слой, который является естественным фильтром против патогенов, а за счет адгезии к муцинам служит дополнительным барьером для ЛП, предотвращая их прикрепление к глазной поверхности [3].

В состав роговицы входят шесть слоев: многослойный эпителий, боуменова мембрана, строма, тонкий высокопрочный слой Дуа, десцеметова оболочка и эндотелий. Эпителиальные клетки обновляются в среднем каждые две недели, перемещаясь при этом из задней части эпителия на поверхность. В процессе этого движения они становятся плоскими и плотными. Два поверхностных слоя эпителиальных клеток характеризуются наличием многочисленных межклеточных десмосом и образуют важный в функциональном отношении барьер проницаемости. Многочисленные ворсинки-микровилли, выступающие из поверхностного эпителия, значительно увеличивают его площадь, обеспечивая процессы диффузии и активного транспорта при взаимодействии с основными компонентами слезной пленки. Установлено, что при топическом введении ЛП два первых клеточных слоя представляют собой наиболее труднопреодолимый физический барьер (рис. 1).

Процесс проникновения ЛП во влагу передней камеры может иметь ряд особенностей на клеточном уровне. Эффективность проникновения ЛП в более глубокие слои роговицы могут ограничивать отрицательный заряд эпителия и плотные межклеточные контакты [4]. Эпителий может быть преодолен тремя известными способами: 1. Трансцеллюлярный путь (непосредственно через эпителиальные клетки), который зависит от размера частиц, заряда и липофильности ЛП. 2. Парацеллюлярный путь (между эпителиальными клетками), посредством которого возможно прохождение

малых гидрофильных молекул ЛП, поскольку диаметр каналов между эпителиальными клетками роговицы составляет $2,0 \pm 0,2$ нм (при этом Боуменова мембрана имеет относительно крупные поры до 10 мкм (10 000 нм), а десцеметова мембрана до 38 нм). 3. Путь, обусловленный опосредованными транспортерами (переносчиками) растворенных веществ (например, Solute carrier family (SLC)), для которого необходимо высокое сродство ЛП к транспортеру [5].

Строма благодаря своей гидрофильной природе действует как барьер для липофильных соединений, так же как коллагеновая сеть способна препятствовать продвижению гидрофильных веществ [6]. Эндотелий представляет собой один слой клеток гексагональной формы, роль которого заключается в поддержании уровня воды в строме, обеспечении прозрачности роговицы и транспорта питательных веществ. Благодаря особенностям клеточного состава эндотелий формирует еще один, хотя и незначительный, барьер для гидрофильных частиц и вследствие менее плотного клеточного контакта по сравнению с эпителиальным слоем является меньшим препятствием для ЛП.

Понимание механизмов взаимодействия ЛП с барьерами роговицы имеет существенное значение при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний глазного яблока. Среди воспалительных заболеваний переднего сегмента основное место в популяции занимают инфекционные кератиты (ИК), являющиеся, по данным литературы, пятой по значимости причиной слепоты [18]. По данным ряда источников, наиболее распространенным типом ИК являются бактериальные кератиты (БК) [19].

В аспекте БК основу консервативной терапии инфекций глазного яблока составляет этиотропное воздействие

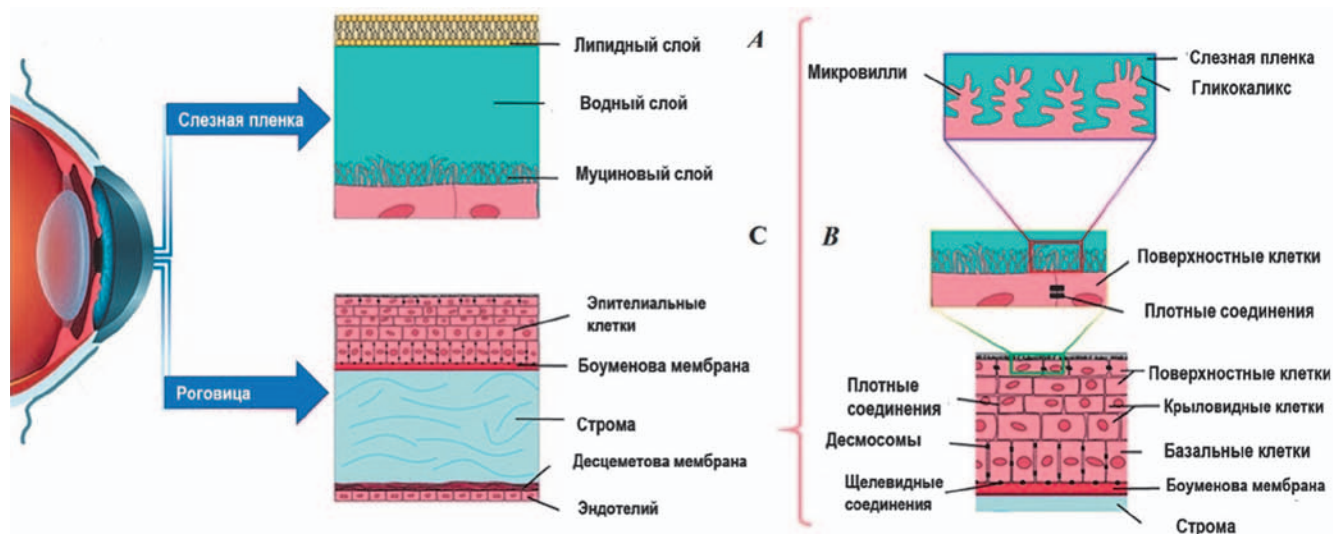


Рис. 1. Основные барьеры для прохождения лекарственных веществ при их топическом применении: А — слезная пленка, В — клеточные слои роговичного эпителия, С — слои роговицы

Fig. 1. Main barriers to the passage of drugs during their topical application: А — tear film, В — cell layers of the corneal epithelium, С — layers of the cornea

на возбудителя, которым обладают антибактериальные (АБП) и антисептические препараты (в виде инстилляций, при этом последние не проникают через роговицу, а задерживаются в инфильтративном очаге). Как и другие фармакологические препараты, антибиотики характеризуются фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами — важнейшими критериями, определяющими эффективность антимикробной терапии, которые позволяют сформировать оптимальные режимы дозирования АБП и определить их клинически значимые пограничные концентрации. По типу антимикробной активности АБП делятся на дозозависимые и времязависимые [20]. Офтальмологический ряд АБП представлен преимущественно дозозависимыми антибиотиками (аминогликозиды, фторхинолоны, «новые» макролиды), цель режима дозирования которых заключается в достижении наиболее эффективной концентрации в очаге инфекции.

Для отражения клинической эффективности АБП в фармакодинамике определены две важные характеристики: *минимальная подавляющая* (ингибирующая) концентрация (МПК) и *мутант-превентивная* концентрация. МПК — минимальная концентрация АБП, обеспечивающая подавление видимого роста штаммов исследуемой популяции микроорганизмов *in vitro*. МПК₉₀ — МПК антибиотика для 90 % исследованных штаммов. Мутант-превентивная концентрация — концентрация, при которой блокируется появление «мутантных» микробов. Термин «мутант-превентивная концентрация» с каждым годом приобретает все большее значение. Между двумя этими характеристиками находится «окно селекции мутантов», предполагающее возможность появления отдельных особей или субпопуляций, в которых возникают мутации, вызывающие снижение чувствительности к антибиотикам. Такие

мутанты могут быть блокированы только более высокими концентрациями антибиотиков. При применении концентрации в пределах «окна» чувствительные микробы погибают, мутантные выживают, и от них в дальнейшем появляются еще более устойчивые, более резистентные штаммы. Профилактика возникновения таких штаммов заключается в применении дозозависимых АБП, посредством которых возможно достижение концентрации в очаге инфекции, кратно (в 2–4 раза) превышающей МПК и обеспечивающей лучшие условия для подавления роста и гибели как чувствительных, так и мутантных микробов [30] (рис. 2). Такую концентрацию еще называют *средней терапевтической*.

Важнейшим условием для успешной топической антибактериальной терапии глазной инфекции также является достижение МПК₉₀, а лучше мутант-превентивной концентрации, причем АБП должен обладать хорошей биодоступностью, а МПК₉₀ — поддерживаться в очаге инфекции не менее 40 % времени контакта с патогеном, что обеспечивает хороший *постантибиотический эффект* (задержку возобновления пролиферации микроорганизма после резорбции АБП).

Продолжительность взаимодействия АБП с микробом в очаге корнеальной инфекции определяется вязкостью, классом, водородным показателем (рН) АБП, наложением мягкой контактной линзы (МКЛ), в том числе насыщенной лекарственным препаратом, для образования депо на передней поверхности роговицы, а также осмотической концентрацией и типом вспомогательных веществ, содержащихся в АБП [21, 22].

Несмотря на наличие в арсенале современных АБП, проблема антибиотикорезистентности к большинству видов бактерий, в том числе вызывающих глазные инфекции, активно обсуждается и исследуется. В современном обществе рост устойчивости бактерий к АБП считается одной из 7 основных угроз человечеству, наряду с терроризмом, распространением ядерного оружия и загрязнением окружающей среды [21].

На основании фармакокинетических и фармакодинамических данных антибактериальные гели и мази обладают более мощным и продолжительным антибактериальным эффектом, а МКЛ (в том числе насыщенные лекарственным препаратом) на передней поверхности роговицы увеличивают биодоступность и снижают системную абсорбцию АБП, более свойственную каплевым препаратам [21, 22].

Для наиболее часто встречающейся микрофлоры МПК определена у большинства АБП, используемых в офтальмологии [23]. По данным литературы, после однократной инстилляции левофлоксацина 0,5 % его концентрация на глазной поверхности многократно превышает МПК для всех микроорганизмов, вызывающих инфекционные заболевания [24].

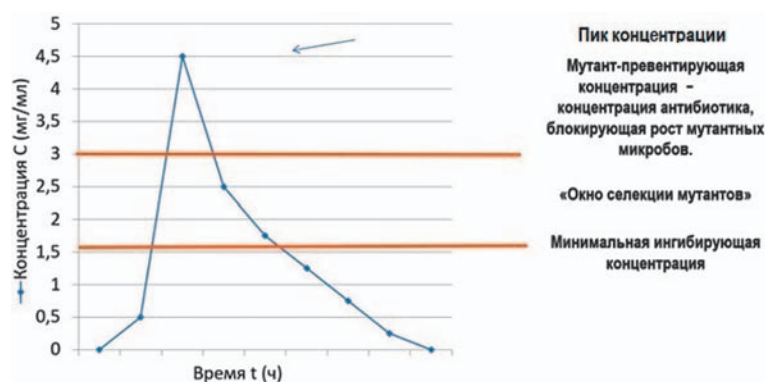


Рис. 2. График зависимости концентрации АБП от времени нахождения в очаге инфекции и его воздействия на патоген. Отличительные признаки минимальной подавляющей (ингибирующей) от мутант-превентивной концентрации антибактериального препарата

Fig. 2. Graph of dependence of antibacterial drug concentration on the time of presence in the focus of infection and its effect on the pathogen. Distinguishing features of minimal suppressive (inhibitory) from mutant-preventive concentration of an antibacterial drug

Наряду с этим в передней камере при инстилляциях того же 0,5 % левофлоксацина достигается лишь порог МПК, причем как при инстилляциях форсажем, так и при стандартном применении по инструкции 4 раза в сутки. Использование МКЛ, насыщенных левофлоксацином, или лекарственных пленок с этим же веществом в ПК обеспечивает терапевтическую концентрацию (т.е. ЛП оказывает выраженное клиническое действие) [25, 26]. Однако в литературе встречаются и противоречивые данные о проникающей способности некоторых АБП. Так, у тобрамицина 0,3 %, по данным С. Cagini и соавт. (2013), при однократной инстилляции в конъюнктивальную полость препарат во влаге ПК не выявлялся [27], а в работе Е.А. Шульгиной и соавт. (2014) показана его способность в течение 6 часов достигать терапевтической концентрации не только в строме роговицы, но и во влаге передней камеры и стекловидном теле [28, 29].

В связи с обозначенной выше проблемой формирования устойчивых к АБП штаммов патогенной микрофлоры в последнее время стали активно проводиться исследования, посвященные потенциальному применению в медицинской практике наночастиц, в частности искусственных флюорофоров, а именно квантовых точек (КТ). Квантовые точки представляют собой полупроводниковые кристаллы размером от 2 до 10 нанометров с моделируемыми оптическими и электронными свойствами за счет изменения их размера, состава и поверхностных соединений. Преимущество КТ над другими флюорофорами состоит в их уникальных оптических свойствах: высокой фотостабильности, уровне квантового выхода, широком спектре частот поглощения, возможности перестройки узкого спектра частот эмиссии, чистоте возможных цветов свечения [8, 9].

В аспекте переднего сегмента глазного яблока КТ используются для местной визуализации и оценки изменений слезной пленки и оттока внутриглазной жидкости [10, 11.]. Кроме того, КТ применяются в качестве биологических маркеров заболеваний роговицы, в частности при повреждениях эпителиоцитов [12], а также в качестве средства доставки лекарственных препаратов в структуры переднего сегмента при топическом применении. В публикации I. De Noo и соавт. (2023) было показано, что положительно заряженные углеродные квантовые точки, полученные из гидрохлорида глюкозамина и спермидина, проникают через весь эпителий роговицы и далее достигают эндотелия [13]. Такие способности КТ вызывают особый интерес в отношении мультирезистентных инфекционных кератитов. В ряде исследований на модели бактериального кератита у животных, вызванного резистентными штаммами золотистого стафилококка и синегнойной палочки, проводился сравнительный анализ лечебного эффекта, соответственно, фторхинолонов (левофлоксацина) и аминогликозидов (тобрамицина) и их биоконъюгатов на основе КТ. Полученные данные свидетельствовали

о значительно более выраженном регрессе клинической симптоматики при использовании последних [14, 15]. Группа Н.Я. Jian и соавт. (2017) из биогенных полиаминов прицельно для местного лечения БК разработали углеродные КТ размером около 6 нм с сильно положительным зарядом (около +45 мВ), которые оказались носителями высокой антибактериальной активности в отношении микрофлоры, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью. Выраженное антимикробное действие суперкатионных КТ достигалось за счет разрушения клеточной мембраны бактериальной клетки, при этом без развития механизмов резистентности. Кроме того, топическое применение углеродных КТ индуцировало открытие плотных соединений между эпителиальными клетками роговицы, что способствовало повышению эффективности лечения различных форм БК у кроликов, вызванного *S. Aureus*, за счет увеличения проницаемости и достижения более глубоких слоев роговицы [14, 15].

Успешное топическое применение КТ в качестве антиинфекционного агента побуждает к дальнейшему изучению их проникающей способности наряду с уже имеющимися данными по фармакокинетике современных АБП, используемых в офтальмологии.

Целью настоящей работы явилось экспериментальное исследование проникающей способности квантовых точек InP/ZnSe/ZnS 650 в переднюю камеру глаза при топическом применении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом для исследования явились квантовые точки InP/ZnSe/ZnS 650, стабилизированные меркаптопропионовой кислотой (МПА), синтезированные в ФГУП «НИИ прикладной акустики», г. Дубна, Московская область, по техническому заданию АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза”». Выбор представленных КТ обусловлен отсутствием токсического воздействия в отношении глазных структур, отрицательными тестами на цитотоксичность и достаточно малыми размерами — около 3 нм размер ядра InP, с оболочками ZnSe и ZnS размер КТ — до 5 нм. Стабилизация КТ меркаптопропионовой кислотой также приводит к увеличению их гидродинамического диаметра до 14,5 нм [16, 17]. Для исключения возможной однозарядности эпителия роговицы и КТ, а также из-за сверхмалого размера межэпителиальных пор роговицы (2 нм) одну из трех групп исследования составили кролики с дезэпителизированной роговицей.

Исследование проводилось на лабораторных новозеландских кроликах (№ 1–6): 3 особи мужского и 3 особи женского пола. Средний возраст животных составил 3 месяца, вес — от 3 до 5 кг.

На первом этапе в условиях операционной ветеринарной клиники с офтальмологическим профилем ООО «Здоровье животных» (г. Екатеринбург) всем подопытным кроликам производили общую анестезию



Рис. 3а. Группировка лабораторных животных по парам (опытная группа) по способу нанесения КТ на поверхность роговицы для оценки их проникающей способности в переднюю камеру

Fig. 3a. Grouping of laboratory animals into pairs (experimental group) according to the method of QDs application to the corneal surface to assess their penetration ability into the anterior chamber

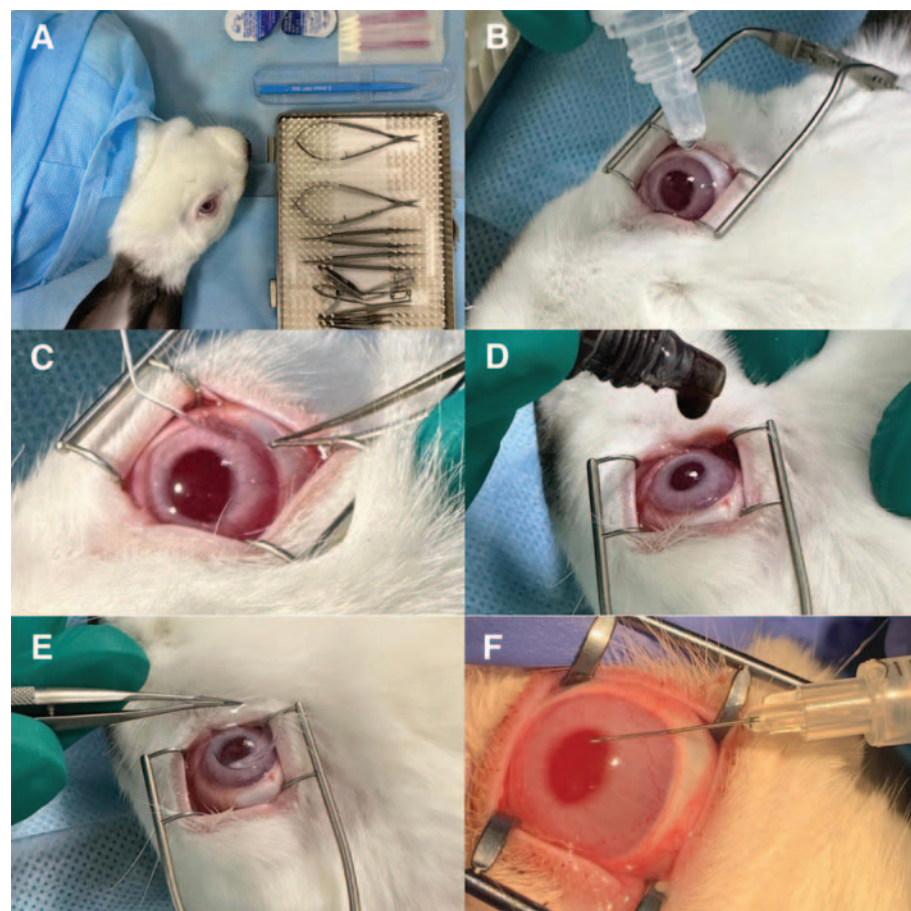


Рис. 3б. Этапы исследования в опытной группе. А — обзорное фото, В — инстилляния анестетических капель, С — скарификации роговичного эпителия, D — инстиллянии раствора КТ InP/ZnSe/ZnS 650, Е — помещение МКЛ на роговицу, F — забор образца влаги ПК

Fig. 3b. Stages of the study in the experimental group. A — review photo, B — instillation of anesthetic drops, C — scarification of corneal epithelium, D — instillation of InP/ZnSe/ZnS 650 QDs solution, E — placement of SCL on the cornea, F — collection of AC moisture sample

с использованием современных средств для наркоза у животных в виде комбинации препаратов тилетамина 50 мг и золазепам 50 мг (телазол 100 мг, раствор для инъекций) и ксилаина 20 мг (Ксила, раствор для инъекций). Препараты вводили внутримышечно для достижения выраженного расслабления мускулатуры и кратковременной общей анестезии из расчета телазол 10 мг/кг, ксила 3 мг/кг. Для достижения местной эпibuльбарной анестезии выполняли инстилляцию раствора проксиметакаина гидрохлорида 0,5 %.

На втором этапе всех лабораторных животных разделили случайным образом по парам в 3 группы: у кроликов № 1 и 2 глаза оставались интактными, № 3 и 4 — на роговицу правого глаза помещали бандажную мягкую контактную линзу (МКЛ), № 5 и 6 — с помощью роговичного скарификатора под операционным микроскопом с соблюдением всех правил асептики производили дезэпителизацию роговицы правого глаза. Всем подопытным кроликам в течение дня 6-кратно инстиллировали 10 % раствор КТ InP/ZnSe/ZnS 650, а по завершении осуществляли забор 0,2 мл влаги из ПК правого глаза (рис. 3а, б).

Левые глаза у всех особей (№ 1–6) в настоящем исследовании являлись контрольной группой. Для сравнительного анализа у них производили забор влаги ПК в количестве 0,2 мл.

Регистрация спектров оптического поглощения (ОП) и фотolumинесценции (ФЛ) приготовленных растворов КТ и всех образцов влаги ПК осуществлялась на базе научно-образовательного центра «Наноматериалы и нанотехнологии» ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, с помощью спектрофотометра UV-2450 (Shimadzu Corporation, Japan) и люминесцентного

спектрометра LS55 (Perkin Elmer, USA) соответственно. С целью возможной идентификации сверхмалых концентраций КТ в ПК спектрофотометрическим методом выполнено измерение спектров ОП для образцов КТ InP/ZnSe/ZnS 650 [16], разбавленных сбалансированным солевым раствором (ССР) до концентраций 0,2, 0,1, 0,05, 0,02, 0,01, 0,005 и 0,002 масс% (рис. 4). В исследовании использовались кварцевые кюветы объемом 3,5 и 0,1 мл с длиной оптического пути, равной 1 см. Все измерения выполняли при комнатной температуре. Спектры ОП полученных образцов влаги из ПК глаз кроликов сравнивали с данными контрольных растворов с известной концентрацией КТ от 0,002 до 0,2 %.

Размер и заряд КТ InP/ZnSe/ZnS 650 в исследуемых растворах определяли на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd.) путем измерения гидродинамического диаметра (Dh) и дзета-потенциала (ξ) методами динамического рассеяния света (ДРС) и доплеровского сдвига частоты рассеянного света при приложении к образцу внешнего электрического поля, соответственно. В качестве источника излучения использовался гелий-неоновый лазер с длиной волны излучения 633 нм. Детектор обратного рассеянного излучения располагался под углом 173° по отношению к прошедшему лучу. Измерения проводили при температуре 25 °С. В качестве исследуемых объектов выступали коллоидные растворы, содержащие КТ InP/ZnSe/ZnS 650. Перед измерением

исходный 10 % раствор КТ InP/ZnSe/ZnS 650 разбавляли дистиллированной водой (образец КТ/H₂O) и ССР (образец КТ/ССР) до концентрации 0,07 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рисунке 4 показаны исследуемые образцы приготовленных коллоидных растворов с различным количеством КТ. При подсветке образцов лазерным излучением в полосе 405 нм регистрируется видимая глазом флуоресценция КТ в красной области спектра. Отметим, что согласно модели эффективной массы [31, 32] размер ядра InP исследуемых КТ составляет 3,1 нм.

На рисунке 5 представлены спектры ОП контрольных образцов с различной концентрацией КТ в ССР. Видно, что в ряду растворов граница резкого увеличения оптической плотности сдвигается в область коротких длин волн от 650 до 250 нм и для ССР наблюдается в области 230 нм. Для растворов с 0,1 и 0,05 % КТ в области 600–650 нм регистрируются полосы экситонного поглощения ядра InP исследуемых КТ (синяя стрелка на графике). В то же время для остальных растворов КТ обнаруживается полоса ОП в области 325 нм, обусловленная абсорбцией ультрафиолетового излучения оболочкой ZnS (черная стрелка на графике).

На рисунке 6 приведены спектры ОП образцов влаги ПК для правого и левого глаза кроликов. Видно, что все спектры ОП в диапазоне 400–700 нм имеют близкие значения оптической плотности на уровне фонового сигнала, а в области <400 нм регистрируется увеличение оптической плотности. Отметим, что для образца ССР также отмечается увеличение значений оптической плотности



Рис. 4. Образцы приготовленных растворов с разным содержанием КТ InP/ZnSe/ZnS 650. При прохождении ультрафиолетового луча через кювету с 0,01 % раствором КТ InP/ZnSe/ZnS 650 происходит флуоресценция в видимом спектральном диапазоне

Fig. 4. Samples of prepared solutions with different content of InP/ZnSe/ZnS 650 QDs. When passing the ultraviolet beam through the cuvette with 0,01 % InP/ZnSe/ZnS 650 QDs solution, fluorescence in the visible spectral range occurs

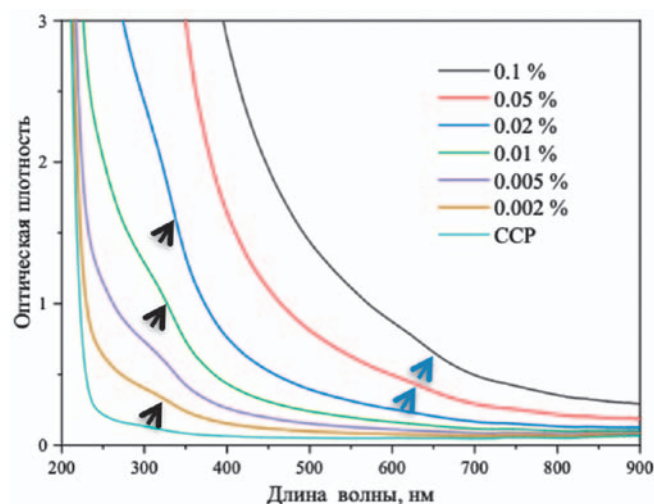


Рис. 5. Спектры ОП растворов КТ InP/ZnSe/ZnS 650 с различной концентрацией. С уменьшением концентрации раствора меняется и спектр оптического поглощения в сторону более низких длин волн, тем не менее в большей части оставаясь в диапазоне волн видимой области спектра

Fig. 5. Optical absorption spectra of InP/ZnSe/ZnS 650 QDs solutions with different concentrations. With decreasing concentration of the solution, the optical absorption spectrum changes towards lower wavelengths, nevertheless remaining mostly in the wavelength range of the visible region of the spectrum

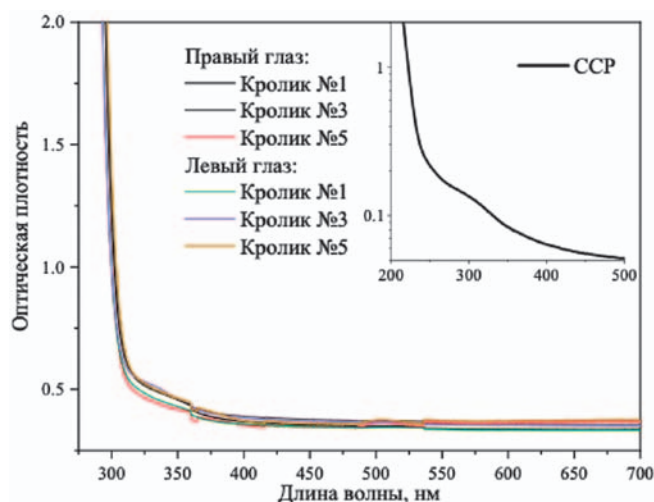


Рис. 6. Спектры ОП образцов влаги ПК. Все спектры ОП в диапазоне 400–700 нм имеют близкие значения оптической плотности на уровне фонового сигнала, а в области <400 нм регистрируется увеличение оптической плотности. В качестве сравнения на вставке показан спектр ОП для ССП

Fig. 6. Optical absorption spectra of AC moisture samples. All optical absorption spectra in the range of 400–700 nm have close optical density values at the background signal level, while an increase in optical density is recorded in the <400 nm region. As a comparison, the inset shows the optical absorption spectrum for BSS

в области <350 нм при уменьшении длины волны (рис. 6). Таким образом, можно считать, что растворы солей, содержащихся во влаге ПК глаза, затрудняют и делают невозможным обнаружение КТ в исследуемых образцах в количестве <0,002 % спектрофотометрическим методом. Возможно, для подтверждения их наличия требуется их визуализация посредством сканирующей электронной микроскопии.

Отметим также, что фотолюминесценция в полосе 650 нм во всех исследуемых пробах влаги передней камеры не была обнаружена, что также свидетельствует об отсутствии КТ InP/ZnSe/ZnS 650.

В таблице приведены результаты измерений методом ДРС, а на рисунке 7 представлено количественное распределение частиц по размеру Dh для исследованных образцов. Из таблицы видно, что КТ в водных растворах имеют отрицательный заряд и практически одинаковые величины ξ -потенциала в пределах среднеквадратического отклонения (σ). Значение модуля ξ -потенциала <30 мВ указывает на низкую стабильность исследуемых

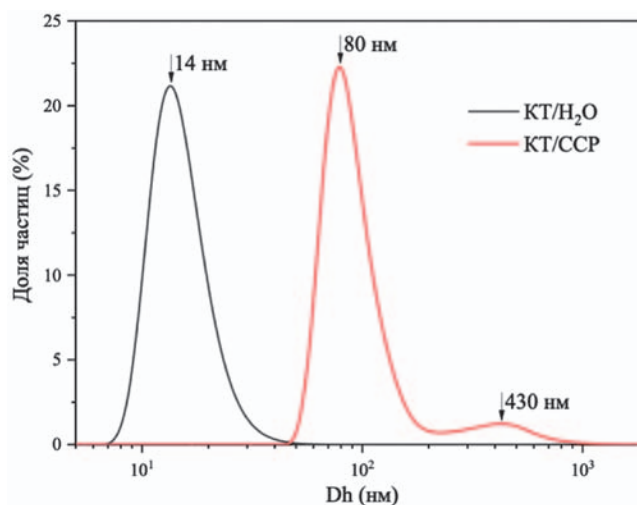


Рис. 7. Распределение КТ по гидродинамическому диаметру в исследуемых растворах

Fig. 7. Distribution of QDs by hydrodynamic diameter in the solutions under study

растворов КТ и возможность агломерации наночастиц. Таким образом, отрицательный знак заряда используемых КТ и эпителия, а также агломерация КТ в растворе уменьшают эффективность проникновения КТ во влагу ПК через плотные межклеточные контакты роговицы.

Из рисунка 7 следует, что кривые характеризуются выраженным пиком с максимумом в области $Dh = 14 \pm 5$ и 80 нм для образцов КТ/ H_2O и КТ/ССР соответственно. Регистрируемое изменение гидродинамического размера наночастиц может быть обусловлено чувствительностью функциональных групп $COOH$ в МПА, расположенных на поверхности исследуемых КТ, к pH растворителей [33]. В нашем случае pH было равно 9,9 и 8,1 для образцов КТ / H_2O и КТ / ССР соответственно (табл.).

Кроме того, для образца КТ / ССР регистрируется дополнительный пик с максимумом при $Dh = 430$ нм (показано стрелкой). Доля субмикронных частиц в растворе составляет 8 % (см. табл.). Данный факт может свидетельствовать об агрегации КТ при их разбавлении в ССР, что подтверждается также уменьшением значения модуля ξ -потенциала (табл.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное экспериментальное исследование способности КТ InP/ZnSe/ZnS 650 при топическом применении проникать в интраокулярную полость заявленными

Таблица. Результаты измерения гидродинамического диаметра Dh и ξ -потенциала исследуемых растворов КТ

Table. Results of the hydrodynamic diameter Dh and ξ -potential of the investigated QDs solutions

Раствор / Solution	Dh, нм / nm	σ_D , нм / nm	Доля / portion, %	ξ -потенциал, мВ / ξ -potential, mV	σ_ξ мВ / mV	pH
КТ / H_2O QDs / H_2O	14	5	100	-26	8	9,9
КТ / ССР QDs / BSS	80 430	27 170	92 8	-25	8	8,1

Примечание: σ_D и σ_ξ — среднеквадратическое отклонение распределения частиц по размеру Dh и значению ξ -потенциала соответственно.

Note: σ_D and σ_ξ — standard deviation of particle distribution by size Dh and ξ -potential value, respectively.

методами детектирования не позволило их обнаружить во влаге передней камеры даже в минимальной концентрации (0,002 %). Это еще не означает, что КТ не смогли преодолеть все слои роговицы и достигнуть интраокулярной полости. Возможно, они достигли передней камеры, но в меньшей концентрации (менее 0,002 %) и для их детектирования требуется продолжение исследования. Кроме того, не исключено, что визуализация квантовых точек окажется доступной при сканирующей электронной микроскопии.

Учитывая трудную преодолимость роговичного эпителия, связанную с межклеточным расстоянием 2 нм и его отрицательным зарядом, в ходе экспериментального исследования принципиальным было выполнение деэпителизации роговицы, а также использование бандажной МКЛ с целью задержки эвакуации раствора КТ. Ранее в исследовании I. De Hoon и соавт. [13] была выявлена *ex vivo* способность достигать эндотелиального слоя роговицы при топическом применении у углеродных КТ. Данное явление авторы обосновали разноточностью роговичного эпителия и углеродных КТ, а также их сверхмалым размером (1–2 нм). Углеродные КТ большего размера (7–8 нм) также проникали в эпителий роговицы, но не достигали ее более глубоких слоев. Проникающая способность КТ во влагу ПК в данной работе не оценивалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая отсутствие данных по проникающей способности представленных КТ во влагу передней камеры в ходе проведенного экспериментального исследования с использованием оптических и люминесцентных методов *in vivo*, в следующих работах планируется оценить уровень роговичного проникновения заявленных КТ при их топическом применении *ex vivo* и *in vivo*. При отрицательных результатах, возможно, потребуется дальнейшая модификация самих КТ.

Преимущество представленной экспериментальной работы в том, что это первое исследование в научной литературе, в котором оценивалось наличие КТ во влаге передней камеры при их топическом применении. Ограничения данной работы были связаны с малой выборкой лабораторных животных, а также недостаточной разрешающей способностью спектрофотометра.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Шиловских О.В. — научное редактирование;
Пономарев В.О. — концепция, дизайн исследования, научное редактирование;
Казайкин В.Н. — написание текста, научное редактирование;
Ткаченко К.А. — написание текста, техническое редактирование;
Коваленко Е.Г. — техническое редактирование, подготовка иллюстраций;
Вохминцев А.С. — научное редактирование;
Вайнштейн И.А. — научное редактирование;
Кузнецова Ю.А. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maiti S, Paul S, Mondol R, Ray S, Sa B. Nanovesicular formulation of brimonidine tartrate for the management of glaucoma: in vitro and in vivo evaluation. AAPS PharmSciTech. 2011 Jun;12(2):755–763. doi: 10.1208/s12249-011-9643-9.
- Reimondez-Troitiño S, Csaba N, Alonso MJ, de la Fuente M. Nanotherapies for the treatment of ocular diseases. Eur J Pharm Biopharm. 2015 Sep;95(Pt B):279–293. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.02.019.
- Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008 Oct;8(5):477–483. doi: 10.1097/ACI.0b013e32830e6b04.
- Agrahari V, Mandal A, Agrahari V, Trinh HM, Joseph M, Ray A, Hadji H, Mitra R, Pal D, Mitra AK. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. Drug Deliv Transl Res. 2016 Dec;6(6):735–754. doi: 10.1007/s13346-016-0339-2.
- Wels M, Roels D, Raemdonck K, De Smedt SC, Sauvage F. Challenges and strategies for the delivery of biologics to the cornea. J Control Release. 2021 May 10;333:560–578. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.04.008.
- Mark R, Prausnitz, Jeremy S. Noonan. Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: A literature analysis for drug delivery to the eye. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1988;77(12):1479–1488. doi:10.1021/j19802594.
- Weng J, Song X, Li L, Qian H, Chen K, Xu X, Cao C, Ren J. Highly luminescent CdTe quantum dots prepared in aqueous phase as an alternative fluorescent probe for cell imaging. Talanta. 2006 Sep 15;70(2):397–402. doi: 10.1016/j.talanta.2006.02.064.
- Zhao P, He K, Han Y, Zhang Z, Li M, Wang H, Huang Y, Nie Z, Yao S. Near-infrared dual-emission quantum dots-gold nanoclusters nanohybrid via co-template synthesis for ratiometric fluorescent detection and bioimaging of ascorbic acid in vitro and in vivo. Anal Chem. 2015 Oct 6;87(19):9998–10005. doi: 10.1021/acs.analchem.5b02614.
- Li H, Li K, Dai Y, Xu X, Cao X, Zeng Q, He H, Pang L, Liang J, Chen X, Zhan Y. In vivo near infrared fluorescence imaging and dynamic quantification of pancreatic metastatic tumors using folic acid conjugated biodegradable mesoporous silica nanoparticles. Nanomedicine. 2018 Aug;14(6):1867–1877. doi: 10.1016/j.nano.2018.04.018.
- Khanal S, Millar TJ. Nanoscale phase dynamics of the normal tear film. Nanomedicine. 2010 Dec;6(6):707–713. doi: 10.1016/j.nano.2010.06.002.
- Keller KE, Bradley JM, Vranka JA, Acott TS. Segmental versican expression in the trabecular meshwork and involvement in outflow facility. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Jul 7;52(8):5049–5057. doi: 10.1167/iovs.10-6948.
- Ho JH, Ma WH, Tseng TC, Chen YF, Chen MH, Lee OK. Isolation and characterization of multi-potent stem cells from human orbital fat tissues. Tissue Eng Part A. 2011 Jan;17(1–2):255–266. doi: 10.1089/ten.TEA.2010.0106.
- De Hoon I, Barras A, Swebecki T, Vanmeerhaeghe B, Bogaert B, Muntean C, Abderrahmani A, Boukherroub R, De Smedt S, Sauvage F, Szunerits S. Influence of the Size and Charge of Carbon Quantum Dots on Their Corneal Penetration and Permeation Enhancing Properties. ACS Appl Mater Interfaces. 2023;15(3):3760–3771. doi: 10.1021/acsami.2c18598.
- Jian HJ, Wu RS, Lin TY, Li YJ, Lin HJ, Harroun SG, Lai JY, Huang CC. Super-Cationic Carbon Quantum Dots Synthesized from Spermidine as an Eye Drop Formulation for Topical Treatment of Bacterial Keratitis. ACS Nano. 2017;11(7):6703–6716. doi: 10.1021/acsnano.7b01023.
- Шиловских О.В., Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Ткаченко К.А. Бактериальный кератит. Часть 2. Актуальные аспекты лечения. Офтальмология. 2023;20(1):24–32.
- Shilovskikh OV, Ponomarev VO, Kazaykin VN, Tkachenko KA. Bacterial Keratitis. Part 2. Topical Aspects of Treatment. Ophthalmology in Russia. 2023;20(1):24–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-1-24-32>.
- 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 650 и биоconjugатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование. Часть 2 (1-й этап). Офтальмология. 2021;18(4):876–884.
- Ponomarev VO, Kazaykin VN, Lizunov AV, Vokhmintsev AS, Vainshtein IA, Dezhurov SV, Marysheva VV. Evaluation of the Ophthalmotoxic Effect of Quantum Dots InP/ZnSe/ZnS 650 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 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2021-4-876-884.
- Zhang J, Wang J, Yan T, Peng Y, Xu D, Deng D. InP/ZnSe/ZnS quantum dots with strong dual emissions: visible excitonic emission and near-infrared surface defect emission and their application in *in vitro* and *in vivo* bioimaging. J. Mater. Chem. B. 2017;5(41):8152–8160. doi: 10.1039/c7tb02324c.
- Cabrera-Aguas M, Khoo P, Watson SL. Infectious keratitis: A review. Clin Exp Ophthalmol. 2022 Jul;50(5):543–562. doi: 10.1111/ceo.14113.
- Ting DS, Shan Ho C, Deshmukh R, et al. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. Nature (Eye). 2021;35:1084–1101. doi: 10.1038/s41433-020-01339-3.
- Сипливый В.А., Дронов А.И., Конь Е.В., Евтушенко Д.В. Антибиотики и антибактериальная терапия в хирургии. Киев: Ферзь-ТА; 2006. С. 94–99.
- Sipliviy VA, Dronov AI, Kon EV, Evtushenko DV. Antibiotics and antibacterial therapy in surgery. Kiev: Ferz-TA; 2006. P. 94–99 (In Russ.).
- Aramá V. Topical antibiotic therapy in eye infections — myths and certainties in the era of bacterial resistance to antibiotics. Rom J Ophthalmol. 2020 Jul-Sep;64(3):245–260.
- Сафонова Т.Н., Новиков И.А., Боев В.И., Гладкова О.В. Модификация лечебной силикон-гидрогелевой мягкой контактной линзы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016;16(3):117–120.
- Safonova TN, Novikov IA, Boev VI, Gladkova OV. Modification of therapeutic silicone-hydrogel soft contact lenses. RMJ Clinical Ophthalmology. 2016;16(3):117–120 (In Russ.).

23. Воронцова Т.Н., Попов В.Ю., Тугеева Э.Э., Шапорова В.Я. Минимальная подавляющая концентрация антибактериальных препаратов — показатель эффективности антибиотикотерапии. Современные технологии в офтальмологии. 2014;4:26.
Vorontsova TN, Popov VYu, Tugeeva EE, Shapороva VYa. Minimum suppressive concentration of antibacterial drugs — an indicator of antibiotic therapy efficiency. Modern technologies in ophthalmology. 2014;4:26 (In Russ.).
24. Healy DP, Holland EJ, Nordlund ML, Dunn S, Chow C, Lindstrom RL, Hardten D, Davis E. Concentrations of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration. Cornea. 2004 Apr;23(3):255–263. doi: 10.1097/00003226-200404000-00007.
25. Бойко Э.В., Фокина Д.В., Рейтузов В.А. Алекперов С.И. Сравнение различных методов доставки левофлоксацина в переднюю камеру глаза. Офтальмологические ведомости. 2013;6(2):25–29.
Boiko EV, Fokina DV, Reitzov VA, Alekperov SI. The comparison of different drug delivery methods of levofloxacin in the anterior chamber. Ophthalmologi Reports. 2013;6(2):25–29 (In Russ.).
26. Гайсина Г.Я., Азнабаев М.Т., Азаматова Г.А., Мударисова Р.Х., Бадькова Л.А., Сабиров О.К. Изучение концентрации моксифлоксацина во влаге передней камеры. Медицинский вестник Башкиростана. 2016;11(1):116–118.
Gaisina GYa, Aznabaev MT, Azamatova GA, Mudarisova RH, Badykova LA, Sabirov OK. The study of moxifloxacin concentration in the aqueous humor of eye anterior chamber with different methods of its delivery. Bashkortostan medical journal. 2016;11(1):116–118 (In Russ.).
27. Cagini C, Piccinelli F, Lupidi P, Messina M, Cerquaglia A, Manes S, Fiore T, Pellegrino RM. Ocular penetration of topical antibiotics: study on the penetration of chloramphenicol, tobramycin and netilmicin into the anterior chamber after topical administration. Clin Exp Ophthalmol. 2013 Sep-Oct;41(7):644–647. doi: 10.1111/ceo.12087.
28. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С., Бржецкий В.В., Бровкина А.Ф., Дущин Н.В., Егоров А.Е., Егорова Г.Б., Ермакова Н.А., Кочергин С.А., Мошето-ва Л.К., Нероев В.В., Нестеров А.П., Полуни Г.С., Рыбакова Е.Г., Скатков С.А., Ставицкая Т.В., Танковский В.Э., Устинова Е.И. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2004. 33 с.
Egorov EA, Alekseev VN, Astahov YuS, Brzhevskiy VV, Brovkin A AF, Dushin NV, Egorov AE, Egorov GB, Ermakova NA, Kochergin SA, Moshetova LK, Neroev VV, Nesterov AP, Polunin GS, Rybakova EG, Skatkov SA, Stavickaya TV, Tankovskiy VYe, Ustinova EI. Rationale for drug therapy in ophthalmology. A guidebook for medical practitioners. Moscow: Litterra Publ., 2004. 33 p. (In Russ.).
29. Шульгина Н.А., Догадова Л.П., Мельников В.Я., Негода В.И. Аминогликозиды и их рациональное использование при воспалительных заболеваниях глазного яблока. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2012;1:36–38.
Shulgina NA, Dogadova LP, Melnikov VYa, Negoda VI. Aminoglycosides and their rational usage in inflammatory eye globe diseases. Literary review. RMJ Clinical Ophthalmology. 2012;1:36–38 (In Russ.).
30. Blondeau JM. New concepts in antimicrobial susceptibility testing: the mutant prevention concentration and mutant selection window approach. Vet Dermatol. 2009 Oct;20(5–6):383–396. doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00856.
31. Savchenko SS, Weinstein IA. Inhomogeneous Broadening of the Exciton Band in Optical Absorption Spectra of InP/ZnS Nanocrystals. Nanomaterials (Basel). 2019 May 9;9(5):716. doi: 10.3390/nano9050716.
32. Gaponenko SV. Optical Properties of Semiconductor Nanocrystals. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1998: 245. doi: 10.1017/CBO9780511524141.
33. Wu W, Aiello M, Zhou T, Berliner A, Banerjee P, Zhou S. In-situ immobilization of quantum dots in polysaccharide-based nanogels for integration of optical pH-sensing, tumor cell imaging, and drug delivery. Biomaterials. 2010 Apr;31(11):3023–3031. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.011.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
Шиловских Олег Владимирович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, главный внештатный офтальмолог Свердловской области, генеральный директор
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
Пономарев Вячеслав Олегович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, заместитель генерального директора по научно-клинической работе
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, врач-офтальмохирург, ведущий научный сотрудник
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
Ткаченко Константин Андреевич
врач-офтальмолог
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8593-9364>

АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
Коваленко Екатерина Геннадьевна
врач-офтальмолог
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7475-4276>

ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Вохминцев Александр Сергеевич
кандидат физико-математических наук, доцент
ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2529-3770>

ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Вайнштейн Илья Александрович
Доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник
ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5573-7128>

АО «Институт химии твердого тела Уральского отделения Российской академии наук»
Кузнецова Юлия Викторовна
кандидат химических наук, старший научный сотрудник
ул. Первомайская, 91, Екатеринбург, 620990, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1253-8727>

ABOUT THE AUTHORS

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Shilovskikh Oleg V.
PhD, ophthalmic surgeon, chief freelance ophthalmologist of the Sverdlovsk region, general director
Akademichan Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Ponomarev Vyacheslav O.
PhD, ophthalmic surgeon, deputy general director for scientific and clinical work
Akademichan Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2353-9610>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Kazaykin Viktor N.
MD, ophthalmic surgeon, leading researcher
Akademichan Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9569-5906>

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Tkachenko Konstantin A.
ophthalmologist
Akademichan Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8593-9364>

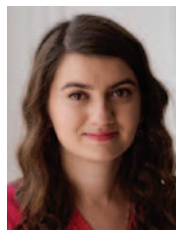
Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Kovalenko Ekaterina G.
ophthalmologist
Akademichan Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7475-4276>

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
Vokhmintsev Alexander S.
PhD in Physics and Mathematics, Associate Professor
Mira str., 19, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2529-3770>

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
Weinstein Ilya A.
Dr. in Physics and Mathematics, Professor, chief researcher
Mira str., 19, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1253-7128>

Russian Federation Institute of Solid State Chemistry, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
Kuznetsova Yulia V.
PhD in Chemistry, senior researcher
Pervomayskaya str., 91, Ekaterinburg, 620990, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1253-8727>

Первые результаты полной загрузочной дозы бролуцизумаба при лечении ДМО



Р.Н. Амиркулиева



Е.Н. Хомякова



И.А. Лоскутов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):753–760

Цель исследования: проанализировать эффективность и безопасность применения препарата бролуцизумаб у российской популяции пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО). **Пациенты и методы.** В исследование был включен 41 пациент (29 женщин и 12 мужчин) сопоставимого возраста с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от ранее проведенного лечения ДМО. В 1-ю группу были включены 24 пациента (24 глаз), ранее не получавших лечения: 9 мужчин и 15 женщин, средний возраст пациентов $62,9 \pm 9,3$ года, средняя максимально скорректированная острота зрения $0,40 \pm 0,23$, ЦТС 332 ± 87 мкм, МО $9,65 \pm 1,2$ мм³. Во 2-ю группу были включены 17 пациентов (17 глаз), ранее получавших другие антиангиогенные препараты, но сохраняющие активность заболевания на фоне проведенного лечения (1 мужчина и 16 женщин), средний возраст пациентов $60,6 \pm 8,3$ года, средняя максимально скорректированная острота зрения $0,40 \pm 0,27$, ЦТС $351,6 \pm 149,0$ мкм, МО $9,3 \pm 1,8$ мм³. Всем пациентам было выполнено не менее 5 интравитреальных инъекций препарата бролуцизумаб (всего 205 инъекций) с интервалом 6 недель. Контрольный осмотр проводили через 6 недель после последней инъекции и через один месяц после пятой инъекции. Оценивали максимально скорректированную остроту зрения, внутриглазное давление, центральную толщину сетчатки (ЦТС), макулярный объем (МО) по данным оптической когерентной томографии. **Результаты исследования.** В 1-й группе было выявлено статистически значимое увеличение максимально скорректированной остроты зрения с $0,40 \pm 0,23$ до $0,575 \pm 0,27$ ($p = 0,05$), показатели ЦТС и МО статистически значимо уменьшились. Во 2-й группе было обнаружено только снижение ЦТС, в то время как показатели МКОЗ и МО не продемонстрировали статистически значимых изменений. **Заключение.** При лечении препаратом бролуцизумаб пациенты с ДМО, ранее не получавшие лечение другими препаратами, показали улучшение анатомо-функциональных показателей, у пациентов, сохраняющих активность заболевания на фоне проведенного лечения, отмечалось незначительное снижение активности заболевания.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, антиангиогенная терапия, бролуцизумаб, неоваскуляризация, оптическая когерентная томография

Для цитирования: Амиркулиева Р.Н., Хомякова Е.Н., Лоскутов И.А. Первые результаты полной загрузочной дозы бролуцизумаба при лечении ДМО. *Офтальмология*. 2023;20(4):753–760. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-753-760>

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

Конфликт интересов отсутствует



The First Results of a Full Loading Dose of Brolucizumab in the Treatment of DME

R.N. Amirkulieva, E.N. Khomyakova, I.A. Loskutov

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):753–760

The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of brolucizumab in the Russian population of patients with diabetic macular edema. **Patients and methods:** 41 patients (29 women and 12 men) with diabetic retinopathy and diabetic macular edema of comparable age were included in the study. The patients were divided into 2 groups depending on the previous DME treatment. The first group included 24 patients (24 eyes) who had not previously received treatment: 9 men and 15 women, the average age of patients was 62.9 ± 9.3 years, the average best-corrected visual acuity was 0.40 ± 0.23 , CTS 332 ± 87 microns, MV 9.65 ± 1.2 mm³. There were 17 patients (17 eyes) in the second group, they had previously received other antiangiogenic drugs, but retained the activity of the disease against the background of the treatment (1 man and 16 women), the average age of patients was 60.6 ± 8.3 years, the average best-corrected visual acuity was 0.40 ± 0.27 , CTS 351.6 ± 149.0 microns, MV 9.3 ± 1.8 mm³. All patients received at least 5 intravitreal injections of brolucizumab (205 injections in total) at intervals of 6 weeks. The control examination was carried out 6 weeks after the last injection and a month after the fifth injection. The best-corrected visual acuity, intraocular pressure, central retinal thickness (CTS), macular volume (MV) were evaluated according to optical coherence tomography. **Results.** In the first group, a statistically significant increase in the best-corrected visual acuity was revealed from 0.40 ± 0.23 to 0.575 ± 0.27 ($p = 0.05$), the indicators of CTS and MV statistically significantly decreased. In the second group, only a decrease in CTS was detected, while the indicators of BCVA and MV did not show statistically significant changes. **Conclusion.** Patients with DME, who were treated with brolucizumab and who had not previously received treatment with other drugs, showed an improvement in anatomical and functional parameters, patients, who retained the activity of the disease against the background of the treatment, showed a slight decrease in the activity of the disease.

Keywords: diabetic retinopathy, diabetic macular edema, antiangiogenic therapy, brolucizumab, neovascularization, optical coherence tomography

For citation: Amirkulieva R.N., Khomyakova E.N., Loskutov I.A. The First Results of a Full Loading Dose of Brolucizumab in the Treatment of DME. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):753–760. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-753-760>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет — системное хроническое заболевание, характеризующееся повышением уровня глюкозы в крови из-за относительной или абсолютной недостаточности инсулина [1].

Диабетическая ретинопатия и диабетический макулярный отек — наиболее значимые осложнения, влияющие на орган зрения у пациентов с сахарным диабетом. Эти осложнения ведут к потере зрения и инвалидизации трудоспособного населения во всем мире [2]. В современных условиях благодаря подробному изучению патогенеза ДМО терапией первой линии диабетической ретинопатии с диабетическим макулярным отеком являются антиангиогенные препараты [3]. В настоящее время существует множество таких препаратов, однако, несмотря на успехи в лечении, остается достаточное количество нерешенных проблем, не позволяющих пациентам с сахарным диабетом получать полноценный курс лечения. Своевременное лечение диабетического макулярного отека помогает восстановить зрительные функции пациентов, однако это требует активного участия самого пациента в лечении. Выбор препарата для лечения пациента с сахарным диабетом строго индивидуален, и на этот выбор оказывает влияние множество факторов. В первую очередь следует учитывать

соматическое состояние пациентов, так как сахарный диабет — тяжелое заболевание, которое сопровождается сопутствующей патологией почек, сосудов и других органов. Некоторым пациентам с сахарным диабетом в связи с общим состоянием тяжело регулярно посещать офтальмолога, кроме того, в связи с обострением сопутствующих заболеваний пациенты не всегда могут приезжать в определенные сроки на проведение интравитреальных инъекций. При этом пациентам с сахарным диабетом необходим регулярный профилактический осмотр врача-офтальмолога. В офтальмологии все еще ведутся поиски методов универсального лечения, которые позволили бы уменьшить количество инъекций анти-VEGF препарата, увеличить сроки между их проведением, уменьшить частоту визитов пациента в лечебное учреждение. Очевидно, что в данных условиях необходимо внедрить безопасный препарат с пролонгированным действием. Один из таких препаратов — бролуцизумаб, который является одноцепочечным варибельным фрагментом (scFv) гуманизированного антитела, предназначенным для ингибирования VEGF-A и разработанного для офтальмологического применения. Препарат введен в клиническую практику с ноября 2019 года.

У бролуцизумаба относительно небольшой размер молекулы (молекулярный вес 26 кДа) по сравнению с другими анти-VEGF агентами [4]. Низкая молекулярная

Р.Н. Амиркулиева, Е.Н. Хомякова, И.А. Лоскутов

Контактная информация: Амиркулиева Регина Нурединовна, regina-amirkulieva@yandex.ru

Первые результаты полной загрузочной дозы бролуцизумаба при лечении ДМО

масса бролуцизумаба обеспечивает то, что его доза до 6 мг может быть инъектирована в виде однократной интравитреальной инъекции объемом 0,05 мл. При лечении диабетического макулярного отека бролуцизумаб вводят с частотой 1 раз в 6 недель. В феврале 2022 г. для препарата бролуцизумаб было зарегистрировано показание — лечение нарушения зрения, связанного с ДМО, на основании регистрационных исследований KESTREL и KITE [5]. В феврале 2023 года были опубликованы Клинические рекомендации: «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический», в которых препарат бролуцизумаб вошел в перечень препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком.

Цель исследования: проанализировать эффективность и безопасность применения препарата бролуцизумаб у российской популяции пациентов с клинически значимым диабетическим макулярным отеком.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование было выполнено на базе кафедры офтальмологии и оптометрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. В исследование был включен 41 пациент с разными стадиями диабетической ретинопатии с диабетическим макулярным отеком. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от ранее проведенного лечения ДМО. В 1 группу были включены 24 пациента (24 глаз), ранее не получавших лечения: 9 мужчин и 15 женщин, средний возраст $62,9 \pm 9,3$ года, средняя максимально скорректированная острота зрения $0,40 \pm 0,23$, ЦТС 332 ± 87 мкм, МО $9,65 \pm 1,20$ мм³. Во 2-ю группу были включены 17 пациентов (17 глаз), ранее получавших другие антиангиогенные препараты, но сохраняющие активность заболевания на фоне проведенного лечения (1 мужчина и 16 женщин), средний возраст пациентов $60,6 \pm 8,3$ года, средняя максимально скорректированная острота зрения $0,40 \pm 0,27$, ЦТС $351,6 \pm 149,0$ мкм, МО $9,3 \pm 1,8$ мм³.

У пациентов первой группы длительность СД составляла $15,5 \pm 6,7$ года, на инсулинотерапии находятся 5 пациентов, принимают лекарственную терапию 11 пациентов и 6 получают лекарственную терапию в комбинации с инсулинотерапией. В первой группе у 18 пациентов имеется контролируемая артериальная гипертензия, все они принимают гипотензивные препараты, у 6 данный диагноз не установлен.

Во второй группе длительность СД составляет $14,67 \pm 8,00$ года, на инсулинотерапии находятся 6 пациентов, 8 принимают лекарственную терапию, 3 — таблетки и инсулинотерапию. У 14 пациентов второй группы установлен диагноз артериальной гипертензии, все они принимают гипотензивные препараты, АД контролируется, у 3 пациентов данный диагноз отсутствует.

Гликированный гемоглобин измеряли у пациентов обеих групп до начала проведения лечения и после выполнения загрузочной дозы препарата. В первой группе

до начала лечения средний уровень HbA1c составлял $8,00 \pm 0,63$ %, после проведения 5 ИВВ — $7,30 \pm 0,30$ %, во второй группе до начала терапии HbA1c — $8,62 \pm 0,8$ %, после проведения инъекций — HbA1c $7,83 \pm 0,40$ %.

В первой группе у 17 пациентов (70 %) установлена пролиферативная стадия диабетической ретинопатии, у 2 (8 %) — препролиферативная стадия ДР, у 5 (21 %) — непролиферативная стадия ДР. Во второй группе у 9 пациентов (53 %) была пролиферативная стадия ДР, у 6 (35 %) — препролиферативная стадия ДР, у 2 (12 %) — непролиферативная стадия ДР (стадии ДР установлены согласно классификации Е. Kohner и М. Porta, 1991 г.).

Длительность диабетического отека с момента установления данного диагноза у пациентов первой группы составляла в среднем $14,0 \pm 5,6$ месяца, а у пациентов второй группы — 33 ± 17 месяцев.

В первой группе у 5 пациентов диагностирован диффузный макулярный отек, у 14 — диффузно-кистозный макулярный отек, у 4 — кистозный макулярный отек, у 1 — диффузно-кистозный отек с отслойкой нейрорепарации. Во второй группе у 6 пациентов отмечен диффузный макулярный отек, у 8 — диффузно-кистозный макулярный отек, у 3 — кистозный макулярный отек.

Пациенты из второй группы ранее получали другие антиангиогенные препараты: 1 пациенту за год до начала нашего исследования было проведено лечение препаратом Ранибизумаб; 9 пациентов проходили лечение препаратом Афлиберцепт (из них 6 пациентам последняя инъекция была сделана 1 год назад, 3 пациентам лечение было проведено 3 года назад); 7 пациентов, помимо загрузочной дозы Афлиберцепта, получали инъекцию препарата Озурдекс (5 из этих пациентов лечение Озурдексом было проведено 1 год назад, а 2 пациента получили последнюю инъекцию 2 года назад).

Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 80 лет; пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, с диабетической ретинопатией и макулярным отеком, подтвержденным с помощью ОКТ; наличие подписанного информированного согласия на хирургическое лечение диабетической ретинопатии с макулярным отеком посредством интравитреального введения антиангиогенного препарата; выполнение не менее 5 интравитреальных инъекций препарата бролуцизумаб. Критериями исключения были: помутнение оптических сред глаза; активное внутриглазное воспаление; наличие иной сопутствующей ретиальной патологии (включая возрастную макулярную дегенерацию, окклюзию ретинальных вен); повышенное внутриглазное воспаление в анамнезе, наличие окклюзий и тромбозов в анамнезе.

На момент включения в исследование пациентам был проведен полный комплекс необходимого офтальмологического исследования, включающий визометрию с максимальной коррекцией по таблицам Головина — Сивцева, биомикроофтальмоскопию, тонометрию с помощью пневмотонометра (Торсон СТ-800), оптическую когерентную томографию сетчатки (DRI OCT Triton

Таблица. Показатели пациентов двух групп до и после проведения загрузочной дозы

Table. Parameters of patients of two groups before and after the loading dose

Показатели / Parameters	1-я группа / 1 group		2-я группа / 2 group	
	До проведения ИВВ/ Before IVI	После проведения 5 ИВВ/ After 5 IVI	До проведения ИВВ/Before IVI	После проведения 5 ИВВ / After 5 IVI
МКОЗ / BCVA	0,40 ± 0,23	0,575 ± 0,27	0,40 ± 0,27	0,46 ± 0,30
ЦТС, мкм / CRT μm	332,0 ± 87,0	213,0 ± 60,0	351,6 ± 149,0	207,3 ± 63,0
МО, мм ³ / MV mm ³	9,65 ± 1,20	8,00 ± 0,90	9,30 ± 1,80	8,10 ± 0,86

РЗН), а в дальнейшем все пациенты проходили данные исследования перед проведением следующей инъекции. С помощью оптической когерентной томографии были получены показатели центральной толщины сетчатки (ЦТС) и макулярного объема (МО).

Всем пациентам из обеих групп (всего 41 пациент) были выполнены интравитреальные инъекции препарата бролуцизумаб в объеме 0,05 мл (0,5 мг), каждый пациент получил по 5 инъекций с интервалом в 6 недель, то есть загрузочную дозу препарата. Таким образом, всего было выполнено 205 инъекций в стерильных условиях операционной по стандартной методике.

Для представления результатов и статистической обработки данных использовался табличный процессор Microsoft Excel для Mac. Данные представлены

как среднее ± стандартное отклонение. Статистическая значимость оценивали с использованием *T*-критерия Уилкоксона. При проверке статистических гипотез пороговый уровень значимости (*p*) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За время проведения нашего исследования у пациентов не было зафиксировано осложнений после проведения интравитреальных инъекций или нежелательных реакций.

У пациентов первой группы после проведения 5 интравитреальных инъекций МКОЗ составила 0,575 ± 0,270, было обнаружено статически значимое увеличение остроты зрения (*p* = 0,05), а также статически значимое снижение ЦТС с 332 ± 87 до 213 ± 60 мкм (*p* = 0,05) и МО с 9,65 ± 1,20 до 8,0 ± 0,9 мм³ (*p* = 0,05).

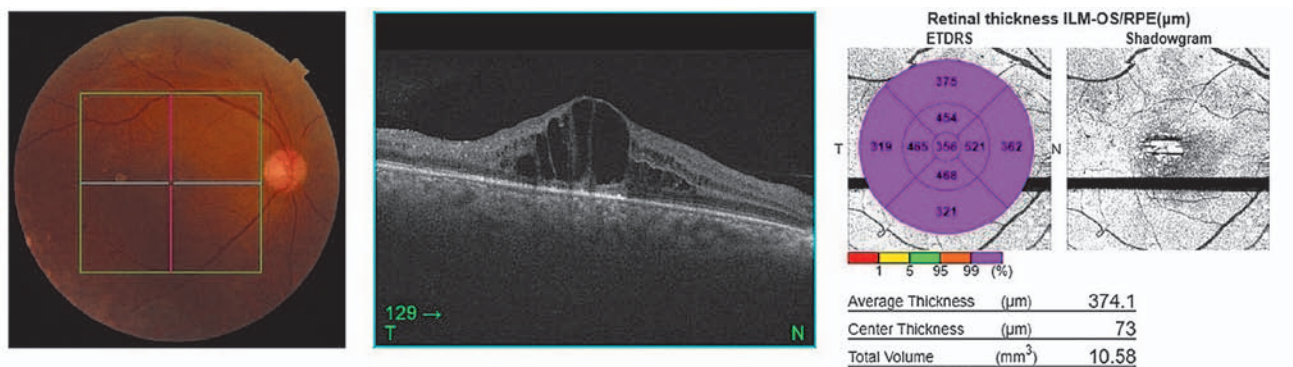


Рис. 1. ОКТ-исследование у пациента из первой группы перед проведением первой интравитреальной инъекции бролуцизумаба

Fig. 1. OCT study of patient from the first group before the first intravitreal injection of brodalumab.

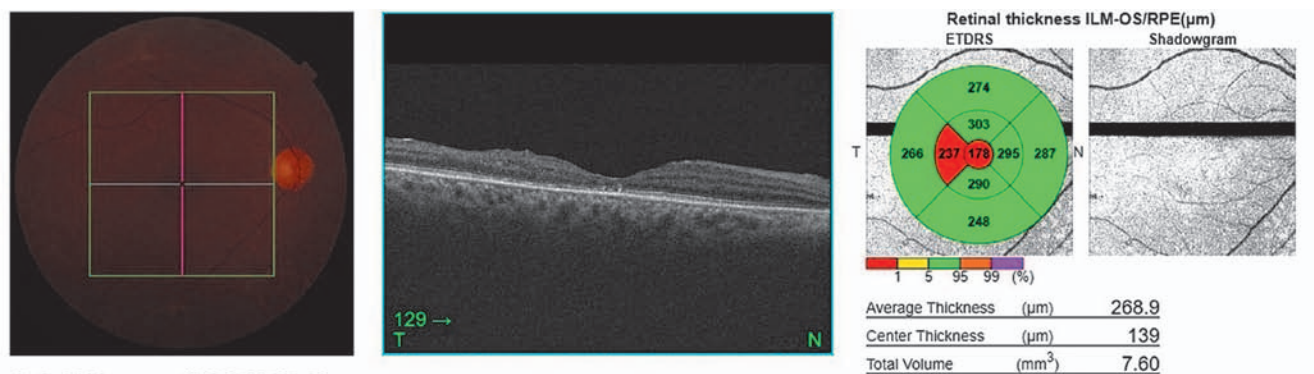


Рис. 2. ОКТ-исследование у пациента из первой группы на контрольном осмотре через один месяц после проведения пятой интравитреальной инъекции препарата бролуцизумаб

Fig. 2. OCT study in a patient from the first group at a follow-up examination one month after the fifth intravitreal injection of the drug brodalumab

У пациентов второй группы не было отмечено статистически значимых изменений показателей МКОЗ и МО, которые составили после проведения 5 интравитреальных инъекций $0,46 \pm 0,30$ и $8,10 \pm 0,86$ соответственно, однако было обнаружено статистически значимое снижение показателя ЦТС с $351,6 \pm 149,0$ до $207,3 \pm 63,0$ мкм ($p = 0,05$).

После проведения пяти интравитреальных инъекций препарата бролуцизумаб в первой группе у 17 пациентов сохранялась пролиферативная стадия ДР, у 2 с препролиферативной стадией возник регресс стадии ДР, у 5 с непролиферативной ДР не было прогрессии. В данной группе после проведения исследования диагнозом была у 17 пациентов (70 %) — пролиферативная ДР, у 7 (30 %) — непролиферативная ДР. В первой группе пациентов у 10 из них наблюдались офтальмоскопические изменения: у 3 пациентов уменьшилась площадь неоваскуляризации с 1 ДДЗН до 1/6 ДДЗН, у 3 — уменьшение количества твердых экссудатов, у 2 уменьшилось количество кровоизлияний по ходу сосудистых аркад, у 2 твердые экссудаты практически полностью исчезли, а также отмечалось уменьшение кровоизлияний по ходу сосудистых аркад; у 14 на глазном дне не было обнаружено изменений. Во второй группе после проведения исследования у 9 пациентов сохранялась пролиферативная ДР, у 3 не было прогрессии и сохранилась препролиферативная ДР, у 3 возник регресс стадии ДР с препролиферативной в непролиферативную, у 2 не было прогрессии стадии ДР, сохранилась стадия — непролиферативная ДР, следовательно в этой группе у 9 пациентов была пролиферативная стадия ДР (53 %), у 3 (18 %) — препролиферативная ДР, у 5 (29 %) — непролиферативная стадия ДР.

При этом у 7 пациентов второй группы не было изменений офтальмоскопической картины глазного дна, у 5 — обнаружено уменьшение количества твердых экссудатов, у 4 — уменьшение количества твердых экссудатов и уменьшение количества кровоизлияний по ходу сосудистых

аркад, у 1 — уменьшение количества кровоизлияний по ходу сосудистых аркад.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы провели анализ собственного опыта применения препарата бролуцизумаб для лечения ДМО у российской популяции пациентов, ранее не получавших антиангиогенную терапию, и у пациентов,

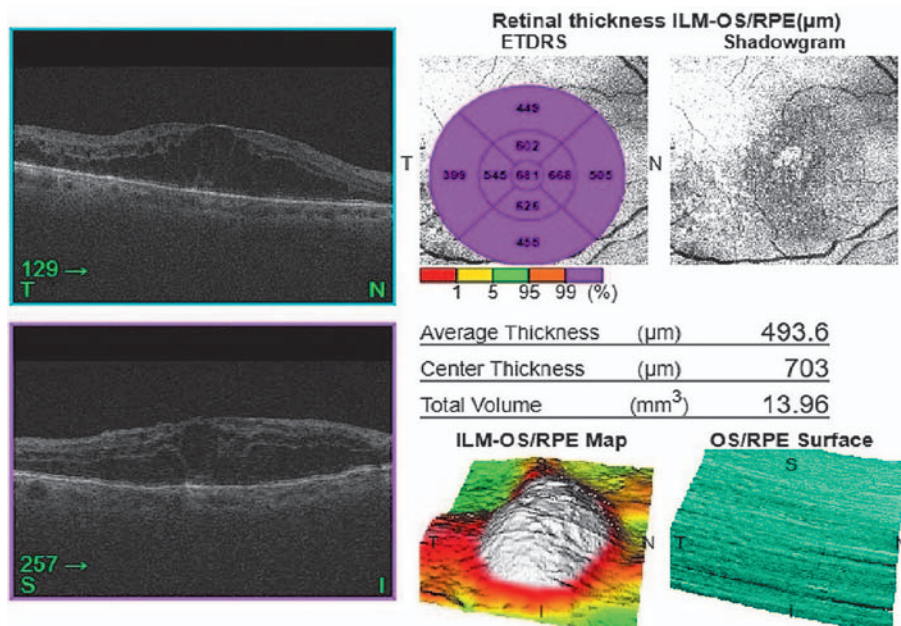


Рис. 3. ОНТ-снимок у пациента из второй группы перед проведением первой интравитреальной инъекции бролуцизумаба

Fig. 3. OCT image of a patient from the second group before the first intravitreal injection of brolucizumab

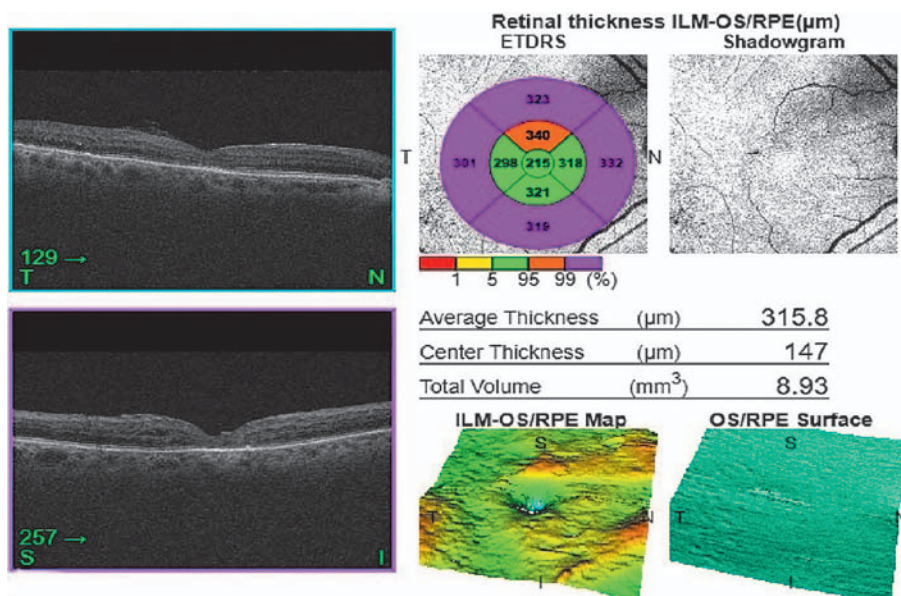


Рис. 4. ОНТ-снимок у того же пациента из второй группы перед проведением 5 интравитреальной инъекции препарата бролуцизумаб

Fig. 4. An OCT scan of the same patient from the second group before the 5th intravitreal injection of the drug brolucizumab

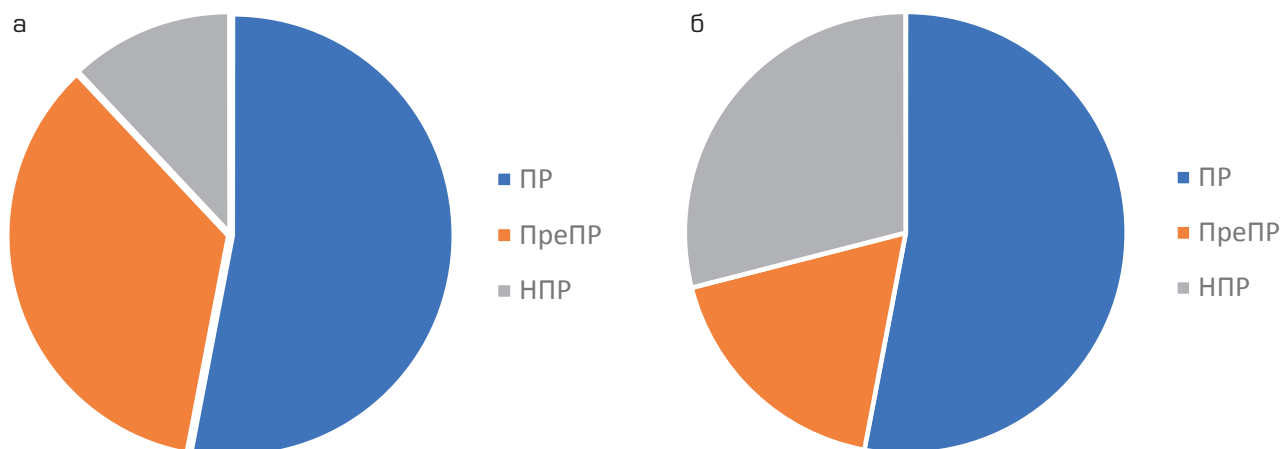


Рис. 5. Диаграмма количества пациентов (%) второй группы с разными стадиями ДР до проведения ИВВ (а) и после проведения исследования (б)

Fig. 5. Diagram of the number of patients (%) of the second group with different stages of DR before IVI (а) and after the study (б)

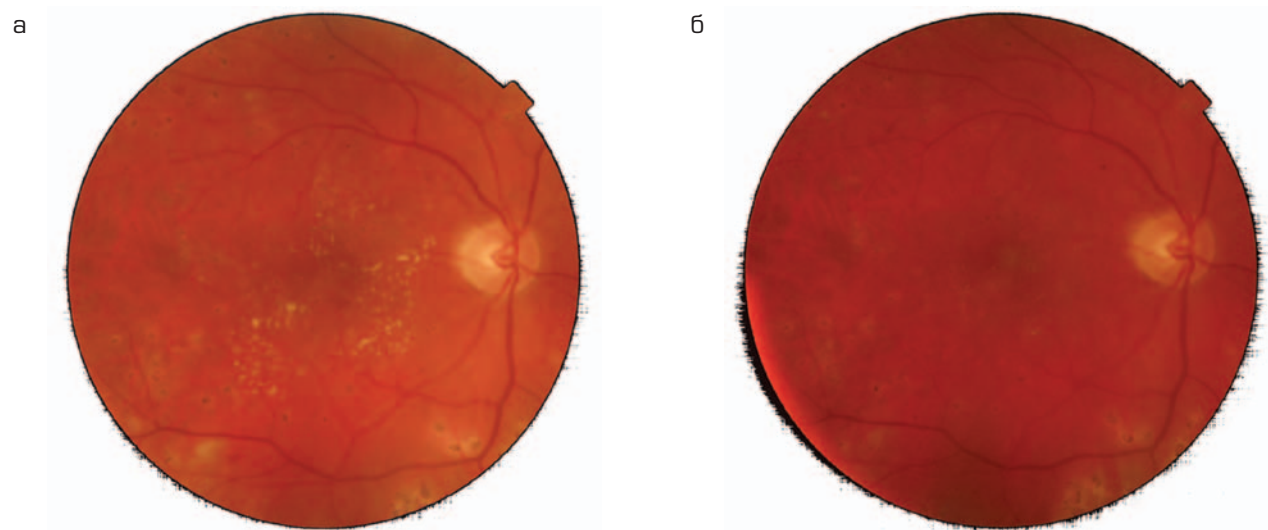


Рис. 6. Фотографии глазного дна пациента из первой группы до проведения пяти интравитреальных инъекций препарата бролуцизумаб (а) и после проведения инъекций — наблюдается исчезновение твердых экссудатов (б)

Fig. 6. Photos of the fundus of the patient from the first group before the five intravitreal injections with brolucizumab (а) and after the injections, the disappearance of solid exudates is observed (б)

имеющих активность заболевания на фоне проведенной ранее терапии. Пациентам было выполнено 5 интравитреальных инъекций, то есть использована полная загрузочная доза препарата. В результате было выявлено, что у пациентов первой группы показатель МКОЗ увеличился на 43,75 % от исходного, показатели ЦТС и МО уменьшились на 36 и 17 % соответственно, что отражает анатомическое и функциональное улучшение. Во второй группе показатели МКОЗ и МО не изменились, было обнаружено лишь статистически значимое снижение ЦТС. Можно предположить, что изначальное применение препарата бролуцизумаб с полным подавлением активности заболевания более эффективно, чем перевод пациента на препарат после обнаружения резистентности к другой антиангиогенной терапии. Стоит также обратить

внимание на то, что все показатели (МКОЗ, ЦТС и МО) нужно оценивать в совокупности, так как анализ каждого показателя по отдельности не дает окончательного представления об эффективности проведенного лечения и не предоставляет возможность выбора дальнейшей тактики ведения пациента с ДМО. Многочисленные исследования эффективности анти-VEGF препаратов показали, что снижение МКОЗ является поздним признаком активности заболевания, поэтому при проведении терапии в настоящее время ориентируются на структурные изменения ОКТ [6].

В нашем исследовании ни у одного из пациентов не возникло серьезных осложнений или нежелательных реакций (например, таких, как внутриглазное воспаление, окклюзия сосудов сетчатки), однако



Рис. 7. Фотографии глазного дна пациента из второй группы до проведения 5 интравитреальных инъекций препарата бролуцизумаб (а) и после проведения инъекций, наблюдается уменьшение количества твердых экссудатов (б)

Fig. 7. Fundus photos of the patient from the second group before 5 intravitreal injections of brodalumab (a) and after the injections (b), there is a decrease in the amount of solid exudates

у 1,2 % пациентов было отмечено субконъюнктивальное кровоизлияние, у 2 % — повышение ВГД в среднем на $3,0 \pm 1,6$ мм рт. ст., купированное гипотензивными каплями, при этом к концу проведения исследования у всех пациентов ВГД было в пределах нормы. По данным проведенных ранее исследований, касающихся препарата бролуцизумаб, наиболее частой нежелательной реакцией являлось конъюнктивальное кровоизлияние (5,7 %), наиболее серьезным нежелательным проявлением — окклюзия сосудов сетчатки (0,5 %) и эндофтальмит (0,3 %) [4].

Бролуцизумаб показал свою безопасность при применении для лечения ДМО в других исследованиях в Российской Федерации, однако в этих исследованиях не было выполнено 5 интравитреальных инъекций, то есть не использована полная загрузочная доза препарата [7]. По данным исследований, проведенных в российской популяции пациентов с нВМД, бролуцизумаб показал благоприятный профиль безопасности.

Препарат бролуцизумаб длительно используется у пациентов с ДМО в других странах, однако до сих пор недостаточно данных об эффективности препарата у группы пациентов, получавших ранее другое антиангиогенное лечение. Согласно нашим наблюдениям, в Российской Федерации пациенты данной группы представляют собой обширный контингент, поэтому необходимо дальнейшее изучение влияния препарата и оценка его эффективности с целью решения вопроса о тактике дальнейшего ведения таких пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе нашего исследования пациентам была выполнена загрузочная доза интравитреальных инъекций препарата бролуцизумаб, то есть 5 интравитреальных

инъекций. В процессе терапии и по ее завершении осуществлялась первичная оценка эффективности лечения на основании данных ОКТ и измерения МКОЗ.

Были также исследованы пациенты, ранее получавшие другую антиангиогенную терапию.

После проведения полной загрузочной дозы все пациенты из обеих групп были переведены на режим «лечить и увеличивать интервал» (treat and extend — T & E). Исходя из результатов изменений МКОЗ и анатомических показателей пациентам будут проведены интравитреальные инъекции препаратом бролуцизумаб с интервалом 12 или 8 недель в зависимости от активности заболевания.

По итогам нашего исследования в первой группе отмечено значительное улучшение показателя МКОЗ после проведения 5 интравитреальных инъекций, снижение показателя ЦТС и МО ($p = 0,05$).

В то же время пациенты второй группы продемонстрировали снижение показателя ЦТС, однако без статистически значимых улучшений показателей МКОЗ и МО ($p = 0,05$).

Таким образом, исходя из полученных нами результатов исследования двух групп пациентов с ДМО, можно предположить, что препарат бролуцизумаб эффективен и безопасен у пациентов, ранее не получавших лечение ДМО. Данные нашего исследования доказывают необходимость дальнейшего изучения у пациентов с наличием активности заболевания на фоне лечения ДМО другими антиангиогенными препаратами.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Амиркулиева Р.Н. — обзор литературы, написание текста, получение и анализ данных, обработка материала, подготовка иллюстраций;
Хомякова Е.Н. — научное редактирование, концепция исследования;
Лоскутов И.А. — научное редактирование, концепция исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Братчикова Н.А., Желнина А.И., Лопатин Д.В., Сивакова Л.В. сахарный диабет: этиология, патогенез, терапия. Международный студенческий научный вестник. 2020;1. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19902> (дата обращения: 13.10.2023). Bratchikova NA, Zhelnina AI, Lopatin DV, Sivakova LV. Diabetes mellitus: etiology, pathogenesis, therapy. International Student Scientific Bulletin. 2020;1 (In Russ.). URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19902> (accessed: 13.10.2023)
2. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Диабетическая ретинопатия: история, современные подходы к ведению, перспективные взгляды на профилактику и лечение. Сахарный диабет. 2020;23(1):95–105. Demidova TY, Kozhevnikov AA. Diabetic retinopathy: history, modern approaches to management, prospective views of prevention and treatment. Diabetes Mellitus. 2020;23(1):95–105 (In Russ.). doi: 10.14341/DM10273.
3. Diabetes and the Eye: Latest Concepts and Practices. Eds: D.R. Lazzaro, S.I. McFarlane. 2021;249. Online Store. doi: 10.2174/97898114664651210201.
4. Kuo BL, Singh RP. Brolicizumab for the treatment of diabetic macular edema. Curr Opin Ophthalmol. 2022 May 1;33(3):167–173. doi: 10.1097/ICU.0000000000000849.
5. Клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический» (возрастная категория: взрослые; ID 115). М., 2023. Clinical recommendations “Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema” (age category: adults; ID 115). М., 2023 (In Russ.). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/115_2?ysclid=lnm2lnkim147038460
6. Юсеф Наим Юсеф, Будзинская М.В. Базовые принципы антиангиогенной терапии заболеваний глазного дна: учебное пособие; Казань: Логос-Пресс, 2023. 368 с. Yousef Naim Yousef, Budzinskaya M.V. Basic principles of antiangiogenic therapy of fundus diseases: textbook; Kazan: Logos-Press.2023. 368 p. (In Russ.).
7. Куликов А.Н., Малафеева А.Ю., Калинин Я.А., Мальцев Д.С., Жалимова В.Р., Васильев А.С. Краткосрочный опыт применения бролицизумаба в лечении диабетического макулярного отека. Вестник офтальмологии. 2023;139(1):99–105. Kulikov AN, Malafeeva AY, Kalinicheva YA, Maltsev DS, Zhalimova VR, Vasiliev AS. Short-term experience of intravitreal brolicizumab in treatment of diabetic macular edema. Vestnik Oftalmologii. 2023;139(1):99–105 (In Russ.) doi: 10.17116/ofalma202313901199.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
Амиркулиева Регина Нуреддиновна
аспирант кафедры офтальмологии и оптометрии
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация
<https://orcid.org/0009-0008-5562-0561>

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
Хомякова Елена Николаевна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии и оптометрии
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4460-3968>

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
Лоскутов Игорь Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения офтальмологии, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>

ABOUT THE AURTHORS

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)
Amirkulieva Regina N.
postgraduate
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0008-5562-0561>

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)
Khomyakova Elena N.
PhD, Associate Professor of the Ophthalmology department
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4460-3968>

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)
Loskutov Igor A.
MD, Professor, head of the Ophthalmology department
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>

Сравнительная оценка эффективности и безопасности дженериков бримонидина в комбинированной терапии глаукомы



А.А. Антонов



А.А. Витков



И.В. Козлова

А.А. Комаров, Е.Д. Семенов

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):761–766

Глаукома является хроническим нейродегенеративным заболеванием, в итоге приводящим к необратимой слепоте. Основным фактором риска развития и прогрессирования глаукомы является повышенный уровень ВГД. В случаях, когда применение препаратов группы аналогов простагландинов ограничено, в качестве стартовой терапии наиболее рациональным выбором является бримонидин. Это единственная молекула, которая как снижает продукцию внутриглазной жидкости, так и усиливает увеосклеральный отток. Следует учитывать, что использование нескольких гипотензивных средств в течение длительного времени может привести к выраженным изменениям тканей переднего отрезка глаза. При этом появляются жалобы, характерные для синдрома сухого глаза. Усугубление этого состояния может влиять на приверженность пациентов лечению и ухудшать течение заболевания. Важно назначать гипотензивные средства, обладающие достаточным гипотензивным эффектом при хорошем профиле безопасности. **Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность препарата Бримонидин-СЗ в комбинированной терапии глаукомы после смены гипотензивного режима. **Пациенты и методы.** Исследование проведено в группе из 50 пациентов (50 глаз) с начальной или развитой медикаментозно компенсированной первичной открытоугольной глаукомой (средний возраст 64,8 года), среди них 27 (54 %) женщин и 23 (46 %) мужчины. Пациентам, вошедшим в исследование, в составе комбинированной гипотензивной терапии был заменен бримонидин 0,15 или 0,2 % на препарат Бримонидин-СЗ. Для анализа полученных результатов сравнивали данные роговично-компенсированного ВГД, степень окрашивания роговицы флюоресцеином, гиперемию конъюнктивы, показатели опросника OSDI и уровень приверженности лечению на стартовом визите, а также через 1 и 3 месяца после смены гипотензивного режима. **Результаты.** Не было выявлено статистически значимых различий в уровне ВГД в различные сроки после изменения гипотензивного режима. Объективные показатели состояния тканей передней поверхности глаза не изменились. По результатам проведенной оценки по основным признакам синдрома сухого глаза (OSDI) и степени приверженности пациентов лечению достоверных изменений также не было выявлено. **Заключение.** Бримонидин-СЗ обладает схожей гипотензивной эффективностью с бримонидином 0,15 % и 0,2 % в составе комбинированной гипотензивной терапии. Профиль безопасности Бримонидина-СЗ сопоставим с аналогами, что позволяет считать этот препарат возможной альтернативой при выборе гипотензивной терапии.

Ключевые слова: глаукома, бримонидин, гипотензивная терапия, прокрашивание роговицы флюоресцеином, Ocular Surface Disease Index, OSDI

Для цитирования: Антонов А.А., Витков А.А., Козлова И.В., Комаров А.А., Семенов Е.Д. Сравнительная оценка эффективности и безопасности дженериков бримонидина в комбинированной терапии глаукомы. *Офтальмология*. 2023;20(4): 761–766. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-761-766>

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

Конфликт интересов отсутствует



Comparative Evaluation of the Efficacy and Safety of Brimonidine Generics in Glaucoma Therapy

A.A. Antonov, A.A. Vitkov, I.V. Kozlova, A.A. Komarov, E.D. Semenov

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):761–766

Glaucoma is a chronic neurodegenerative disease that eventually leads to irreversible blindness. The main risk factor for the development and progression of glaucoma is elevated IOP. In cases where the use of prostaglandin analogues is limited, brimonidine is the most rational choice as initial therapy. It is the only molecule that both reduces aqueous humor production and enhances uveoscleral outflow. The use of several hypotensive drugs for a long time can lead to pronounced changes in the tissues of the anterior segment of the eye. In this case, there are complaints characteristic of the dry eye syndrome. The aggravation of this condition can affect the adherence of patients to treatment and worsen the course of the disease. Therefore, it is important to prescribe hypotensive drugs that have a sufficient hypotensive effect with a good safety profile. **Purpose.** To evaluate the efficacy and safety of Brimonidine SZ in combination therapy for glaucoma after changing the hypotensive regimen. **Patients and methods.** The study was conducted in a group of 50 patients (50 eyes) with initial or advanced drug-compensated primary open-angle glaucoma (mean age 64.8 years), among them there were 27 (54 %) women and 23 (46 %) men. In patients included in the study, brimonidine O. 15 % or O. 2 % was replaced with Brimonidine SZ as part of combination hypotensive therapy. To analyze the results obtained, data on corneal-compensated IOP, the degree of corneal staining with fluorescein, assessments of conjunctival hyperemia, indicators of the OSDI questionnaire and the level of adherence to treatment at the initial visit, as well as 1 and 3 months after changing the hypotensive regimen, were compared. **Results.** There were no statistically significant differences in the level of IOP at different times after changing the hypotensive regimen. Objective indicators of the state of the tissues of the anterior surface of the eye did not change. According to the results of the evaluation of the main signs of dry eye syndrome (OSDI) and the degree of adherence of patients to treatment, no significant changes were found either. **Conclusion.** Brimonidine SZ has a similar hypotensive efficacy with brimonidine O. 15 % and O. 2 % as part of combination hypotensive therapy. The safety profile of Brimonidine SZ is comparable to analogues, which allows us to consider this drug as a possible alternative when choosing hypotensive therapy.

Keywords: glaucoma, brimonidine, hypotensive therapy, corneal staining with fluorescein, Ocular Surface Disease Index, OSDI

For citations: Antonov A.A., Vitkov A.A., Kozlova I.V., Komarov A.A., Semenov E.D. Comparative Evaluation of the Efficacy and Safety of Brimonidine Generics in Glaucoma Therapy. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):761–766. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-761-766>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является хроническим нейродегенеративным заболеванием, в итоге приводящим к необратимой слепоте [1]. Основным и единственным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования глаукомы является повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) [2]. Среди способов снижения уровня офтальмотонуса различают медикаментозное, лазерное и хирургическое лечение. Цель терапии глаукомы заключается в достижении целевых значений офтальмотонуса, при которых замедляется или останавливается распад зрительных функций [3, 4].

«Золотым стандартом» оценки состояния зрительных функций является статическая периметрия. Это исследование позволяет как впервые выявлять глаукому, так и проводить динамическую оценку эффективности терапии в случаях уже развившегося заболевания [5]. Немаловажную роль в корректной диагностике глаукомы играет оценка структурных изменений зрительного нерва и сетчатки. Сопоставление результатов оптической когерентной томографии (ОКТ) и статической периметрии позволяет оценить структурно-функциональные корреляции. Стабильность структурных и функцио-

нальных изменений в динамике является показателем достижения целевых значений офтальмотонуса.

Согласно клиническим рекомендациям по терапии глаукомы лечение следует начинать со стартовой монотерапии. Средствами первого выбора, как правило, являются препараты группы аналогов простагландинов [6, 7]. При отсутствии достаточного гипотензивного эффекта следует усиливать медикаментозный режим и добавлять новые препараты. По концепции «разумного максимума» в терапии глаукомы одновременно можно назначать до трех препаратов [8]. При отсутствии эффекта от проводимой местной терапии следует переходить к хирургическому лечению глаукомы [9].

В случаях, когда применение препаратов группы аналогов простагландинов ограничено, в качестве стартовой терапии наиболее рациональным выбором является бримонидин. Это единственная молекула, которая как снижает продукцию внутриглазной жидкости, так и усиливает увеосклеральный отток [10]. При добавлении бримонидина к комбинированной терапии глаукомы отмечается аддитивный эффект, позволяющий дополнительно снизить уровень офтальмотонуса [11–13]. Оправдано использование бримонидина в качестве препарата первого выбора

А.А. Антонов, А.А. Витков, И.В. Козлова, А.А. Комаров, Е.Д. Семенов

Контактная информация: Витков Александр Александрович avitkov.niigb@gmail.com

у пациентов, которым ранее были назначены системные бета-блокаторы [14]. У бримонидина также описано прямое нейтропротекторное действие за счет снижения воздействия глутаматной эксайтотоксичности в отношении ганглиозных клеток сетчатки [5].

Следует учитывать, что использование нескольких гипотензивных средств в течение длительного времени может привести к выраженным изменениям тканей переднего отрезка глаза. При этом появляются жалобы, характерные для синдрома сухого глаза (ССГ). Усугубление этого состояния может влиять на приверженность пациентов лечению и ухудшать течение заболевания. В связи с этим важно назначать гипотензивные средства, обладающие достаточным гипотензивным эффектом при хорошем профиле безопасности.

В последнее время стал актуальным вопрос импортозамещения некоторых глазных капель. Бримонидин-СЗ — доступный препарат российской компании «Северная звезда». НАО «Северная звезда» известно 27 лет и с 2007 года имеет сертификат GMP европейского образца. В 2022 году открылся производственный комплекс по производству жидких форм в Низино Ленинградской области, и компания начала выпуск глазных капель. Бримонидин-СЗ выпускается в виде 0,02 % раствора во флаконе объемом 5 мл.

Цель исследования: проанализировать эффективность и безопасность препарата Бримонидин-СЗ в комбинированной терапии глаукомы после смены гипотензивного режима.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе ФГБНУ «НИИ глазных болезней имени М.М. Краснова»; проанализированы данные аналитического наблюдательного случай-контроль исследования, которое проведено в группе из 50 пациентов (50 глаз) с начальной или развитой медикаментозно компенсированной первичной открытоугольной глаукомой (средний возраст 64,8 года), среди них 27 (54 %) женщин и 23 (46 %) мужчины. Пациентам, вошедшим в исследование, в составе комбинированной гипотензивной терапии был заменен бримонидин 0,15 % или 0,2 % на препарат Бримонидин-СЗ, назначаемый для инстилляций 2 раза в сутки.

Во всех случаях диагноз был установлен в соответствии с системой дифференциальной диагностики заболеваний и подтвержден специальными методами исследования. В итоговый протокол исследования вошли данные наблюдений на момент включения в исследование, через один и три месяца после смены гипотензивного режима. Всем пациентам при стартовом обследовании проведена визометрия, компьютерная периметрия (КП) (Humphrey Field Analyzer III, Zeiss, Германия), оптическая когерентная томография (ОСТ) макулярной зоны и диска зрительного нерва (Optovue). Тонометрия была выполнена при помощи способа двунаправленной апланации роговицы (Ocular Response Analyzer).

Критерии включения: медикаментозно компенсированная глаукома начальной и развитой стадии, возраст на момент включения в исследования — от 45 до 89 лет (средний, пожилой и старческий возраст по классификации Всемирной организации здравоохранения от 2012 г.¹), клиническая рефракция в диапазоне $\pm 3,0$ дптр и астигматизм $\pm 1,5$ дптр.

Критерии исключения: любая другая форма первичной глаукомы, кроме указанной выше; помутнения оптических сред глаза, препятствующие выполнению периметрических исследований с помощью стандартной автоматической периметрии (САП); рефракционные нарушения высокой степени; роговичный астигматизм более 1 дптр; острота зрения менее 0,1, то есть состояния, препятствующие получению достоверных результатов с помощью исследуемых приборов, другие заболевания сетчатки (возрастная макулодистрофия — любая форма, состояния после окклюзий, диабетическая ретинопатия и ее осложнения, как это принято согласно методике проведения клинических исследований²; оперативное офтальмологическое лечение в анамнезе, травмы и заболевания органа зрения и его придаточного аппарата; сахарный диабет, а также другие общие заболевания, требующие гормональной терапии.

Для оценки гипотензивного эффекта при каждом визите проводилось измерение роговично-компенсированного внутриглазного давления (ВГД). Влияние гипотензивной терапии на состояние тканей переднего отрезка глаза оценивали объективными способами. Степень окрашивания роговицы флюоресцеином определяли в соответствии с Оксфордской системой оценок (0–5) [15]. Тест проводился при помощи офтальмологических диагностических тест-полосок, оценка гиперемии конъюнктивы — по шкале от 0 до 5.

Оценку безопасности и приверженности пациентов лечению выполняли при помощи нескольких тест-опросников. Оценку жалоб пациентов выполняли на основании стандартизированного тест-опросника по основным признакам синдрома сухого глаза (OSDI). Опросник состоит из 3 частей и включает 12 вопросов. Первая часть относится к оценке общих симптомов, вторая — к оценке зрения, третья — к факторам, усугубляющим проявления ССГ. В зависимости от силы выраженности и частоты проявления симптомов ответы оценивали по шкале от 0 до 4 баллов, где 0 — «никогда», 1 — «редко», 2 — «наполовину», 3 — «часто», 4 — «постоянно». Во второй и третьей частях вопросов возможен ответ «невозможно дать ответ», в данном случае вопрос не участвовал в расчете. Окончательное значение OSDI высчитывали по формуле $OSDI = (\text{сумма баллов за все отвеченные вопросы}) \times 25 / \text{количество вопросов, на которые получен ответ}$. По сумме баллов оценивали выраженность ССГ: 0–12 баллов — нет проявлений ССГ; 13–22 балла — слабовыраженный ССГ; 23–32 балла — ССГ

¹ www.who.int/ru

² <https://clinicaltrials.gov>



Рис. 1. Показатели роговично-компенсированного уровня ВГД до смены гипотензивного режима, через 1 и 3 месяца после смены режима

Fig. 1. Corneal-compensated IOP before changing the hypotensive regimen, 1 and 3 month after

умеренной степени; 33–100 баллов — ССГ тяжелой степени. Уровень приверженности лечению (0–100 %) оценивали при каждом визите с использованием листа самоотчета.

Статистическую обработку данных выполняли в программном комплексе IBM SPSS Statistics версии 21.0.0.0. Нормальность распределения анализировали с помощью критерия Шапиро — Уилка и оценки асимметрии и эксцесса. Так как распределение показателей соответствовало нормальному, результаты измерений представлены в формате среднее ± стандартное отклонение ($M \pm SD$). Значимость изменений показателей ВГД оценивали с помощью критерия знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок. Изменения считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для анализа полученных результатов проводили сравнение данных роговично-компенсированного ВГД, степени окрашивания роговицы флюоресцеином, гиперемии конъюнктивы, показателей опросника OSDI

и уровня приверженности лечению на стартовом визите, а также через 1 и 3 месяца после смены гипотензивного режима.

Стартовый уровень роговично-компенсированного ВГД составил $18,1 \pm 1,5$ мм рт. ст., через 1 и 3 месяца — $18,0 \pm 1,8$ и $18,3 \pm 1,7$ мм рт. ст. соответственно. Статистически значимых различий в указанных временных точках не было выявлено ($p < 0,05$). Во всех контрольных точках не было отмечено статистически достоверных изменений уровня

ВГД ($p < 0,05$). Динамика ВГД представлена на рисунке 1.

Показатель точечного прокрашивания роговицы флюоресцеином по Оксфордской шкале при стартовом визите составил $1,7 \pm 0,4$ (рис. 2), через 1 и 3 месяца — $1,8 \pm 0,5$ и $1,9 \pm 0,5$ соответственно. Статистически достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Показатель степени гиперемии конъюнктивы при стартовом визите составил $1,9 \pm 0,6$ (рис. 3), через 1 и 3 месяца — $1,9 \pm 0,6$ и $2,0 \pm 0,5$ соответственно. Статистически достоверных различий также выявлено не было ($p > 0,05$).

Показатель OSDI при стартовом визите составил $18,8 \pm 4,3$ (рис. 4), через 1 и 3 месяца $18,9 \pm 3,8$ и $18,8 \pm 3,9$ соответственно. Статистически достоверных различий также выявлено не было ($p > 0,05$).

Показатель приверженности пациентов лечению при стартовом визите составил $70,0 \pm 10,0$ (рис. 5), через 1 и 3 месяца — $68,0 \pm 10,0$ и $68,0 \pm 11,0$ соответственно. Статистически достоверных различий также выявлено не было ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Опубликованные ранее исследования показали гипотензивный эффект бримонидина при добавлении к используемой медикаментозной терапии. В частности,

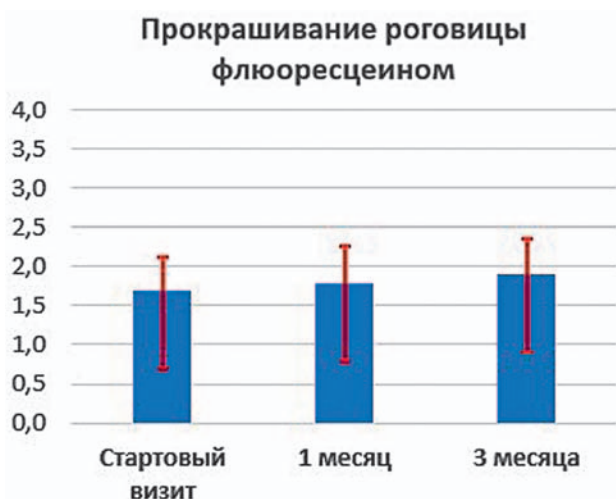


Рис. 2. Показатели прокрашивания роговицы флюоресцеином в соответствии с Оксфордской системой оценок

Fig. 2. Indicators of corneal staining with fluorescein according to the Oxford scoring system



Рис. 3. Оценка степени гиперемии конъюнктивы на фоне проводимой терапии

Fig. 3. Evaluation of conjunctival hyperemia against the background of ongoing therapy

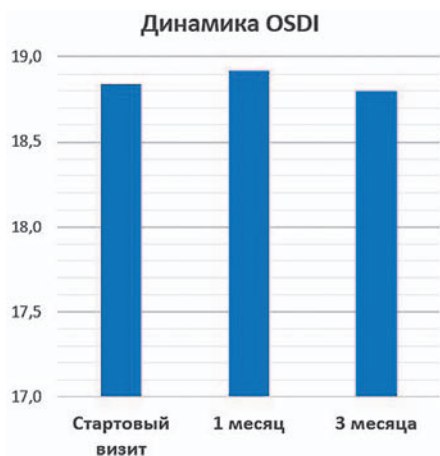


Рис. 4. Показатели OSDI до и в различные сроки после изменения гипотензивного режима

Fig. 4. OSDI scores before and at various times after changing the hypotensive regimen

в работе Д.А. Дорофеева был отражен аддитивный эффект бримонидина 0,2 % при усилении максимального режима гипотензивной терапии развитой стадии ПОУГ. Добавление бримонидина 0,2 % в качестве 4-го гипотензивного средства привело к дополнительному снижению истинного ВГД в среднем на 8 % [11]. В другой работе установлено, что аддитивный гипотензивный эффект бримонидина при его добавлении к латанопросту составляет приблизительно 4 мм рт. ст. (около 20 %) [16]. В работе И.Р. Газизовой применение бримонидина в аддитивной терапии развитой стадии глаукомы привело к стойкому гипотензивному эффекту и способствовало сохранению зрительных функций пациентов с ПОУГ даже в развитых стадиях заболевания [13]. В работе Э.Н. Эскиной во всех случаях назначения 0,2 % бримонидина в составе комбинированной антиглаукомной терапии внутриглазное давление было стойко нормализовано и поддерживалось на уровне безопасного в течение всего периода наблюдения. При этом проводившееся лечение приводило к стабилизации глаукомного процесса у пациентов с осевой миопией высокой степени [17]. По данным зарубежных исследователей бримонидин способен потенцировать действие аналогов простагландинов, дополнительно снижая уровень ВГД на 3 мм рт. ст. В свою очередь, сочетание бримонидина с бета-блокаторами обеспечивает контроль ВГД лучше, чем каждый из этих препаратов в отдельности [16].

Для бримонидина характерны такие местные побочные эффекты, как раздражение и гиперемия конъюнктивы, расширение зрачка, фолликулярный конъюнктивит

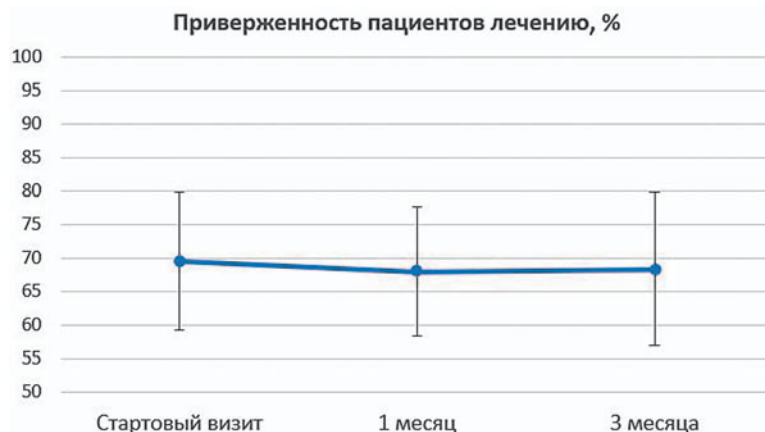


Рис. 5. Показатели приверженности пациентов лечению до и в различные сроки после изменения гипотензивного режима

Fig. 5. Compliance scores before and at various times after changing the hypotensive regimen

[18]. Аллергические реакции на бримонидин могут возникать у 25 % пациентов, при этом развитие фолликулярного конъюнктивита — у 10–12 % больных в течение первого года лечения [19]. Бримонидин в различных концентрациях обладает хорошим профилем безопасности и переносимости [20].

Полученные нами данные подтверждают результаты опубликованных ранее работ по высокой гипотензивной эффективности и хорошему профилю безопасности бримонидина 0,2 % в терапии глаукомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бримонидин-СЗ обладает схожей гипотензивной эффективностью с бримонидином 0,15 и 0,2 % в составе комбинированной гипотензивной терапии. При замене препарата не происходило значимое изменение уровня внутриглазного давления.

После изменения гипотензивной терапии не отмечено наличие достоверных изменений показателей как объективных исследований состояния тканей переднего отрезка глаза, так и субъективных показателей переносимости терапии. Профиль безопасности Бримонидина-СЗ сопоставим с аналогами, что позволяет считать этот препарат возможной альтернативой при выборе гипотензивной терапии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Антонов А.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование;
Витков А.А. — статистическая обработка, написание статьи;
Козлова И.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование;
Комаров А.А. — сбор и обработка материала;
Семенов Е.Д. — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А., Басинский А.С., Блюм Е.А., Брежнев А.Ю., Волков Е.Н., Газизова И.Р., Галимова А.Б., Гапонько О.В., Гарькавенко В.В., Гетманова А.М., Гороничий В.В., Горшкова М.С., Гусаревич А.А., Диордийчук С.В., Дорофеев Д.А., Жаворонков С.А., Завадский П.Ч., Зверева О.Г., Каримов У.Р., Кулик А.В., Куроедов А.В., Ланин С.Н., Ловпаче Д.Н., Лоскутов И.А., Молчанова В.В., Огородникова В.Ю., Онуфрийчук О.Н., Петров С.Ю., Рожко Ю.И., Сиденко Т.А. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал Глаукома. 2014;13(2):60–69.

1. Avdeev RV, Alexandrov AS, Bakunina NA, Basinsky AS, Blyum EA, Brezhnev AYU, Volkov EN, Gazizova IR, Galimova AB, Gaponko OV, Garkavenko VV, Getmanova AM, Gorodnichy VV, Gorshkova MS, Gusarevitch AA, Diordiychuk SV, Dorofeev DA, Zhavoronkov SA, Zavadsky PC, Zvereva OG, Karimov UR, Kulik AV, Kuroyedov AV, Lanin SN, Lovpache DN, Loskutov IA, Molchanova EV, Ogorodnikova VYu, Onufriyukh ON, Petrov SYu, Rozhko YuI, Sidenko TA. Prediction of disease duration and age of patients with different primary open-angle glaucoma changes. National Journal glaucoma. 2014;13(2):60–69 (In Russ.).

2. Еричев В.П., Онищенко А.Л., Куроедов А.В., Петров С.Ю., Брежнев А.Ю., Антонов А.А., Витков А.А., Мураховская Ю.К. Офтальмологические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. Клиническая офтальмология. 2019;19(2):81–86. Erichev VP, Onishchenko AL, Kuroyedov AV, Petrov SYu, Brezhnev AYU, Antonov AA, Vitkov AA, Murakhovskaya YuK. Ophthalmic risk factors for the development of primary open-angle glaucoma. Clinical ophthalmology. 2019;19(2):81–86. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-2-81-86.
3. Еричев В.П., Антонов А.А., Витков А.А., Григорян Л.А. Статическая периметрия в диагностике глаукомы. Часть 1. Базовые принципы. Вестник офтальмологии. 2021;137(5–2):281–288. Erichev VP, Antonov AA, Vitkov AA, Grigoryan LA. Static automated perimetry in the diagnosis of glaucoma. Part 1: Basic principles. Vestnik Oftalmologii. 2021;137(5–2):281–288 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2021137052281.
4. Еричев В.П., Антонов А.А., Витков А.А., Григорян Л.А. Статическая периметрия в диагностике глаукомы. Часть 2. Протокол исследования, классификации глаукомы, периметрические дефекты через призму структурно-функциональной корреляции. Вестник офтальмологии. 2021;137(5–2):289–299. Erichev VP, Antonov AA, Vitkov AA, Grigoryan LA. Static automated perimetry in the diagnosis of glaucoma. Part 2: Research protocol, glaucoma classifications, perimetric defects through the prism of structural-functional correlation. Vestnik Oftalmologii. 2021;137(5–2):289–299 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2021137052289.
5. Страхов В.В., Егоров Е.А., Еричев В.П., Ярцев А.В., Петров С.Ю., Дорофеев Д.А. Влияние длительной ретинопротекторной терапии на прогрессирование глаукомы по данным структурно-функциональных исследований. Вестник офтальмологии. 2020;136(5):58–66. Strakhov VV, Egorov EA, Erichev VP, Yartsev AV, Petrov SYu, Dorofeev DA. The influence of long-term retinal protective therapy on glaucoma progression according to structural and functional tests. Vestnik Oftalmologii. 2020;136(5):58–66 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202013605158.
6. Антонов А.А., Вострухин С.В., Волжанин А.В., Витков А.А., Акимов А.М., Асиновская И.И. Влияние аналогов простагландинов на колебания внутриглазного давления при изменении положения тела. Клиническая офтальмология. 2022;22(2):103–107. Antonov AA, Vostukhin SV, Volzhanin AV, Vitkov AA, Akimov AM, Asinovskaya II. The effect of prostaglandin analogs on intraocular pressure fluctuations with changes in body position. Clinical ophthalmology. 2022;22(2):103–107. doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-103-107.
7. Еричев В.П., Витков А.А. Топические бета-блокаторы: взаимодействие и нежелательные явления (аналитический обзор). XVIII Всероссийская школа офтальмолога: сб. науч. трудов. 2019;37–45. Erichev VP, Vitkov AA. XVIII All-Russian School of Ophthalmology: collection. scientific works 2019;37–45. (In Russ.). doi: 10.30808/978-5-6040782-2019-1-1-37-44.
8. Антонов А.А., Козлова И.В., Витков А.А. Максимальная медикаментозная терапия глаукомы — что есть в нашем арсенале? Национальный журнал Глаукома. 2020;19(2):51–58. Antonov AA, Kozlova IV, Vitkov AA. Maximum medical therapy for glaucoma — what is in our arsenal? National Journal glaucoma. 2020;19(2):51–58 (In Russ.). doi: 10.25700/NJG.2020.02.06.
9. Антонов А.А., Козлова И.В., Витков А.А., Агаджанян Т.М. Новый алгоритм выбора метода лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2021;14(4):7–17. Antonov AA, Kozlova IV, Vitkov AA, Agadzhanian TM. A new algorithm of treatment choice in primary open-angle glaucoma. Russian Ophthalmological Journal. 2021;14(4):7–17 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-4-7-17.
10. Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Альфа-адреномиметики в контексте современных представлений о мониторинге и лечении глаукомы. Клиническая офтальмология. 2019;19(2):87–91. Erichev VP, Petrov SYu, Volzhanin AV. Alpha-adrenergic receptor agonists in terms of modern views on glaucoma monitoring and treatment. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2019;19(2):87–91. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-2-87-91.
11. Дорофеев Д.А., Балухтина В.П., Еськова М.В., Ефимова К.А., Кирилик Е.В., Лукьянова К.О. Аддитивный эффект бримонидина при максимальной медикаментозной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Клиническая офтальмология. 2021;21(3):129–134. Dorofeev DA, Balukhtina VP, Eskova MV, Efimova KA, Kirilik EV, Lukyanova KO. Additive effect of brimonidine with maximal drug therapy in patients with primary open-angle glaucoma. Clinical ophthalmology. 2021;21(3):129–134. doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-129-134.
12. Mundorf T, Noecker RJ, Earl M. Ocular hypotensive efficacy of brimonidine 0.15 % as adjunctive therapy with latanoprost 0.005 % in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Adv. Ther. 2007; 24 (2): 302–309. doi: 10.1007/BF02848989.
13. Газизова И.Р., Корелина В.Е. Место бримонидина в аддитивной терапии развитой стадии глаукомы. Клиническая офтальмология. 2021;21(2):69–71. Gazizova IR, Korelina VE. The place of brimonidine in the additive therapy of advanced glaucoma. Clinical ophthalmology. 2021;21(2):69–71. doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-2-69-71.
14. Якубова Л.В., Косакан С.М., Василенкова Л.В. Рациональное лечение глаукомы у больных с сердечно-сосудистой патологией. Российский офтальмологический журнал. 2020;13(3):103–107. Yakubova LV, Kosakyan SM, Vasilenkova LV. Sustainable treatment of glaucoma patients with cardiovascular diseases. Russian Ophthalmological Journal. 2020;13(3):103–107 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-3-103-107.
15. Bron AJ, Evans VE, Smith JA (2003) Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. Cornea. 2003 oct.;22(7):640–650.
16. Craven ER, Walters TR, Williams R, Chou C, Cheetham JK, Schiffman R Combigan Study Group. Brimonidine and timolol fixed-combination therapy versus monotherapy: a 3-month randomized trial in patients with glaucoma or ocular hypertension. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2005;21:337–348.
17. Эскина Э.Н., Белогурова А.В. Оценка эффективности альфа-2-адреномиметика в комбинированной терапии пациентов с сочетанием первичной открытоугольной глаукомы и осевой миопии. Национальный журнал Глаукома. 2019;18(3):35–42. Eskina EN, Belogurova AV. Efficacy of 0.2 % brimonidine in combination therapy for patients with primary open-angle glaucoma and axial myopia. National Journal glaucoma. 2019;18(3):35–42 (In Russ.). doi: 10.25700/NJG.2019.03.04.
18. Курьшьева Н.И. Селективные α2-агонисты в лечении глаукомы: фармакологические свойства, эффективность и безопасность. Вестник офтальмологии. 2019;135(2):144–150. Kuryshcheva NI. Selective α2-agonists in the treatment of glaucoma: pharmacology, efficacy and safety. Vestnik Oftalmologii. 2019;135(2):144–150 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2019135021144.
19. Blondeau P, Rousseau JA. Allergic reactions to brimonidine in patients treated for glaucoma. Can J Ophthalmol. 2002;37(1):21–26. doi: 10.1016/s0008-4182(02)80094-1.
20. Еричев В.П., Козлова И.В., Аюкопьян А.И., Макарова А.С., Рещикова В.С., Цзинь Дань. Селективные симпатомиметики в моно- и комбинированной терапии глаукомы. Национальный журнал Глаукома. 2015;14(1):44–51. Erichev VP, Kozlova IV, Akopyan AI, Makarova AS, Reschikova VS, Tszin Dan. Selective sympathomimetics in mono and combination glaucoma therapy. National Journal glaucoma. 2015;14(1):44–51 (In Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Антонов Алексей Анатольевич
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Россоломо, 11а, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7735-9650>

ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Витков Александр Александрович
младший научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Россоломо, 11а, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7735-9650>

ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Козлова Ирина Владимировна
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Россоломо, 11а, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3885-9649>

ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Комаров Алексей Александрович
аспирант
ул. Россоломо, 11а, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4570-7512>

ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Семенов Евгений Дмитриевич
аспирант
ул. Россоломо, 11а, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0009-0007-5416-2063>

ABOUT THE AUTHORS

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Antonov Aleksey A.
PhD, Leading researcher of Glaucoma Department
Rossolimo str., 11A, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7735-9650>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Vitikov Aleksandr A.
junior researcher of Glaucoma Department
Rossolimo str., 11A, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7735-9650>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Kozlova Irina V.
PhD, Leading researcher of Glaucoma Department
Rossolimo str., 11A, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3885-9649>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases,
Komarov Alexey A.
Graduate student
Rossolimo str., 11A, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4570-7512>

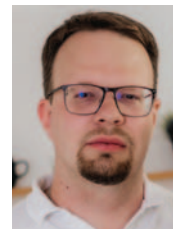
M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases,
Semenov Evgenij D.
Rossolimo str., 11A, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0007-5416-2063>

А.А. Антонов, А.А. Витков, И.В. Козлова, А.А. Комаров, Е.Д. Семенов

Контактная информация: Витков Александр Александрович avitkov.niigb@gmail.com

Сравнительная оценка эффективности и безопасности дженериков бримонидина в комбинированной...

Возможности бесконсервантной терапии первичной открытоугольной глаукомы

А.А. Антонов¹А.А. Витков¹Д.А. Дорофеев²А.В. Волжанин¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
ул. Россолимо, 11а, Москва, 119021, Российская Федерация

² ГАУЗ «Городская клиническая больница № 2», поликлиника № 1
ул. Российская, 200, Челябинск, 454090, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):767–771

Цель: сравнить эффективность синустрабекулэктомии и оценить динамику состояния тканей переднего отрезка глаза у пациентов, длительно использовавших консервант-содержащую и бесконсервантную местную гипотензивную терапию до проведения хирургического вмешательства. **Пациенты и методы.** Исследование проведено в группе из 30 пациентов (30 глаз) в возрасте от 58 до 77 лет с некомпенсированной первичной открытоугольной глаукомой, которые поступили в стационар для проведения антиглаукомной операции. Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от используемого до хирургического вмешательства гипотензивного режима: I группа — пациенты, принимавшие консервант-содержащие местные гипотензивные средства; II группа — пациенты, использовавшие Травиолан® и другие бесконсервантные местные гипотензивные средства. На стартовом обследовании выполняли сбор и анализ жалоб пациента, визометрию, тонометрию, биомикроскопию структур переднего отрезка глаза. Оценку жалоб пациентов проводили на основании стандартизированного тест-опросника OSDI. Исследование суммарной (общей) слезопродукции исследовали с помощью пробы Ширмера, времени разрыва слезной пленки с помощью пробы Норна. Наблюдение и повторные обследования проходили через 1 неделю, 1 и 3 месяца после проведения синустрабекулэктомии. **Результаты.** Через 1 неделю после операции наблюдалось кратковременное ухудшение показателей, по которым оценивали ССГ: в группе I OSDI составил $11,8 \pm 3,3$ балла, пробы Ширмера и Норна — $5,3 \pm 1,3$ мм и $4,3 \pm 1,0$ с соответственно. В группе II OSDI составил $10,7 \pm 3,5$ балла, пробы Ширмера и Норна, соответственно, $8,2 \pm 2,2$ мм и $4,7 \pm 1,3$ с. Через 1 и 3 месяца показатели ССГ улучшились, причем более выражено — в группе I: через 1 и 3 месяца OSDI составил, соответственно, $12,9 \pm 3,7$ и $12,9 \pm 4,2$; проба Ширмера, соответственно, $7,4 \pm 1,9$ и $7,0 \pm 1,8$ мм; проба Норна — $5,1 \pm 0,8$ и $5,2 \pm 0,9$ с. В группе II через 1 и 3 месяца после СТЭ OSDI составил $12,4 \pm 3,0$ и $12,4 \pm 2,4$ балла, проба Ширмера — $9,9 \pm 2,1$ и $9,5 \pm 1,7$ мм, проба Норна — $5,5 \pm 1,2$ и $5,5 \pm 1,3$ с соответственно. Во все сроки наблюдения, кроме недели 1, наблюдалась достоверная межгрупповая разница между исследуемыми показателями ССГ ($p < 0,05$). **Заключение.** Длительное использование консервант-содержащей гипотензивной терапии способствует развитию хронического токсико-аллергического конъюнктивита, влияющего на долгосрочный прогноз СТЭ и качество жизни, связанное с ССГ. Одним из способов минимизации подобных отрицательных эффектов является использование бесконсервантных препаратов при подборе антиглаукомной терапии. Применение бесконсервантной формы травопроста оправдано из-за его высокой избирательности к FP-простаноидным рецепторам, что обеспечивает высокую эффективность и меньшую выраженность побочных эффектов. Улучшение показателей ССГ, ассоциированное с отменой лекарственной терапии после операции, было более выраженным в группе пациентов, изначально принимавших бесконсервантные препараты.

Ключевые слова: бесконсервантная терапия глаукомы, Травиолан, синустрабекулэктомия, эффективность антиглаукомной операции

Для цитирования: Антонов А.А., Витков А.А., Дорофеев Д.А., Волжанин А.В. Возможности бесконсервантной терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология*. 2023;20(4):767–771. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-767-771>

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

Конфликт интересов отсутствует



Possibilities of Preservative-Free Therapy for Primary Open-Angle Glaucoma

A.A. Antonov¹, A.A. Vitkov¹, D.A. Dorofeev², A.V. Volzhanin¹

¹ M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, Moscow, 119021, Russian Federation

² Chelyabinsk Public Clinical Hospital No. 2, Polyclinic No. 1
Rossiyskaya str., 200, Chelyabinsk, 454090, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):767–771

Purpose: To compare the effectiveness of trabeculectomy and evaluate the change of the state of the tissues of the anterior segment of the eye in patients with long-term use of preservative and non-preserved hypotensive therapy before surgery. **Patients and Methods.** The study was conducted in a group of 30 patients (30 eyes) aged from 58 to 77 years with uncompensated primary open-angle glaucoma, who were admitted to the glaucoma surgery. The patients were divided into 2 groups depending on the hypotensive regimen used before surgery: group I - patients who used preservative-containing local hypotensive drugs; Group II - patients who used Traviolan® and other non-preservative hypotensive drugs before antiglaucoma surgery. At the initial examination, the collection and analysis of patient complaints, visometry, tonometry, and biomicroscopy of the structures of the anterior segment of the eye were performed. Patients complaints were assessed on the OSDI test questionnaire. The study of total tear production was investigated using the Schirmer test. The tear film break time study investigated the Norn test. Observation and re-examinations were performed a week, 1 month and 3 months after trabeculectomy. **Results.** A week after glaucoma surgery, there was a short-term deterioration in the parameters by which dry eye disease (DED) was assessed: in group I, OSDI was 11.8 ± 3.3 , Schirmer and Norn tests — 5.3 ± 1.3 mm and 4.3 ± 1.0 sec, respectively. In group II OSDI was 10.7 ± 3.5 , Schirmer and Norn tests were 8.2 ± 2.2 mm and 4.7 ± 1.3 sec, respectively. After 1 and 3 months, the DED indicators improved, more pronounced in group I: after 1 and 3 months, OSDI was 12.9 ± 3.7 and 12.9 ± 4.2 , respectively; Schirmer's test — respectively, 7.4 ± 1.9 and 7.0 ± 1.8 mm; Norn's test — 5.1 ± 0.8 and 5.2 ± 0.9 sec. In group II, 1 and 3 months after trabeculectomy, OSDI was 12.4 ± 3.0 and 12.4 ± 2.4 . Schirmer's test was 9.9 ± 2.1 and 9.5 ± 1.7 mm, Norn's test was 5.5 ± 1.2 and 5.5 ± 1.3 sec, respectively. At all follow-up periods, except for week 1, there was a significant intergroup difference between the studied parameters of dry eye disease ($p < 0.05$). **Conclusion.** Long-term use of preservative-containing hypotensive therapy contributes to the development of chronic toxic-allergic conjunctivitis, which affects the long-term prognosis of trabeculectomy and the quality of life associated with DED. One of the ways to minimize such negative effects is the use of preservative-free drugs in the selection of glaucoma therapy. The use of a preservative-free form of travoprost is justified due to its high selectivity for FP-prostanoid receptors, which ensures high efficiency and less side effects. The improvement in DED parameters associated with cancel of therapy after surgery is more pronounced in the group of patients who initially took preservative-free drugs.

Keywords: non-preservative glaucoma therapy, Traviolan, trabeculectomy, effectiveness of glaucoma surgery

For citations: Antonov A.A., Vitkov A.A., Dorofeev D.A., Volzhanin A.V. Possibilities of Preservative-Free Therapy for Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):767–771. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-767-771>

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

There is no conflict of interests

Первичная открытоугольная глаукома является одной из главных причин развития необратимой слепоты в мире. Основным фактором риска развития и прогрессирования глаукомы является повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) [1]. Среди способов снижения уровня ВГД различают местную медикаментозную терапию, лазерные и хирургические вмешательства. Последние являются наиболее эффективным способом достижения целевых значений ВГД и снижения выраженности его суточных колебаний. Синустрабекулэктомия (СТЭ) считается «золотым стандартом» в хирургии глаукомы и остается самым популярным вмешательством в мире [2].

Основной принцип современной терапии глаукомы — ступенчатое назначение местной гипотензивной терапии. Средствами первого выбора являются препараты группы аналогов простагландинов (АПГ), обладающие оптимальным режимом закапывания при максимальном гипотензивном эффекте [3]. Среди доступных молекул наибольшей избирательностью

к FP-простаноидным рецепторам обладает травопроуст [4]. Это способствует его лучшей эффективности и меньшей выраженности побочных эффектов при длительном применении. При неэффективности монотерапии следует назначение комбинированной терапии, а затем и проведение антиглаукомной операции. В большинстве случаев последний этап выполняется на фоне длительной терапии, состоящей из нескольких консервант-содержащих препаратов [5]. Такое лечение приводит к развитию хронического воспаления и аллергических реакций в тканях переднего отрезка глаза. Последующие изменения сопровождаются снижением качества жизни пациентов и избыточным рубцеванием хирургически сформированных путей оттока внутриглазной жидкости [6].

В последнее время становится все более доступной местная гипотензивная терапия препаратами, не содержащими консерванты. Опубликовано множество исследований, показывающих меньшую выраженность синдрома сухого глаза у пациентов, длительно принимающих местную бесконсервантную терапию [7–10].

А.А. Антонов, А.А. Витков, Д.А. Дорофеев, А.В. Волжанин

Контактная информация: Антонов Алексей Анатольевич niigb.antonov@gmail.com

Возможности бесконсервантной терапии первичной открытоугольной глаукомы

Показано также лучшее состояние тканей переднего отрезка глаза на фоне такой терапии [11, 12]. Среди препаратов травопроста, доступных в бесконсервантной форме, особое место занимает Травиолан® (ООО «Бауш Хелс»), который выпускается в мультидозовых флаконах объемом 2,5 мл. В проведенных ранее исследованиях препарат продемонстрировал снижение ВГД в среднем на 28 % от исходного уровня.

Целью настоящего исследования стало сравнение эффективности проведенной СТЭ у пациентов, длительно использующих консервант-содержащие и бесконсервантные препараты в дооперационном периоде. Проводили также сравнение состояния тканей передней поверхности глаза и изменение ее состояния после антиглаукомной операции у пациентов исследуемых групп.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в группе из 30 пациентов (30 глаз; 14 женщин и 16 мужчин) с некомпенсированной первичной открытоугольной глаукомой в возрасте от 58 до 77 лет, которым была выполнена СТЭ.

Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от применяемого до хирургического вмешательства гипотензивного режима:

- I группа — 15 пациентов (15 глаз), использовавших консервант-содержащие местные гипотензивные средства до проведения антиглаукомной операции;
- II группа — 15 пациентов (15 глаз), использовавших Травиолан® и другие бесконсервантные местные гипотензивные средства до проведения антиглаукомной операции.

Критериями исключения из исследования являлись: травмы и операции на глазах в анамнезе; воспалительные и аутоиммунные заболевания органа зрения; ношение контактных линз.

На стартовом визите у всех пациентов проводились стандартные офтальмологические методы обследования: сбор и анализ жалоб пациента, визометрия, тонометрия, биомикроскопия структур переднего отрезка глаза. Наблюдение и повторные обследования выполняли через 1 неделю, 1 и 3 месяца после СТЭ.

Оценку жалоб пациентов проводили на основании стандартизированного тест-опросника по основным признакам синдрома сухого глаза (ССГ) (OSDI). Данный опросник разработан Outcomes Research Group в Allergan и предназначен для оценки степени выраженности симптомов ССГ, их тяжести и влияния на зрительные функции. Опросник состоит из 3 частей и включает 12 вопросов. Первая часть относится к оценке общих симптомов, вторая — к оценке зрения, третья — к факторам, усугубляющим проявление ССГ. В зависимости от силы выраженности и частоты проявления симптомов ответы оценивали по шкале

от 0 до 4 баллов, где 0 — «никогда», 1 — «редко», 2 — «наполовину», 3 — «часто», 4 — «постоянно». Во второй и третьей частях вопросов возможен ответ «невозможно дать ответ», в данном случае вопрос не участвовал в расчете. Окончательное значение OSDI высчитывали по формуле $OSDI = (\text{сумма баллов за все отвеченные вопросы}) \times 25 / \text{количество вопросов, на которые получен ответ}$. По сумме баллов оценивали выраженность ССГ: 0–12 баллов — нет проявлений ССГ; 13–22 балла — слабо выраженный ССГ; 23–32 балла — ССГ умеренной степени; 33–100 баллов — ССГ тяжелой степени.

Исследование зрительных функций проводили по обычным методикам: визометрию с помощью проектора знаков «Reichert» (США) и набора линз; офтальмотонометрию — с помощью анализатора биохимических свойств роговицы Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert, США).

Биомикроскопию применяли для оценки состояния переднего отрезка глазного яблока и степени клинических проявлений, характерных для глаукомы и синдрома сухого глаза (щелевая лампа Reichert (США); исследование суммарной (общей) слезопродукции — с помощью пробы Ширмера. При интерпретации данных мы пользовались следующими критериями: 25 мм и более — гиперсекреция, 15–25 мм — нормосекреция, 10–15 мм — пограничное состояние, менее 10 мм — гипосекреция слезной жидкости. Исследование времени разрыва слезной пленки (ВРСП) выполняли с помощью пробы Норна. При интерпретации результатов пользовались следующими критериями: у здоровых людей в возрасте 16–35 лет ВРСП составляет $21,1 \pm 2,0$ с, 60–80 лет — $11,6 \pm 1,9$ с.

Статистический анализ проводился с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с применением Microsoft Excel 2010, а также Statistica 13.3, StatSoft, Inc. В ряде случаев за основной метод обработки данных была взята описательная статистика.

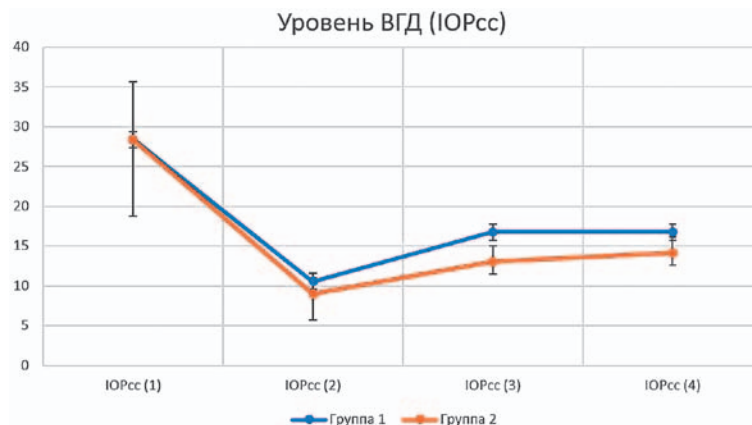


Рис. 1. Динамика уровня офтальмотонуса у пациентов, применявших консервант-содержащую (группа 1) и бесконсервантную (группа 2) терапию до антиглаукомной операции

Fig. 1. Dynamics of the IOP in patients using preservative (group 1) and non-preservative therapy (group 2) before glaucoma surgery

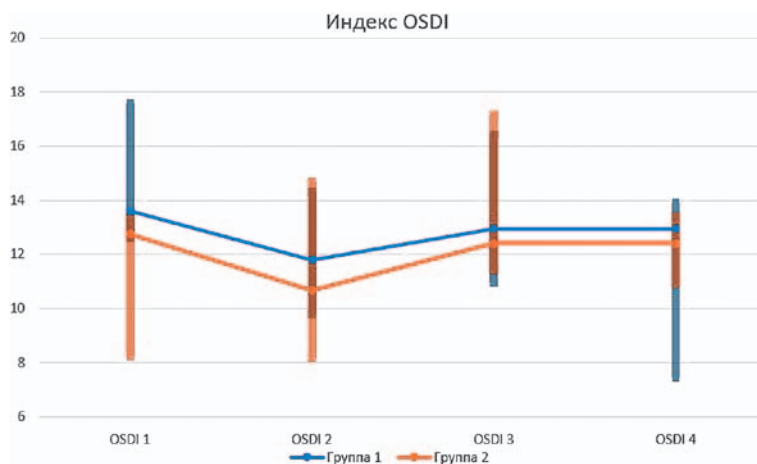


Рис. 2. Динамика показателя OSDI у пациентов, применявших консервант-содержащую (группа 1) и бесконсервантную (группа 2) терапию до антиглаукомной операции

Fig. 2. Dynamics of the OSDI index in patients using preservative (group 1) and non-preservative therapy (group 2) before glaucoma surgery

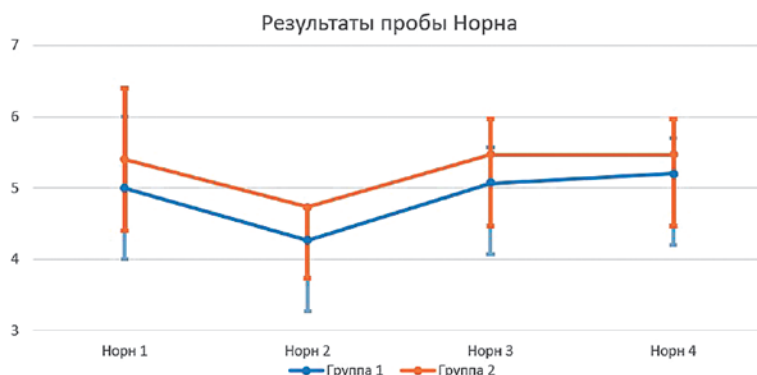


Рис. 3. Динамика показателя пробы Норна у пациентов, применявших консервант-содержащую (группа 1) и бесконсервантную (группа 2) терапию до антиглаукомной операции

Fig. 3. Dynamics of the Norn index in patients using preservative (group 1) and non-preservative therapy (group 2) before glaucoma surgery

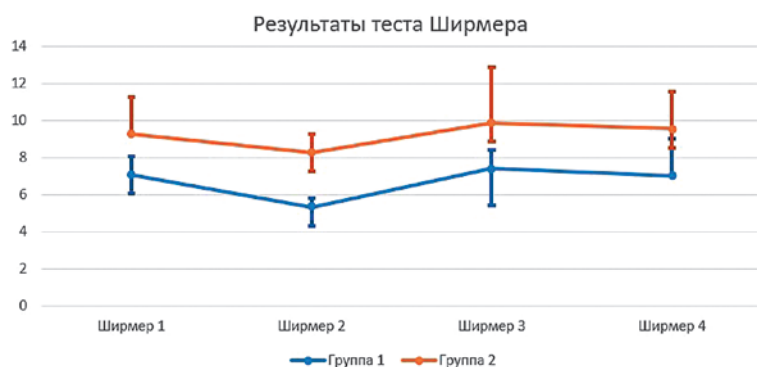


Рис. 4. Динамика показателя теста Ширмера у пациентов, применявших консервант-содержащую (группа 1) и бесконсервантную (группа 2) терапию до антиглаукомной операции

Fig. 4. Dynamics of the Shirmer test index in patients using preservative (group 1) and non-preservative therapy (group 2) before glaucoma surgery

Средние значения (M) определялись для нормально распределенных данных статистической выборки. Среднеквадратичное отклонение (σ) рассчитывалось для оценки дисперсии, характеризующей степень различия каждого значения от среднего. Оценка достоверности результатов исследования проводилась с использованием ошибок репрезентативности (m) и критерия Стьюдента (t). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$, оценка взаимосвязей между показателями — с помощью метода корреляции Спирмена (R_s).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех больных операция прошла без осложнений, при этом было достигнуто стойкое снижение ВГД (рис. 1). До операции пациенты группы I принимали в оперируемый глаз в среднем 2,9 препарата, пациенты группы II — 2,8 препарата, в том числе бесконсервантный препарат травопрост.

Исходные значения OSDI, тестов Ширмера и Норна составили в группе I: $13,6 \pm 5,0$ балла, $7,1 \pm 1,8$ мм и $5,0 \pm 0,9$ с соответственно, в группе II до СТЭ — $12,7 \pm 4,1$ балла, $5,4 \pm 1,4$ мм и $5,4 \pm 1,3$ с соответственно (рис. 2–4).

Через неделю после операции наблюдалось кратковременное ухудшение показателей, по которым оценивали ССГ: в группе I: OSDI составил $11,8 \pm 3,3$ балла, пробы Ширмера и Норна — $5,3 \pm 1,3$ мм и $4,3 \pm 1,0$ с соответственно; в группе II: OSDI — $10,7 \pm 3,5$ балла, пробы Ширмера и Норна, соответственно, $8,2 \pm 2,2$ мм и $4,7 \pm 1,3$ с.

Через 1 и 3 месяца показатели ССГ улучшились, причем более выражено — в группе I: через 1 и 3 месяца OSDI составил, соответственно, $12,9 \pm 3,7$ и $12,9 \pm 4,2$; проба Ширмера, соответственно, $7,4 \pm 1,9$ и $7,0 \pm 1,8$ мм; проба Норна — $5,1 \pm 0,8$ и $5,2 \pm 0,9$ с.

В группе II через 1 и 3 месяца после СТЭ OSDI составил $12,4 \pm 3,0$ и $12,4 \pm 2,4$ балла, проба Ширмера — $9,9 \pm 2,1$ и $9,5 \pm 1,7$ мм, проба Норна — $5,5 \pm 1,2$ и $5,5 \pm 1,3$ с соответственно.

Во все сроки наблюдения, кроме недели 1, наблюдалась достоверная межгрупповая разница между исследуемыми показателями ССГ ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное использование консервант-содержащей гипотензивной терапии способствует развитию хронического токсико-аллергического конъюнктивита, влияющего на долгосрочный прогноз СТЭ и качество жизни, связанное с ССГ. Одним из способов

минимизации подобных отрицательных эффектов является использование бесконсервантных препаратов при подборе антиглаукомной терапии. Применение бесконсервантной формы травопроста является оправданным из-за его высокой избирательности к FP-простаноидным рецепторам, что обеспечивает высокую эффективность и меньшую выраженность побочных эффектов. Улучшение показателей ССГ, ассоциированное

с отменой лекарственной терапии после операции, более выражено в группе пациентов, изначально принимавших бесконсервантные препараты.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Антонов А.А. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Витков А.А. — сбор и обработка материала, написание статьи;
Дорофеев Д.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка;
Волжанин А.В. — написание статьи, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Еричев В.П., Онищенко А.Л., Куроедов А.В. Офтальмологические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. Клиническая офтальмология. 2019;19(2):81–86.
Erichen VP, Onishchenko AL, Kuroyedov AV. Ophthalmic risk factors for the development of primary open-angle glaucoma. Clinical ophthalmology. 2019;19(2):81–86 (In Russ.). doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-2-81-86
- Петров С.Ю., Волжанин А.В. Синустрабекулэктомия: история, терминология, техника. Национальный журнал Глаукома. 2017;16(2):82–91.
Petrov SYu, Volzhanin AV. Trabeculectomy: history, terminology, technique. National Journal glaucoma. 2017;16(2):82–91 (In Russ.)
- Антонов А.А., Вострухин С.В., Волжанин А.В. Влияние аналогов простагландинов на колебания внутриглазного давления при изменении положения тела. Клиническая офтальмология. 2022;22(2):103–107.
Antonov AA, Vosturkhin SV, Volzhanin AV. Influence of prostaglandin analogs on intraocular pressure fluctuations with changes in body position. Clinical ophthalmology. 2022;22(2):103–107 (In Russ.). doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-103-107
- Терещенко М.В., Егоров А.Е., Мовсисян А.Б. Рациональная фармакотерапия первичной открытоугольной глаукомы у пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая офтальмология. 2022;22(4):234–239.
Tereshchenko MV, Egorov AE, Movsisyan AB. Rational pharmacotherapy of primary open-angle glaucoma in elderly and senile patients. Clinical ophthalmology. 2022;22(4):234–239 (In Russ.). doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-4-234-239
- Антонов А.А., Козлова И.В., Витков А.А. Максимальная медикаментозная терапия глаукомы — что есть в нашем арсенале? Национальный журнал Глаукома. 2020;19(2):51–58.
Antonov AA, Kozlova IV, Vitkov AA. Maximum medical therapy for glaucoma — what is in our arsenal? National Journal glaucoma. 2020;19(2):51–58. (In Russ.). doi: 10.25700/NJG.2020.02.06
- Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей хирургии глаукомы. Противовоспалительные препараты и новые тенденции. Офтальмология. 2017;14(2):99–105.
Petrov SYu. Modern methods of controlling wound healing after fistulizing glaucoma surgery. Anti-inflammatory drugs and new trends. Ophthalmology in Russia. 2017;14(2):99–105 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2017-2-99-105
- Дорофеев Д.А., Витков А.А., Горобец А.В., Еськова М.В., Ефимова К.А., Канафин Е.В., Кирилик Е.В., Лукьянова К.О. Эффективность и безопасность применения гипотензивного бесконсервантного препарата при длительной терапии глаукомы. Вестник офтальмологии. 2022;138(5):66–72.
Dorofeev DA, Vitkov AA, Gorobets AV, Eskova MV, Efimova KA, Kanafin EV, Kirilik EV, Lukyanova KO. Efficacy and safety of an antihypertensive drug without preservatives in long-term therapy of glaucoma. Annales of Ophthalmology. 2022;138(5):66–72 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202213805166
- Дорофеев Д.А., Антонов А.А., Горобец А.В., Кирилик Е.В., Сафронова А.К., Синицын А.И., Поздеева О.Г., Шатрова Ю.М., Тсыганов А.З. Дискомфорт при инстилляции антигипертензивных и окклюзионных препаратов на поверхности глаза у пациентов с глаукомой. Russian Open Medical Journal. 2022;11:e0407.
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». РМЖ Клиническая офтальмология. 2017;17(2):74–82.
Abysheva LD, Avdeev RV, Aleksandrov AS. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. RMJ Clinical Ophthalmology. 2017;17(2):74–82 (In Russ.).
- Ловпаче Д.Н., Дорофеев Д.А. Фармакоэкономическая целесообразность применения бесконсервантной терапии при лечении первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с синдромом «сухого глаза» (промежуточные результаты). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;18(4):195–200.
Lovpache DN, Dorofeev DA. Pharmacoeconomic expediency of the use of preservative-free therapy in the treatment of primary open-angle glaucoma in patients with the dry eye syndrome (intermediate results). Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology 2017;18(4):195–200 (In Russ.).
- Дорофеев Д.А., Брежнев А.Ю., Газизова И.Р., Глазунова М.А., Кирилик Е.В., Куроедов А.В., Селезнев А.В., Шукуров А.Г. Предпосылки применения бесконсервантных препаратов при медикаментозной терапии глаукомы. Офтальмология. 2021;18(3):532–538.
Dorofeev DA, Brezhnev AYU, Gazizova IR, Glasunova MA, Kirilik EV, Kuroedov AV, Seleznev AV, Shukurov AG. Prerequisites to Use Preservative-Free Drugs in Medication Therapy of Glaucoma. Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):532–538 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2021-3-532-538
- Дорофеев Д.А., Тур Е.В., Визгалова Л.О., Тряпицын И.Д., Цыганов А.З. Влияние бесконсервантной терапии первичной открытоугольной глаукомы на состояние глазной поверхности при комбинированном лечении (промежуточные результаты). Вестник офтальмологии. 2019;135(6):52–59.
Dorofeev DA, Tur EV, Vizgalova LO, Tryapitsin ID, Ciganov AZ. The effect of preservative-free treatment of primary open-angle glaucoma on the state of ocular surface in combination therapy (intermediate results). Vestnik Oftalmologii. 2019;135(6):52–59 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201913506152

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Антонов Алексей Анатольевич
кандидат медицинских наук, заведующий отделом глаукомы
ул. Россолимо, 11А, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5171-8261>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Витков Александр Александрович
младший научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Россолимо, 11А, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7735-9650>

ГАУЗ «Городская клиническая больница № 2», поликлиника № 1
Дорофеев Дмитрий Александрович
врач-офтальмолог, руководитель городского глаукомного кабинета
ул. Российская, 200, Челябинск, 454090, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3352-81701>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Волжанин Андрей Вячеславович
кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела глаукомы;
ул. Россолимо, 11А, Москва, 119021, Российская Федерация;
<https://orcid.org/0000-0002-1421-8882>

ABOUT THE AUTHORS

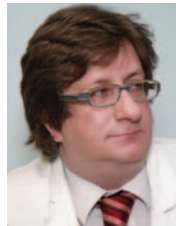
M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Antonov Aleksey A.
head of Glaucoma department
Rossolimo str., 11A, Moscow, 11902, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5171-8261>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases,
Vitikov Aleksandr A.
junior researcher of Glaucoma department
Rossolimo str., 11A, Moscow, 11902, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7735-9650>

Chelyabinsk Public Clinical Hospital No. 2, Polyclinic No. 1
Dorofeev Dmitriy A.
ophthalmologist, head of the city glaucoma room
Rossiyskaya str., 200, Chelyabinsk, 454090, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3352-81701>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Volzhanin Andrey V.
PhD, junior researcher of Glaucoma department
Rossolimo str., 11A, Moscow, 11902, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1421-8882>

Эффективность и безопасность терапии хронического блефарита

С.В. Янченко^{1,2,3}А.В. Малышев^{1,2}Ш.Ж. Тешаев³Л.М. Петросян²Ш.Ш. Рамазонова³

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. М. Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»
Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. Первого мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

³ Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан
ул. А. Навои, 1, Бухара, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):772–779

Цель: оценить эффективность и безопасность применения нетилмицина в лечении пациентов с хроническим блефаритом.

Пациенты и методы. Были обследованы 30 пациентов с задним или смешанным хроническим блефаритом (ХБ), дисфункцией мейбомиевых желез (ДМЖ) и синдромом сухого глаза (ССГ). Все пациенты получали инстилляцию 0,3 % нетилмицина (Неттацин, 3 раза в сутки) и аппликацию 0,3 % нетилмицина (Неттависк, на ночь), в течение 14 дней. Оценивали интегральный показатель субъективных симптомов ХБ (ИП-С, баллы); интегральный показатель объективных признаков ХБ (ИП-О, баллы); OSDI (баллы); время разрыва слезной пленки (ВРСП, с); высоту нижнего слезного мениска (ВНСМ, мм; OptoVue); показатель иссушения по Bijsterveld (ПК, баллы); тяжесть ДМЖ по Korb (Т-ДМЖ, баллы). Контрольные точки: 1 — при включении в исследование, 2 — 15-е сутки наблюдения. Критерии эффективности терапии включали статистически достоверную положительную динамику ИП-С и ИП-О, а критерии безопасности — отсутствие достоверной отрицательной динамики OSDI, ВРСП, ВНСМ, ПК, Т-ДМЖ.

Результаты. Во 2-й контрольной точке отмечено статистически значимое снижение ИП-С (с $3,62 \pm 0,49$ до $2,47 \pm 0,50$) и ИП-О (с $3,58 \pm 0,50$ до $2,45 \pm 0,50$). Во 2-й контрольной точке также было зафиксировано статистически значимое снижение OSDI (с $35,40 \pm 3,59$ до $26,40 \pm 3,06$) и недостоверная тенденция к снижению ВНСМ (с $325,10 \pm 21,26$ до $319,80 \pm 41,26$), увеличению ПК (с $5,10 \pm 0,40$ до $5,23 \pm 0,50$), увеличению ВРСП (с $5,47 \pm 0,57$ до $5,63 \pm 0,56$) и снижению Т-ДМЖ (с $2,16 \pm 0,38$ до $1,97 \pm 0,18$). **Заключение.** В результате применения 0,3 % нетилмицина отмечено достоверное снижение тяжести симптомов и признаков ХБ, что свидетельствует о хорошей клинической эффективности лечебного воздействия. Вместе с тем отсутствие на фоне терапии достоверной отрицательной динамики показателей, характеризующих состояние глазной поверхности (OSDI, ВРСП, ВНСМ, ПК, Т-ДМЖ), свидетельствует о безопасности применения 0,3 % нетилмицина для лечения ХБ в условиях сопутствующей патологии, включающей ДМЖ и ССГ.

Ключевые слова: хронический блефарит, дисфункция мейбомиевых желез, синдром сухого глаза, нетилмицин

Для цитирования: Янченко С.В., Малышев А.В., Тешаев Ш.Ж., Петросян Л.М., Рамазонова Ш.Ш. Эффективность и безопасность терапии хронического блефарита. *Офтальмология*. 2023;20(4):772–779. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-772-779>

Прозрачность финансовой деятельности. Исследование проводилось при поддержке гранта № 19-415-230007 р_а Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) и Министерства образования, науки и молодежной политики Краснодарского края.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Бауш Хелс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Бауш Хелс».

Конфликт интересов отсутствует

Efficacy and Safety of Chronic Blepharitis Treatment

S.V. Yanchenko^{1,2,3}, A.V. Malyshev^{1,2}, Sh.Zh. Tessaev³, L.M. Petrosyan², Sh.Sh. Ramazonova³

¹ Kuban State Medical University

M. Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

² Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1

1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

³ Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino

A. Navoi str., 1, Bukhara, Uzbekistan

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):772–779

Purpose: to evaluate the netilmicin efficacy and safety in chronic blepharitis treatment. **Methods:** 30 posterior or mixed chronic blepharitis (CB), meibomian gland dysfunctions (MGD) and dry eye (DE) patients were examined. All patients received 0.3 % netilmicin (Nettacin; instillations, 3 times a day) and 0.3 % netilmicin (Nettavis; applications, at night) for 14 days. Evaluated: integral indicator of CB subjective symptoms (II-SS, scores); integral indicator of CB objective signs (II-OS, scores); OSDI (scores); tear film break up time (TBUT, s); lower tear meniscus height (LTMH, μm ; OptoVue); Bijsterveld's xerosis index (XI, scores); Horb's MGD severity (MGD-S, scores). Control points: 1 — when included in the study, 2 — 15 days of observation. The criteria for the therapy effectiveness included the II-OS and II-SS positive dynamics, and the safety criteria included the absence of significant negative dynamics of OSDI, TBUT, LTMH, XI, MGD-S. Statistics: $M \pm s$ calculation, Wilcoxon t-test (differences were considered significant at $p < 0.05$). **Results.** At the 2nd control point, there was a statistically significant decrease in II-SS (from 3.62 ± 0.49 to 2.47 ± 0.50) and II-OS (from 3.58 ± 0.50 to 2.45 ± 0.50). Also, at the 2nd control point, a significant decrease in OSDI was recorded (from 35.40 ± 3.59 to 26.40 ± 3.06) and insignificant trend towards a decrease in LTMH (from 325.10 ± 21.26 to 319.80 ± 41.26), an increase in XI (from 5.10 ± 0.40 to 5.23 ± 0.50), an increase in TBUT (from 5.47 ± 0.57 to 5.63 ± 0.56) and a decrease in MGD-S (from 2.16 ± 0.38 to 1.97 ± 0.18). **Conclusion.** As a result of the use of 0.3 % netilmicin, a significant decrease in the severity of CB symptoms and signs was noted, which indicates a good clinical effectiveness of the therapeutic effect. At the same time, the absence of significant negative dynamics of indicators characterizing the state of the ocular surface (OSDI, TBUT, LTMH, XI, MGD-S) during therapy indicates the safety of using 0.3 % netilmicin for the CB treatment in conditions of comorbidity, including MGD and DE.

Keywords: chronic blepharitis, meibomian gland dysfunction, dry eye syndrome, netilmicin

For citation: Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Tessaev Sh.Zh., Petrosyan L.M., Ramazonova Sh.Sh. Efficacy and Safety of Chronic Blepharitis Treatment. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):772–779. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-772-779>

Transparency of financial activities. The study was supported by Grant No. №19-415-230006 p_a of the Russian Foundation for Fundamental Research (RFFR) and the Ministry of Education, Science and Youth Policy of Krasnodar Territory.

The article was prepared with the support of Bausch Health LLC. The article expresses the position of the authors, which may differ from the position of Bausch Health LLC.

There is no conflict of interests

Блефарит — одно из наиболее часто встречающихся офтальмологических заболеваний по данным обращаемости, вместе с тем задача оптимизации терапии этой патологии в настоящее время не решена еще в полной мере [1–3]. Течение блефарита может принимать хронический характер, что в ряде случаев связано с нерациональной антибактериальной терапией, приводящей к антибиотикорезистентности [1, 4]. Нередко задний и смешанный блефарит сопровождаются дисфункцией мейбомиевых желез (ДМЖ), ассоциированным с ней липидодефицитом и синдромом сухого глаза (ССГ), связанным с повышенной испаряемостью слезной пленки [5–7].

Известно, что хронический блефарит и сопутствующий ССГ являются причиной отказа в проведении офтальмохирургических вмешательств у пациентов различных возрастных групп (лазерных рефракционных операций, фактоэмульсификации катаракты) и требуют проведения предоперационной подготовки для минимизации рисков послеоперационных осложнений [7–10]. Лечебное воздействие у пациентов с хроническим блефаритом (ХБ) и ДМЖ включает этиотропную (антибактериальную, акарицидную), противовоспалительную, слезозаместительную терапию и гигиену век [1–3]. Ряд

авторов с целью минимизации риска развития токсико-аллергических осложнений терапии при одновременном назначении различных фармакологических групп препаратов предлагает проводить этапное лечение: 1-й этап — санация переднего отрезка глаза (антибактериальная терапия *ex juvantibus* препаратами с высокой активностью и минимальной кератотоксичностью); 2-й этап — гигиена век (при необходимости, включающая акарицидное лечение); 3-й этап — слезозаместительная терапия, а в отдельных случаях — противоаллергическое лечение [3, 11, 12]. При проведении 1-го этапа терапии важным моментом является выбор антибактериального препарата для обеспечения максимальной эффективности лечения (широта спектра, минимальные риски резистентности) [1, 3]. Вместе с тем большое значение имеет и безопасность воздействия антибактериального препарата в отношении глазной поверхности, учитывая наличие у большинства пациентов данной категории изменений по типу ССГ [5, 7, 13].

Таким образом, дальнейшая оптимизация терапии ХБ в условиях ДМЖ и ССГ, особенно у больных перед проведением офтальмохирургических вмешательств, остается актуальной задачей современной офтальмологии

[5, 8, 10]. Одним из препаратов выбора для проведения антибактериальной терапии может быть офтальмологический раствор аминогликозида — 0,3 % нетилмицина, эффективность и безопасность которого в терапии ХБ в условиях изменений глазной поверхности, таких как ДМЖ и ССГ, было решено оценить в рамках настоящего исследования.

Наш выбор препарата для терапии ХБ был обусловлен данными ряда авторов о высокой эффективности нетилмицина в отношении большинства возбудителей воспалительных заболеваний переднего отрезка глазного яблока бактериальной этиологии [14–18]. С другой стороны, нетилмицин демонстрирует высокую активность в сравнении с другими антибактериальными препаратами (хлорамфеникол, моксифлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, тобрамицин) в отношении изолятов метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), которые довольно часто выявляются у пациентов с ХБ после нескольких курсов неэффективной и нерациональной антибиотикотерапии в анамнезе [4]. С нашей точки зрения, указанное обстоятельство позволяет считать нетилмицин препаратом выбора для проведения антибактериальной терапии *ex juvantibus* у данной категории пациентов. Кроме того, нетилмицин показывает достоверно более низкую цитотоксичность по сравнению с цiproфлоксацином и тобрамицином в культуре клеток, что позволяет говорить о хорошем «профиле безопасности» указанного препарата [19]. По нашему мнению, низкая цитотоксичность нетилмицина может быть критерием выбора данного антибиотика для проведения лечебного воздействия у пациентов с ХБ в условиях коморбидной патологии, представленной изменениями глазной поверхности по типу ДМЖ и ССГ. Приведенные соображения определили актуальность и цель исследования.

Цель: оценить эффективность и безопасность применения нетилмицина в лечении пациентов с хроническим блефаритом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 30 пациентов с хроническим блефаритом (12 мужчин, 18 женщин от 45 до 68 лет, средний возраст $59,4 \pm 8,2$ года). Критерии включения: задний или смешанный блефарит; ДМЖ; ССГ легкой степени (по В.В. Бржескому и соавт., 2003; 2016); неэффективность ранее проводившейся местной антибактериальной терапии [2]. Критерии исключения: ССГ средней тяжести, тяжелый и особо тяжелый ССГ. Несмотря на двусторонний характер ХБ, для исключения завышения статистической значимости оцениваемых показателей (в соответствии с принципом «один пациент — один глаз») в исследование включали один глаз пациента с максимальной выраженностью симптомов и признаков ХБ [20].

Все пациенты, включенные в исследование, получали местную антибактериальную терапию *ex juvantibus* в виде инстилляций 0,3 % нетилмицина 3 раза в сутки

и аппликации 0,3 % нетилмицина (Неттависк на ночь) в течение 14 дней. Основанием для дополнительного проведения аппликаций нетилмицина были данные научной литературы о том, что время лечебного воздействия мазевых лекарственных форм достоверно больше, чем при использовании инстилляций, что дает возможность продолжать терапию в течение ночного периода «свободного» от инстилляций [21].

Методы исследования: оценка интегрального показателя субъективных симптомов хронического блефарита (ИП-С, баллы; выраженность «зуда» и «жжения» оценивали в баллах 5-балльной шкалы, где оценке «0» соответствовало отсутствие симптома, а оценке «5» — его максимальная выраженность; полученные балльные оценки суммировали и усредняли; расчет интегрального показателя объективных признаков ХБ (ИП-О, баллы; выраженность гиперемии и отека краев век оценивали в баллах 5-балльной шкалы, полученные оценки суммировали и усредняли); оценка субъективных симптомов ССГ (OSDI, баллы 100-балльной шкалы); расчет времени разрыва слезной пленки (ВРСП, с; тест Норна); определение высоты нижнего слезного мениска (ВНСМ, мкм; Opto-Vue); расчет показателя ксероза по Bijsterveld при окрашивании лиссаминовым зеленым (ПК, баллы 9-балльной шкалы); оценка тяжести ДМЖ (Т-ДМЖ, баллы 3-балльной шкалы) по Norn в модификации Korb: ДМЖ легкой степени выявляли в том случае, если «молочный» секрет при компрессии края века выделялся из ≈ 50 % выводных протоков мейбомиевых желез, средней тяжести, если густой секрет выделялся менее чем из 50 % выводных протоков, а тяжелую ДМЖ определяли, если густой или гнойный секрет выделялся менее чем из 25 % протоков; результаты оценки выражали в баллах, оценке «1» соответствовала ДМЖ легкой степени, оценке «2» — ДМЖ средней степени, а оценке «3» — ДМЖ тяжелой степени) [2, 5, 22–25].

Контрольные точки: 1 — при включении в исследование, 2 — после проведения курса терапии (15-е сутки наблюдения). Критерием эффективности терапии ХБ была положительная динамика ИП-С и ИП-О (баллы), а критерием безопасности — отсутствие отрицательной динамики показателей, характеризующих состояние глазной поверхности: OSDI (баллы), ВРСП (с), ВНСМ (мкм), ПК (баллы), Т-ДМЖ (баллы).

Статистика: проведен расчет среднего и СКВО ($M \pm s$), оценка эффективности и безопасности терапии (t -критерий Уилкоксона), расчет эмпирических значений указанных критериев и сравнение их с критическими значениями, определенными исходя из числа пациентов в подгруппах наблюдения; значение p определяли по таблице; различия считали значимыми при $p < 0,05$ [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в таблицах 1, 2 и на рисунках 1, 2.

У всех пациентов на момент включения в исследование присутствовали как отчетливые субъективные симптомы хронического блефарита («зуд», «жжение»; табл. 1), так и его объективные признаки (гиперемия и отек краев век; табл. 1; рис. 1С, 2А). У части больных, помимо указанного, определялись чешуйки и корочки на краях век и ресницах (при наличии смешанного ХБ); гиперемия и отек конъюнктивы (рис. 1А, С). У всех наблюдавшихся была диагностирована ДМЖ (преимущественно средней степени тяжести по результатам компрессионного теста по Korb), проявлявшаяся изменением консистенции мейбума и образованием «пробок» (из загустевшего секрета и гиперкератозного материала), обтурирующих устья выводных протоков мейбомиевых желез, что приводило к снижению количественных параметров секреции (табл. 2; рис. 1С, 2А). Имевший место липидодефицит, ассоциированный с ДМЖ, по-видимому, являлся основной причиной наличия ССГ легкой степени тяжести (по В.В. Бржескому и соавт.), связанного с повышенной испаряемостью слезной пленки у всех лиц, вошедших в исследование (табл. 2) [2, 6].

Результаты ОКТ менискометрии (высота нижнего слезного мениска ≥ 250 мкм) свидетельствовали об отсутствии вододефицита, а результаты окрашивания конъюнктивы и роговицы лиссаминовым зеленым (показатель ксероза по Bijsterveld > 3 баллов) — о присутствии муцинодефицита «заякоренных» муцинов у всех пациентов (табл. 2) [5, 6]. Необходимо отметить, что окрашивание лиссаминовым зеленым во всех случаях позволило выявить так называемый симптом «дворников» (“lid viper epitheliopathy”), что дополнительно подтверждало присутствие ССГ и наличие дисфункции мейбомиевых желез [6, 10, 13].

Субъективные симптомы хронического блефарита, ДМЖ и ССГ, помимо перечисленного, были представлены «зрительными флуктуациями», отчетливым

дискомфортом при необходимости длительной работы с монитором и частыми мигательными движениями. Уровень OSDI превышал значение, характеризующее норму (≤ 15 баллов), и у всех больных был больше 20 баллов [6].

В результате применения 0,3 % нетилмицина (в виде инстилляций в течение дня и аппликаций на ночь) было отмечено статистически достоверное снижение величины интегрального показателя объективных проявлений

Таблица 1. Динамика интегрального показателя субъективных симптомов (ИП-С) и интегрального показателя объективных признаков (ИП-О) у пациентов с хроническим блефаритом в результате терапии

Table 1. Subjective symptoms integral indicator (II-SS) and objective signs integral indicator (II-OS) dynamics in chronic blepharitis patients as a therapy result

Оцениваемые показатели / Estimated indicators ($M \pm s$)	Контрольные точки / Control points	
	1 st — включение в исследование / 1 st — inclusion in the study	2 nd — после терапии / 2 nd — after therapy
ИП-С, баллы / II-SS, scores	$3,62 \pm 0,49$	$2,47 \pm 0,50^*$
ИП-О, баллы / II-OS, scores	$3,58 \pm 0,50$	$2,45 \pm 0,50^*$

Примечание: * достоверность отличия от состояния до терапии (t-критерий Уилкоксона), $p < 0,05$. ИП-С — интегральный показатель субъективных симптомов хронического блефарита; ИП-О — интегральный показатель объективных симптомов хронического блефарита.

Note: * the significance of the difference from the state before the therapy (Wilcoxon's t-test), $p < 0.05$. II-SS — chronic blepharitis subjective symptoms integral indicator; II-OS — chronic blepharitis objective signs integral indicator.

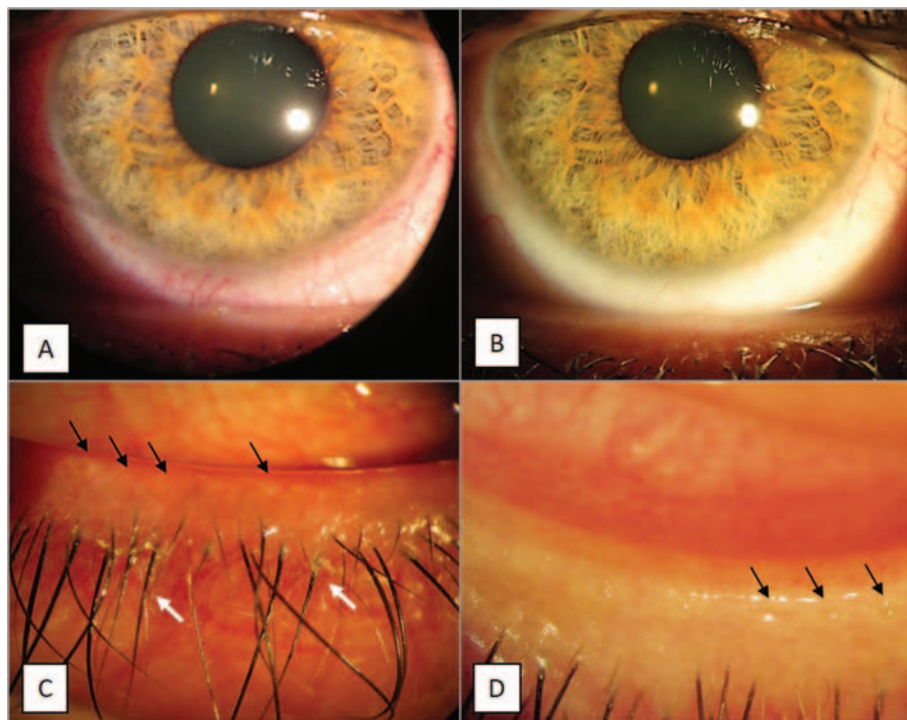


Рис. 1. Динамика состояния век и конъюнктивы у пациента со смешанным блефаритом в результате терапии: А, С — состояние при включении в исследование; В — уменьшение гиперемии и отека конъюнктивы; Д — очищение век и ресниц от корочек, уменьшение отека и гиперемии края века, улучшение состояния устьев мейбомиевых желез (эвакуация пробок из измененного мейбума)

Fig. 1. The eyelid and conjunctiva condition dynamics in the mixed blepharitis patients as a result of therapy: A, C — condition at inclusion in the study (1st control point); B — conjunctival hyperemia and edema decreased (2nd control point); D — the eyelids and eyelashes cleared of crusts, hyperemia and edema of the eyelid margin decreased, the condition of the meibomian glands orifice improved

хронического блефарита (табл. 1; рис. 1С, D; рис. 2А, В), а также интегрального показателя субъективных симптомов ХБ (табл. 1), что свидетельствует о хорошей

клинической эффективности антибактериального лечебного воздействия *ex juvantibus*. Полученные нами результаты вполне соотносятся с данными ранее проведенных исследований [14, 26].

Таблица 2. Динамика показателей, характеризующих состояние глазной поверхности у пациентов с хроническим блефаритом, в результате терапии

Table 2. Indicators characterizing the ocular surface state dynamics in chronic blepharitis patients as a therapy result

Оцениваемые показатели / Estimated indicators ($M \pm s$)	Контрольные точки / Control points	
	1 ^{ая} — включение в исследование / 1 st — inclusion in the study	2 ^{ая} — после терапии / 2 nd — after therapy
OSDI, баллы / OSDI, scores	35,40 $\pm$ 3,59	26,40 $\pm$ 3,06*
Время разрыва слезной пленки, с / TBUT, s	5,47 $\pm$ 0,57	5,63 $\pm$ 0,56
Высота слезного мениска, мкм / Lower tear meniscus height, μ m	325,10 $\pm$ 21,26	319,80 $\pm$ 41,26
Показатель ксероза, баллы / Bijsterveld's xerosis index, scores	5,10 $\pm$ 0,40	5,23 $\pm$ 0,50
Тяжесть ДМЖ, баллы / MGD severity, scores	2,16 $\pm$ 0,38	1,97 $\pm$ 0,18

Примечание: * достоверность отличия от состояния до терапии (t-критерий Уилкоксона), $p < 0,05$.
Note: * the significance of the difference from the state before the therapy (Wilcoxon's t-test), $p < 0,05$.

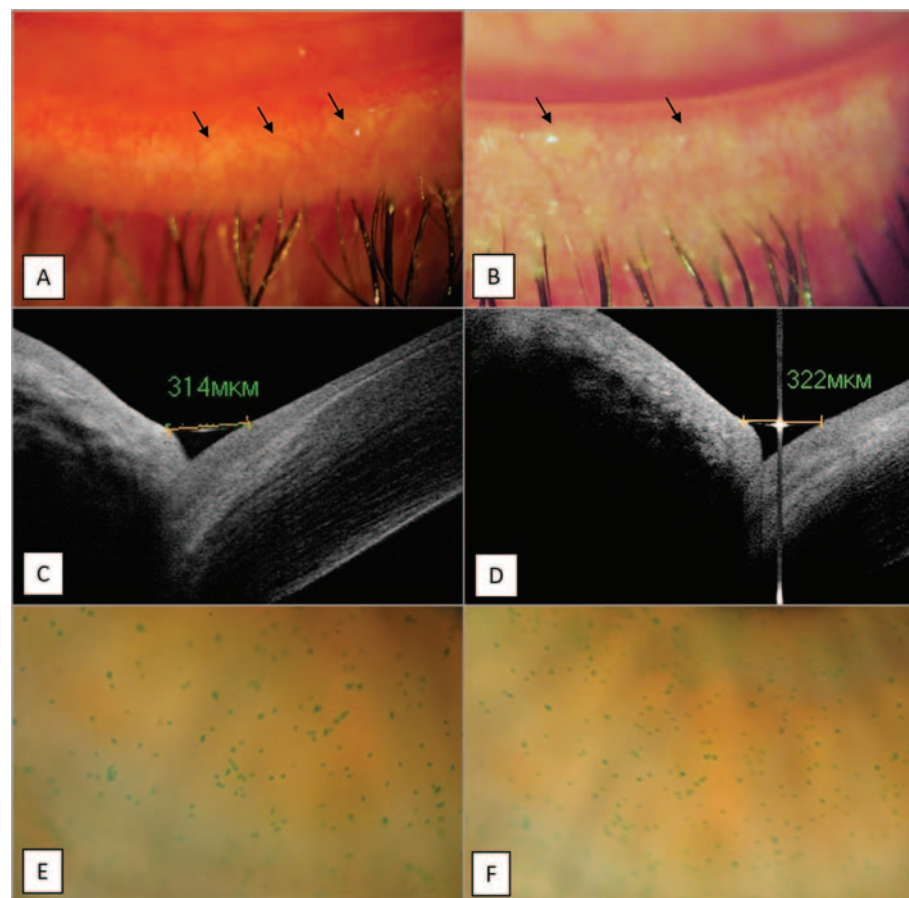


Рис. 2. Динамика состояния глазной поверхности у пациента со смешанным хроническим блефаритом в результате терапии: А, С, Е — состояние при включении в исследование; В — уменьшение выраженности гиперемии и отека края века, улучшение консистенции мейбума и устьев мейбомиевых желез; С, D — стабильная высота нижнего слезного мениска на фоне терапии; Е, F — интенсивность окрашивания роговицы лиссаминовым зеленым стабильная

Fig. 2. The ocular surface state dynamics in mixed chronic blepharitis as a result of therapy: A, C, E — state at inclusion in the study (1st control point); B — eyelid margin hyperemia and edema decreased, the condition of the meibomian glands orifice and meibum consistency improved, meibum consistency improved (2nd control point); C, D — stable lower tears meniscus height during therapy; E, F — lyssamine green cornea staining intensity is stable during therapy

Иллюстрирует результаты исследования клинический пример, представленный на рисунке 1. Так, у пациента 45 лет с хроническим смешанным блефаритом инстилляцией и аппликацией 0,3 % нитилмицина позволили достигнуть снижения интенсивности гиперемии и отека конъюнктивы, гиперемии и отека краев век, очищения краев век и ресниц от корочек. При этом на фоне терапии было зафиксировано улучшение состояния устьев мейбомиевых желез: нормализация консистенции мейбума, эвакуация пробок из загустевшего секрета из устьев выводных протоков.

Результаты оценки влияния антибактериальной терапии хронического блефарита на состояние глазной поверхности в условиях ДМЖ и ССГ приведены в таблице 2.

Как следует из данных, представленных в таблице, во второй контрольной точке не было зафиксировано статистически достоверной отрицательной динамики со стороны показателей, характеризующих состояние глазной поверхности. Напротив, в результате терапии было отмечено статистически достоверное снижение показателя OSDI, а также зафиксирована положительная тенденция к увеличению времени разрыва слезной пленки и снижению тяжести ДМЖ, хотя оказавшаяся статистически недостоверной. У части пациентов также было отмечено уменьшение выраженности симптома «дворников» при окрашивании лиссаминовым зеленым (снижение выраженности эпителиопатии краев век), что свидетельствовало о присутствии положительной тенденции в отношении купирования проявлений ССГ и ДМЖ [7, 10]. Указанная положительная динамика, с нашей точки зрения,

может быть объяснена уменьшением выраженности хронического воспаления глазной поверхности, что соотносится с данными научной литературы [8, 26]. Вместе с тем тенденция к снижению высоты нижнего слезного мениска и увеличению показателя ксероза по Bijsterveld на фоне антибактериальной терапии *ex juvantibus* оказалась статистически недостоверной (табл. 2). В соответствии с выбранными критериями антибактериальная терапия на основе применения 0,3 % нетилмицина оказалась безопасной в отношении влияния на состояние глазной поверхности у пациентов с хроническим блефаритом в условиях ДМЖ и ССГ. С нашей точки зрения, полученные клинические данные о хорошем «профиле безопасности» нетилмицина соотносятся с данными научной литературы о низкой цитотоксичности нетилмицина *in vitro* [19].

Эффективность и безопасность антибактериальной терапии 0,3 % нетилмицином *ex juvantibus* у больных хроническим блефаритом, ДМЖ и ССГ иллюстрирует клинический пример, приведенный на рисунке 2.

У пациента со смешанным хроническим блефаритом, ДМЖ средней тяжести и гиперсекреторным ССГ в результате терапии отмечено снижение интенсивности гиперемии и отека краев век, улучшение консистенции мейбума и состояния устьев мейбомиевых желез (рис. 2А, В). На фоне лечения остались стабильными высота нижнего слезного мениска (рис. 2С, D) и показатель ксероза по Bijsterveld при окрашивании лиссаминовым зеленым (рис. 2Е, F).

Анализ полученных результатов исследования позволяет заключить, что терапия хронического блефарита на основе инстилляций и аппликаций 0,3 % нетилмицина в условиях коморбидной сопутствующей патологии в форме ДМЖ и ССГ показала высокий уровень эффективности и хороший профиль безопасности. Необходимо особенно отметить, что на фоне купирования хронического воспаления глазной поверхности было отмечено достоверное снижение показателя, характеризующего выраженность субъективных симптомов ССГ (табл. 2). Вместе с тем положительная динамика в отношении снижения тяжести ДМЖ в целом по группе оказалась статистически недостоверной, хотя у отдельных пациентов и было зафиксировано улучшение состояния устьев мейбомиевых желез, что проявлялось нормализацией консистенции мейбума и элиминацией пробок из загустевшего секрета, обтурирующих выводные протоки желез (рис. 1С, D; 2А, В). Полученные результаты дают основание считать, что дальнейшее лечение данной категории пациентов может быть связано с проведением патогномоничного воздействия, направленного на восстановление функциональной активности мейбомиевых желез, а именно терапевтической гигиены век [7, 10, 27–29].

Проведенная терапия, как было показано выше, не привела к статистически значимому ухудшению таких показателей, характеризующих состояние глазной поверхности, как ВРСП, ВНСМ, ПК (табл. 2; рис. 2С–F). Однако во 2-й контрольной точке значения ВРСП (при

статистически недостоверной тенденции к увеличению показателя) и ПК (при статистически недостоверной тенденции к увеличению показателя) оставались за пределами граничных значений, характеризующих состояние нормы (табл. 2) [2, 5, 6]. В связи с этим другим направлением дальнейшего лечебного воздействия у рассматриваемых в рамках настоящего исследования пациентов может быть проведение слезозаместительной терапии, направленной на купирование липидодефицита, стабилизацию водного компонента слезной пленки и купирование муцинодефицита «заякоренных» муцинов (борьба с эпителиопатией конъюнктивы и роговицы, а также эпителиопатией краев век) [2, 7, 8]. С нашей точки зрения, с этой целью можно использовать как препараты, «протезирующие» липидный слой слезной пленки (СП), так и препараты на основе гиалуроновой кислоты. Связано это с тем, что слезозаместители на основе гиалуроновой кислоты обладают комплексным механизмом действия, позволяющим нормализовать состояние глазной поверхности, а именно, увеличивать ВРСП путем связывания водного компонента СП, увеличивать продукцию муцинового компонента СП, уменьшать выраженность воспаления, снижать осмолярность СП, улучшать морфофункциональное состояние бокаловидных клеток, эпителиоцитов и мейбомиевых желез [30–33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате применения 0,3 % нетилмицина (инстилляции Неттацина и аппликации Неттависка) было отмечено достоверное снижение тяжести симптомов и признаков хронического блефарита, что свидетельствует о хорошей клинической эффективности терапии. Вместе с тем отсутствие на фоне применения 0,3 % нетилмицина достоверной отрицательной динамики со стороны высоты нижнего слезного мениска и показателя ксероза, а также достоверное снижение показателя OSDI и тенденция к увеличению времени разрыва слезной пленки и снижению тяжести дисфункции мейбомиевых желез позволяет считать указанное воздействие безопасным по его влиянию на состояние глазной поверхности у пациентов с хроническим блефаритом в условиях сопутствующей патологии, включающей дисфункцию мейбомиевых желез и синдром сухого глаза.

Дальнейшее направление терапии у данной категории пациентов, с нашей точки зрения, может быть связано с проведением терапевтической гигиены век (патогномоничное воздействие, направленное на восстановление функциональной активности мейбомиевых желез) и слезозамещением (в том числе путем проведения инстилляций препаратов на основе гиалуроновой кислоты).

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Янченко С.В. — концепция и дизайн исследования, обработка материала, статистический анализ данных, подготовка иллюстраций, написание текста; Малышев А.В., Тешаев Ш.Ж. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Петросян Л.М. — сбор и обработка материала; Рамазонова Ш.Ш. — участие в сборе материала, статистической обработке данных, подготовке иллюстраций и написании текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lindsley K., Matsumura S., Hatfield E., Akpek E.K. Interventions for chronic blepharitis. *Cochran Database of Systematic Reviews*. 2012. Issue 5. Art. No CD005556. doi: 10.1002/14651858.CD005556.pub2.
- Бржецкий В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 448 с.
- Brzhesky V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Dry eye and ocular surface diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2016.448 p. (In Russ.).
- Ковалевская М.А., Майчук Д.Ю., Бржецкий В.В., Майчук Ю.Ф. Синдром «красного глаза»: практическое руководство для врачей-офтальмологов. М., 2010. 108 p.
- Kovalevskaya M.A., Maychuk D.Yu., Brzhesky V.V., Maychuk Yu.F. Red eye syndrome: a practical guide for ophthalmologists. Moscow: 2010. 108 p. (In Russ.).
- Blanco A.R., Sudano Rocco A., Spoto C.G., Papa V. Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus* clinical isolates to netilmicin and other antibiotics commonly used in ophthalmic therapy. *Curr Eye Res*. 2013;38(8):811–816. doi: 10.3109/02713683.2013.780624.
- Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y., Jalbert I., Lekhanont K., Malet F., Na KS, Schaumberg D., Uchino M., Vehof J., Viso E., Vitale S., Jones L. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):334–365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.
- Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, de Paiva CS, Gomes JAP, Hammitt KM, Jones L, Nichols JJ, Nichols KK, Novack GD, Stapleton FJ, Willcox MDP, Wolffsohn JS, Sullivan DA. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf*. 2017 Oct;15(4):802–812. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.003.
- Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. Синдром «сухого глаза» и катарактальная хирургия. монография, сетевое издание. М.: Мир науки, 2023. 133 с. URL: <https://izd-mn.com/PDF/25MNNPM23.pdf>.
- Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V. Dry eye syndrome and cataract surgery. Monograph, online edition. Publishing company "World of science", LLC. 2023. 133. access mode <https://izd-mn.com/PDF/25MNNPM23.pdf>
- Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, Dong PN, Geerling G, Hida RY, Liu Y, Seo KY, Tauber J, Wakamatsu TH, Xu J, Wolffsohn JS, Craig JP. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):575–628. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.006.
- Lu Q, Lu Y, Zhu X. Dry Eye and Phacoemulsification Cataract Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med*. 2021;8:649030. doi: 10.3389/fmed.2021.649030.
- Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. Карапетов Г.Ю., Катханов Т.Г., Петросян Л.М., Баскаков О.А., Доброносова Ю.А., Коломиец Г.Л., Лепа Т.И., Лысов Е.Е., Цеева А.Р. Терапевтическая гигиена век при синдроме сухого глаза перед проведением факэмульсификации катаракты. Вестник офтальмологии. 2023; 139(1): 46–54.
- Sakhnov SN, Yanchenko SV, Malyshev AV, Karapetov GYu, Katkhanov TG, Petrosyan LM, Baskakov OA, Dobronosova YuA, Kolomiets GL, Lepa TI, Lysov EE, Tseeva AR. Eyelid hygiene in correcting the ocular surface condition in dry eye patients before cataract phacoemulsification. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;139(1):46–54 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202313901146.
- Копеева В.Г., Шокирова М.М. Комплексное поэтапное лечение задних блефаритов, сочетанных с демодекозом век. Вестник академии медицинских наук Таджикистана. 2016;4:49–56.
- Korpaeva V.G., Shokirova M.M. Comprehensive step-by-step treatment of posterior blepharitis, combined with demodicosis of the eyelids. *Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan* 2016;4:49–56 (In Russ.).
- Майчук Д.Ю., Лоскарева А.О. Оценка эффективности и безопасности применения геля Блефаровит у пациентов с хроническим блефароконъюнктивитом и синдромом сухого глаза, сочетанным с активным демодекозным компонентом. Офтальмохирургия. 2022;3:41–49. doi: 10.25276/0235-4160-2022-3-41-49.
- Maychuk D.Yu., Loshkareva A.O. Evaluation of the efficacy and safety of the use of Blefarovit gel in patients with chronic blepharokconjunctivitis and dry eye syndrome, combined with an active demodicosis component. *The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;3:41–49. doi: 10.25276/0235-4160-2022-3-41-49.
- Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. Эпидемиология синдрома «сухого глаза» у пациентов перед хирургией катаракты. Офтальмология. 2020;17(2):281–289.
- Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V. Dry eye epidemiology in patients before cataract surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(2):281–289 (In Russ.). doi: 10/18008/1816-5095-2020-2-281-289.
- Papa V, Aragona P, Scuderi AC, Blanco AR, Zola P, Di BA, Santocono M, Milazzo G. Treatment of acute bacterial conjunctivitis with topical netilmicin. *Cornea*. 2002 Jan;21(1):43–47. doi: 10.1097/00003226-200201000-00010.
- Papa V, Blanco AR, Santocono M. Ocular flora and their antibiotic susceptibility in patients having cataract surgery in Italy. *J Cataract Refract Surg*. 2016 Sep;42(9):1312–1317. doi: 10.1016/j.jcrs.2016.07.022.
- Sanfilippo CM, Morrissey J, Janes R, Morris TW. Surveillance of the Activity of Aminoglycosides and Fluoroquinolones Against Ophthalmic Pathogens from Europe in 2010–2011. *Curr Eye Res*. 2016 May;41(5):581–589. doi: 10.3109/02713683.2015.1045084.
- Aslan O, Teberik K, Yucel M, Gur N, Karakoc AE. Effect of topical netilmicin on the reduction of bacterial flora on the human conjunctiva. *Eur J Ophthalmol*. 2008 Jul-Aug;18(4):512–516. doi: 10.1177/112067210801800402.
- Майчук Д.Ю., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. Оценка перспективности применения нетилмицина для топической терапии бактериальных инфекций в офтальмологии с учетом чувствительности основных возбудителей в РФ. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015;17(3):241–249.
- Maychuk D.Yu., Dehnic A.V., Sukhorukova M.V. Evaluation of the prospects for the use of netilmicin for topical therapy of bacterial infections in ophthalmology, taking into account the sensitivity of the main pathogens in the Russian Federation. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;17(3):241–249 (In Russ.).
- Александрова О.И., Хорольская Ю.И., Майчук Д.Ю., Блинова М.И. Исследование общей цитотоксичности антибиотиков аминогликозидного и фторхинолонового ряда на клеточных культурах. Вестник офтальмологии. 2015;131(5):43–53.
- Alexandrova O.I., Horolskaya Yu.I., Maychuk D.Yu., Blinova M.I. Study of the general cytotoxicity of antibiotics of the aminoglycoside and fluoroquinolone series on cell culture. *Annals of Ophthalmology*. 2015;131(5):43–53 (In Russ.).
- Шпак А.А. Вопросы статистического анализа в российских офтальмологических журналах. Офтальмохирургия. 2016;1:73–77.
- Shpak A.A. Issues of the statistical analysis in the Russian ophthalmic journals. *The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2016;1:73–77 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-41602016-1-73-77.
- Greaves J.L., Wilson C.G., Birmingham A.T. Assessment of the preconcurrence residence of an ophthalmic ointment in healthy subjects. *Br. J. clin. Pharmacol*. 1993;35:188–192.
- Korb D.R. The tear film — its role today and in future. In *The Tear Film, structure, function and examination*. Butterworth — Heimann, 2002. 254 p.
- Korb DR, Herman JP, Greiner JV, Scaffidi RC, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA, Douglass T. Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens*. 2005 Jan;31(1):2–8. doi: 10.1097/01.icl.0000140910.03095.5a.
- Nichols KN, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, Lemp MA, Sullivan DA. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary IOVS, Special Issue. 2011;52(4):1923–1929. doi: 10.1167/iov.10-6997a.
- Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch. Ophthalmol*. 1969;82:10–14.
- Oliverio JW, Inferera L, Imelde E. The efficacy of netilmicin/dexamethasone gel combination in the treatment of posterior blepharitis in moderate-severe dry eye patients. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2022;63:1530–A0255.
- Макаров И.А., Полунин Г.С., Куренков В.В., Забегайло А.О., Сафонова Т.Н., Жемчугова А.В., Алиева А., Полунина Е.Г. Эффективность физиотерапевтических и гигиенических процедур при лечении блефароконъюнктивной формы сухого глаза. Офтальмология. 2012;9(2):65–71.
- Makarov IA, Polunin GS, Kurenkov VV, Zabegailo AO, Safonova TN, Zhemchugova AV, Alieva A, Polunina EG. The efficacy of some physiotherapeutic and hygienic procedures for treatment of blepharokconjunctival form of dry eye. *Ophthalmology in Russia*. 2012;9(2):65–71 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2012-2-65-71
- Guillon M, Maissa C, Wong S. Symptomatic relief associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and MGD. *Eye Contact Lens*. 2012 Sep;38(5):306–312. doi: 10.1097/ICL.0b013e3182658699.
- Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н., Федотова Н.В., Орехова О.Ю. Гигиена век в подготовке к лазерной рефракционной хирургии. Вестник офтальмологии. 2016;5:83–88.
- Yanchenko SV, Malyshev AV, Sakhnov SN, Fedotova NV, Orekhova OYu. Eye lid hygiene in chronic allergic blepharokconjunctivitis patients before laser refractive surgery. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2016;5:83–88 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202313901146.
- Aragona P, Papa V, Micali A, Santocono M, Milazzo G. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol*. 2002 Feb;86(2):181–184. doi: 10.1136/bjo.86.2.181.
- Yang YJ, Lee WY, Kim YJ, Hong YP. A Meta-Analysis of the Efficacy of Hyaluronic Acid Eye Drops for the Treatment of Dry Eye Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 1;18(5):2383. doi: 10.3390/ijerph18052383.
- Hynneklev L, Magno M, Vernhardsdottir RR., Moschowits E, Tønseth KA, Dartt DA, Vehof J, Utheim TP. Hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease. *Acta Ophthalmol*. 2022;100:844–860. doi: 10.1111/aos.15159.
- Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н., Цеева А.Р., Одилова Г.Р. Коррекция состояния глазной поверхности у пациентов с синдромом сухого глаза перед факэмульсификацией катаракты. Эффективная фармакотерапия. 2023;19(11):12–16.
- Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Sakhnov S.N., Ceeva A.R., Odilova G.R. Correction of the state of the ocular surface in patients with dry eye syndrome before cataract phacoemulsification. *Effective pharmacotherapy*. 2023;19(11):12–16 (In Russ.). doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-11-12-16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино
Янченко Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры, врач-офтальмолог
ул. М. Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация
ул. Первого мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация
ул. А. Навои, 1, Бухара, Республика Узбекистан

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Малышев Алексей Владиславович
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры глазных болезней, заведующий офтальмологическим отделением
ул. М. Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация
ул. Первого мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино
Тешаев Шухрат Жумаевич
доктор медицинских наук, профессор, ректор
ул. А. Навои, 1, Бухара, Республика Узбекистан

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Петросян Лилит Мгеровна
врач-офтальмолог
ул. Первого мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино
Рамазонова Шохибону Шоимовна
ассистент кафедры офтальмологии
ул. А. Навои, 1, Бухара, Республика Узбекистан

ABOUT THE AUTHORS

Kuban State Medical University
Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1
Bukhara State Medical University named after Abu Ali ibn Sino
Yanchenko Sergei V.
MD, PhD, Assistant Professor, Professor, ophthalmologist
M. Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation
1st May Street, 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation
A. Navoi Street, 1, Bukhara, Uzbekistan

Kuban State Medical University
Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No.1
Malyshev Alexei V.
MD, PhD, Assistant Professor, Professor, head of Ophthalmology department
M. Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation
1st May Street, 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

Bukhara State Medical University named after Abu Ali ibn Sino
Tshaev Shuhrat Zh.
MD, PhD, Professor, rector
A. Navoi Street, 1, Bukhara, Uzbekistan

Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1
Petrosyan Lilit M.
ophthalmologist
1st May Street, 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

Bukhara State Medical University named after Abu Ali ibn Sino
Ramazonova Shohibonu Sh.
ophthalmology department assistant
A. Navoi Street, 1, Bukhara, Uzbekistan

Возможности бесконсервантной терапии первичной открытоугольной глаукомы

С.В. Янченко^{1,2,3}А.В. Малышев^{1,2}Ш.Ж. Тешаев³Л.М. Петросян²Р.Р. Бобоева³Г.Б. Жураева³

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. М. Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»
Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. Первого мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

³ Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан
ул. А. Навои, 1, Бухара, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):780–786

Цель: оценить эффективность и безопасность дженерика травопроста без консерванта у больных с первичной открытоугольной глаукомой. **Пациенты и методы.** Обследованы 40 пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и синдромом сухого глаза (ССГ): 1-я группа (20 больных) с начальной стадией ПОУГ (монотерапия травопростом с консервантом), 2-я группа — с развитой стадией ПОУГ (травопрост с консервантом в составе комбинированной терапии). У всех пациентов травопрост с консервантом был заменен на травопрост без консерванта (Травиолан 1 раз в сутки вечером). Контроль: 1 — при включении в исследование; 2 — через 4 недели после замены травопроста с консервантом на травопрост без консерванта. Критерии эффективности: отсутствие отрицательной динамики внутриглазного давления (ВГД) и периметрических индексов MD и PSD (dB; Optos). Критерии безопасности: отсутствие отрицательной динамики OSDI (баллы), время разрыва слезной пленки (ВРСП; тест Норна, с); высота нижнего слезного мениска (ВНСМ, мкм; OptoVue); показатель ксероза по Bijsterveld (ПК, баллы). **Результаты.** Во 2-й контрольной точке у всех наблюдавшихся не было зафиксировано статистически достоверной динамики ВГД, MD, PSD. У пациентов обеих групп во 2-й контрольной точке была отмечена статистически достоверная положительная динамика OSDI и ВРСП, а у пациентов 1-й группы — достоверная положительная динамика ПК. Тенденция к снижению ПК у больных 2-й группы и динамика ВНСМ в обеих группах оказалась статистически недостоверной. **Заключение.** Травопрост без консерванта продемонстрировал эффективность, сопоставимую с травопростом с консервантом как в ходе монотерапии, так и в составе комбинированного лечения. Достоверная положительная динамика OSDI и ВРСП у пациентов обеих групп и ПК у больных 1-й группы после перевода на травопрост без консерванта свидетельствует о хорошем «профиле безопасности» терапии по ее влиянию на состояние глазной поверхности в условиях ССГ, что, с нашей точки зрения, может способствовать сохранению качества жизни и комплаенса пациентов.

Ключевые слова: глаукома, травопрост без консерванта, дженерик, сухой глаз

Для цитирования: Янченко С.В., Малышев А.В., Тешаев Ш.Ж., Петросян Л.М., Бобоева Р.Р., Жураева Г.Б. Возможности бесконсервантной терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология*. 2023;20(4):780–786. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-780-786>

Прозрачность финансовой деятельности. Исследование проводилось при поддержке гранта № 19-415-230007 р_а Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) и Министерства образования, науки и молодежной политики Краснодарского края.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Бауш Хелс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Бауш Хелс».

Конфликт интересов отсутствует



Possibilities of Preservative-Free Therapy for Primary Open-Angle Glaucoma

S.V. Yanchenko^{1,2,3}, A.V. Malyshev^{1,2}, Sh.Zh. Teshae³, L.M. Petrosyan², R.R. Boboeva³, G.B. Juraeva³

¹ Kuban State Medical University

M. Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

² Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1

1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

³ Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino

A. Navoi str., 1, Bukhara, Uzbekistan

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):780–786

Purpose: to evaluate the efficacy and safety of preservative free travoprost generic in primary open-angle glaucoma patients. **Patients and methods.** 40 patients with compensated primary open-angle glaucoma (POG) and dry eye (DE) were examined: 1st group (20 patients) with the initial stage of POG (travoprost with a preservative monotherapy), 2nd group with an advanced stage of POG (travoprost with a preservative in combination therapy). In all patients, travoprost with a preservative was replaced with preservative free travoprost (Traviolan, 1 time per day, in the evening). Control: 1 — when included in the study; 2 — 4 weeks after replacing travoprost with a preservative for preservative free travoprost. Efficiency criteria: absence of negative dynamics of intraocular pressure (IOP) and MD and PSD perimetric indices (dB; Optos). Safety criteria: absence of OSDI (scores), tear film break up time (TBUT; Norn's test, s), lower tear meniscus height (LTMH, μ m; OptoVue) and Bijsterveld's xerosis index (XI, scores) negative dynamics. **Results.** At the 2nd control point, all observed did not have a statistically significant dynamics of IOP, MD, PSD. In patients of both groups, at the 2nd control point, there was the OSDI and TBUT statistically significant positive dynamics, and in patients of the 1st group — XI statistically significant positive dynamics. The trend towards to XI decreasing in 2nd group patients and the LTMH dynamics in both groups turned out to be statistically insignificant. **Conclusion.** Preservative free travoprost has shown efficacy comparable to that of travoprost with preservative in both monotherapy and combination therapy. Significant positive dynamics of OSDI and TBUT in patients of both groups and XI in 1st group patients after switching to preservative free travoprost indicates a good "safety profile" of therapy in terms of its effect on the ocular surface state in DE conditions, which, from our point of view, may contribute to maintaining the "quality of life" and patients compliance.

Keywords: glaucoma, preservative free travoprost, generic, dry eye

For citation: Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Teshae Sh.Zh., Petrosyan L.M., Boboeva R.R., Juraeva G.B. Possibilities of Preservative-Free Therapy for Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):780–786. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-780-786>

Transparency of financial activities. The study was supported by Grant No. 19-415-230006 p_a of the Russian Foundation for Fundamental Research (RFFR) and the Ministry of Education, Science and Youth Policy of Krasnodar Territory.

The article was prepared with the support of Bausch Health LLC. The article expresses the position of the authors, which may differ from the position of Bausch Health LLC.

There is no conflict of interests

Одним из ведущих направлений лечебного воздействия при первичной открытоугольной глаукоме является гипотензивная терапия [1–3]. Вместе с тем примерно половина пациентов не соблюдает рекомендованный режим инстилляций, что приводит к прогрессированию глаукомной оптической нейропатии [4]. Недостаточный уровень комплаенса связан с различными причинами (непонимание пациентами цели лечения при отсутствии субъективного улучшения состояния на его фоне, наличие побочных эффектов терапии системного и/или местного характера), видное место среди которых занимает развитие или отягощение изменений глазной поверхности по типу синдрома сухого глаза (ССГ) как следствие хронического воздействия консерванта глазных капель [3–8].

Патогенез данного варианта ССГ, классифицируемого в зарубежной литературе как «ятрогенный» («iatrogenic dry eye»), связан с «разрушением» липидного слоя слезной пленки консервантом, что увеличивает ее испаряемость, а также с индукцией консервантом иммунного

воспаления глазной поверхности, приводящего к возникновению эпителиопатии конъюнктивы и роговицы с уменьшением количества бокаловидных клеток и возможным снижением функциональной активности добавочных слезопродуцирующих желез конъюнктивы [5–13]. Необходимо отметить, что пациенты с глаукомой чаще всего относятся к старшей возрастной группе (пожилой и старческий возраст по классификации ВОЗ), следовательно, примерно у половины из них еще до начала инстилляционной терапии уже имеются фоновые изменения по типу ССГ («preexistence dry eye») [11, 14, 15]. Клиническая манифестация субъективных симптомов ССГ на фоне инстилляций гипотензивных капель (жжение, сухость или слезотечение, зрительные флуктуации, снижение скорости чтения, невозможность длительного использования мониторов, плохая переносимость индифферентных капель) ухудшает качество жизни пациентов и снижает их мотивацию на соблюдение рекомендованного режима терапии [3–8, 16]. Важным аспектом указанной проблемы является снижение эффективности

хирургического лечения глаукомы у больных с наличием иммунного воспаления глазной поверхности [7, 17]. Другой не менее важный аспект связан с риском существенного отягощения субъективных симптомов и признаков ССГ у этой категории пациентов после проведения хирургического лечения катаракты, а также с риском возникновения ошибок в достижении целевой рефракции при расчете оптической силы интраокулярной линзы [14, 15, 18, 19].

Коррекция состояния глазной поверхности у больных с глаукомой и ССГ может быть достигнута путем применения слезозаместителей и/или кератопротекторов без консерванта, однако дополнительное назначение глазных капель неизбежно приведет к увеличению стоимости терапии, а у части пациентов и к дополнительному снижению комплаенса в связи с увеличением числа необходимых инстилляций в течение суток [4–8, 14]. С другой стороны, повышение комплаенса пациентов и обеспечение надлежащего профиля безопасности инстилляционной терапии глаукомы может быть связано с переходом на гипотензивные препараты без консерванта с сопоставимой эффективностью лечебного воздействия [6, 7, 10, 11, 20]. Приведенные факты определили актуальность и цель нашего исследования, в ходе которого мы проводили оценку эффективности и безопасности перехода с препарата травопрост с консервантом на дженерик травопроста без консерванта в рамках монотерапии, а также в составе комбинированного лечения.

Цель: оценить эффективность и безопасность дженерика травопроста без консерванта у больных с первичной открытоугольной глаукомой.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 40 пациентов (18 мужчин, 22 женщины от 53 до 79 лет, средний возраст $65,5 \pm 7,4$ года) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), стабилизированной инстилляционной терапией. В соответствии с принципом «один пациент — один глаз» для исключения завышения статистической значимости оцениваемых показателей в исследование включали один глаз пациента с более высоким значением внутриглазного давления (ВГД) [21]. Дизайн: проспективное открытое нерандомизированное перекрестное исследование.

Критерии включения: начальная (I) или развитая (II) стадия открытоугольной глаукомы; стабилизация глаукомы (достижение давления цели) не менее чем в течение 2 месяцев при помощи инстилляционной терапии травопростом с консервантом (монотерапия) или комбинированной терапией, включающей травопрост с консервантом; терапия травопростом с консервантом не менее чем в течение 6 месяцев; исходный уровень ВГД в глазу, включенном в исследование, < 18 мм рт. ст.; 500 мкм $>$ толщина роговицы < 600 мкм; острота зрения глаза пациента, включенного в исследование, $\geq 0,4$; наличие ССГ легкой степени (в соответствии с классификацией

В.В. Бржеского и соавт., 2016); присутствие значимого дискомфорта, связанного с ССГ (OSDI > 15 баллов); тест Ширмера-1 > 15 мм; высота нижнего слезного мениска по данным ОКТ > 250 мкм [6, 11].

Критерии исключения: III и IV стадия открытоугольной глаукомы; ухудшение полей зрения по данным последних двух исследований, проведенных с интервалом 3 месяца; закрытоугольная глаукома; вторичная глаукома; зрелая и перезрелая сенильная катаракта; осложненная катаракта; ССГ средней, тяжелой и особо тяжелой степени; лазерное или хирургическое лечение глаукомы в анамнезе.

Методы исследования включали: оценку максимальной корригированной остроты зрения после рефрактометрии (МКОЗ, Nidek); тонометрию (оценка истинного ВГД — Ро, мм рт. ст.; Nidek); гониоскопию; статическую автоматизированную периметрию (протокол «глаукома»; стратегия «быстрая пороговая») с определением периметрических индексов MD и PSD (dB; Optos); оптическую когерентную пахиметрию (мкм, OptoVue); офтальмоскопию; оценку выраженности субъективных симптомов ССГ (OSDI, баллы); определение времени разрыва слезной пленки (ВРСП; тест Норна, с); оценку суммарной слезопродукции (тест Ширмера-1 на этапе включения в исследование, мм); определение высоты нижнего слезного мениска (ВНСМ, мкм; OptoVue); оценку показателя ксероза по Bijsterveld при окрашивании лиссаминовым зеленым (ПК, баллы) [6, 11, 22–25].

Были сформированы две группы наблюдения. В 1-ю группу вошли 20 пациентов ($61,25 \pm 6,1$ года; 20 глаз) с начальной стадией ПОУГ, получавшие монотерапию препаратом травопрост с консервантом. Во 2-ю группу были включены 20 больных ($69,8 \pm 6,2$ года; 20 глаз), которым проводилась комбинированная терапия, включавшая препарат травопрост с консервантом. У всех пациентов, вошедших в исследование, травопрост с консервантом был заменен на травопрост без консерванта (Травиолан 1 раз в сутки вечером).

Контрольные точки: 1 — при включении в исследование; 2 — через четыре недели после перевода на дженерик травопрост без консерванта. Критерии эффективности терапии во 2-й контрольной точке (после перевода на инстилляцию травопроста без консерванта в ходе монотерапии или в составе комбинированного лечения) включали отсутствие отрицательной динамики ВГД и периметрических индексов MD и PSD, а критерии безопасности — отсутствие отрицательной динамики OSDI, ВРСП, ВНСМ и ПК.

С целью статистического анализа результатов исследования проводили: расчет среднего и его стандартного квадратического отклонения ($M \pm s$); оценку достоверности различий между показателями, характеризующими состояние глазной поверхности, в обеих группах наблюдения на этапе включения в исследование (U-критерий Манна — Уитни); оценку достоверности различий между показателями, характеризующими

эффективность и безопасность терапии, в первой и второй контрольных точках в обеих группах наблюдения (t -критерий Уилкоксона). Для оценки достоверности различий выполняли расчет эмпирических значений U -критерия Манна — Уитни и t -критерия Уилкоксона и сравнение их с критическими значениями, определенными исходя из числа пациентов в группах наблюдения; значение p определяли по таблице; все различия считали значимыми при $p < 0,05$ [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в таблицах 1–3.

Как показано в таблице 1, у пациентов обеих групп на момент включения в исследование уровень ВГД находился в пределах значений давления цели для начальной и развитой стадии ПОУГ [1–3]. При этом результаты оценки ВГД в 1-й контрольной точке соотносились с данными научной литературы о средней величине ВГД у больных с начальной стадией ПОУГ на фоне монотерапии травопростом и средней величины ВГД у пациентов с развитой стадией ПОУГ, получающих комбинированное лечение, включающее инстилляцию травопроста [26–29]. Комбинированная терапия у пациентов 2-й группы в дополнение к травопросту с консервантом включала инстилляцию одного или двух препаратов из группы бета-адреноблокаторов или ингибиторов карбоангидразы или альфа-2-агонистов центрального действия.

У всех лиц, вошедших в исследование, присутствовали отчетливые субъективные симптомы и объективные признаки ССГ (табл. 1), соответствующие легкой степени его клинической тяжести [6, 7]. Величина суммарной слезопродукции у всех пациентов по результатам теста Ширмера-1 превышала значение 15 мм, а высота нижнего слезного мениска — 250 мкм, что свидетельствовало об отсутствии у них вододефицита [6, 11]. Вместе с тем у пациентов 2-й группы, получавших от 3 до 5 инстилляций гипотензивных препаратов с консервантом, на момент включения в исследование было зафиксировано

достоверно более выраженное снижение времени разрыва слезной пленки и повышение показателя ксероза по Bijsterveld, чем у больных 1-й группы (табл. 1). По-видимому, указанные изменения были причиной достоверно более выраженного увеличения показателя OSDI у пациентов 2-й группы.

Динамика показателей, характеризующих сравнительную эффективность терапии травопростом с консервантом и травопростом без консерванта, приведена в таблице 2.

Как следует из данных, представленных в таблице 2, величина ВГД, а также значения периметрических индексов MD и PSD во 2-й контрольной точке (4 месяца после замены травопроста с консервантом на травопрост без консерванта) не имели статистически достоверных отличий от показателей в 1-й контрольной точке,

Таблица 1. Характеристика пациентов первой и второй групп на момент включения в исследование

Table 1. The 1st and 2nd groups patients characteristics at the time of inclusion in the study

Оцениваемые показатели / Estimated indicators ($M \pm s$)	Группы наблюдения / Observation groups	
	1-я группа / 1 st group	2-я группа / 2 nd group
МКОЗ / MCVA	0,87 $\pm$ 0,07	0,76 $\pm$ 0,09 $\approx$
ВГД мм рт. ст. / IOP mm Hg	14,40 $\pm$ 0,60	15,94 $\pm$ 0,50 $\approx$
Пахиметрия, мкм / Pachymetry, μ m	554,10 $\pm$ 24,69	549,35 $\pm$ 25,40
MD, дБ / MD, dB	-4,13 $\pm$ 0,32	-5,32 $\pm$ 0,37 $\approx$
PSD, дБ / PSD, dB	4,25 $\pm$ 0,43	5,78 $\pm$ 0,39 $\approx$
OSDI, баллы / OSDI, scores	32,72 $\pm$ 5,40	40,15 $\pm$ 4,80 $\approx$
ВРСП, с / TBUT, s	5,77 $\pm$ 0,50	4,80 $\pm$ 0,50 $\approx$
Тест Ширмера-1, мм / Shimer-1 test, mm	23,60 $\pm$ 3,60	18,55 $\pm$ 2,40
ВНСМ, мкм / LTMH, μ m	365,35 $\pm$ 19,16	327,65 $\pm$ 20,10 $\approx$
ПК, баллы / XI, scores	4,15 $\pm$ 0,49	5,20 $\pm$ 0,50 $\approx$

Примечание: $\approx$ — достоверность отличия между группами на момент включения в исследование (U -критерий Манна — Уитни), $p < 0,05$; МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения; ВРСП — время разрыва слезной пленки; ВНСМ — высота нижнего слезного мениска; ПК — показатель ксероза по Bijsterveld.

Note: $\approx$ — the significance of the difference between groups at the time of inclusion in the study (Mann-Whitney U -test), $p < 0,05$; TBUT — tear brake up time; LTMH — lower tear meniscus height; XI — Bijsterveld xerosis indicator.

Таблица 2. Динамика показателей, характеризующих сравнительную эффективность терапии травопростом с консервантом и травопростом без консерванта

Table 2. Dynamics of indicators characterizing the comparative effectiveness travoprost with a preservative and travoprost preservative free therapy

Оцениваемые показатели ($M \pm s$) Estimated indicators ($M \pm s$)	Контрольные точки / Control points	
	1-я контрольная точка / 1 st control point	2-я контрольная точка / 2 nd control point
1-я группа / 1st group		
ВГД, мм рт. ст. / IOP, mm Hg	14,4 $\pm$ 0,6	14,15 $\pm$ 0,74 #
MD, дБ / MD, dB	-4,13 $\pm$ 0,32	-4,04 $\pm$ 0,35 #
PSD, дБ / PSD, dB	4,25 $\pm$ 0,43	4,27 $\pm$ 0,4 #
2-я группа / 2nd group		
ВГД, мм рт. ст. / IOP, mm Hg	15,94 $\pm$ 0,5	15,88 $\pm$ 0,44 #
MD, дБ / MD, dB	-5,32 $\pm$ 0,37	-5,35 $\pm$ 0,4 #
PSD, дБ / PSD, dB	5,78 $\pm$ 0,39	5,64 $\pm$ 0,41 #

Примечание: # — достоверность отличия от 1-контрольной точки (t -критерий Уилкоксона), $p > 0,05$.

Note: # — the significance of the difference from 1st control point (Wilcoxon's t -test), $p > 0,05$.

Таблица 3. Динамика показателей, характеризующих состояние глазной поверхности на фоне терапии травопростом с консервантом и травопростом без консерванта**Table 3.** Dynamics of indicators characterizing the ocular surface state during travoprost with a preservative and travoprost preservative free therapy

Оцениваемые показатели / Estimated indicators ($M \pm s$)	Контрольные точки / Control points	
	1 ^я контрольная точка / 1 st control point	2 ^я контрольная точка / 2 nd control point
1-группа / 1st group		
OSDI, баллы / OSDI, scores	32,72 $\pm$ 5,40	23,59 $\pm$ 2,28*
ВРСП, с / TBUT, s	5,77 $\pm$ 0,50	6,69 $\pm$ 0,40*
ВНСМ, мкм / LTMH, μ m	365,35 $\pm$ 19,16	364,21 $\pm$ 40,29
ПК, баллы / XI, scores	4,15 $\pm$ 0,49	3,42 $\pm$ 0,60*
2-группа / 2nd group		
OSDI, баллы / OSDI, scores	40,15 $\pm$ 4,80	31,42 $\pm$ 3,80*
ВРСП, с / TBUT, s	4,80 $\pm$ 0,50	5,61 $\pm$ 0,50*
ВНСМ, мкм / LTMH, μ m	327,65 $\pm$ 20,10	328,74 $\pm$ 35,57
ПК, баллы / XI, scores	5,20 $\pm$ 0,50	4,90 $\pm$ 0,60

Примечание: * — достоверность отличия от 1-й контрольной точки (t-критерий Уилкоксона), $p < 0,05$; ВРСП — время разрыва слезной пленки; ВНСМ — высота нижнего слезного мениска; ПК — показатель ксероза по Bijsterveld.

Note: * — the significance of the difference from 1st control point (Wilcoxon's t-test), $p < 0.05$; TBUT — tear brake up time; LTMH — lower tear meniscus height; XI — Bijsterveld xerosis indicator.

как у пациентов 1-й группы (монотерапия травопростом с консервантом начальной стадии ПОУГ), так и у больных 2-й группы (комбинированная терапия развитой стадии ПОУГ, включающая инстилляцию травопроста с консервантом). Таким образом, в соответствии с выбранными критериями (отсутствие достоверной отрицательной динамики ВГД, MD и PSD) препарат травопрост без консерванта (Травиолан) продемонстрировал клиническую эффективность, сопоставимую с препаратом травопрост с консервантом, что, по-видимому, было связано с эквивалентностью качественных и количественных характеристик действующего вещества, оцениваемых в рамках нашего исследования препаратов.

Динамика показателей, характеризующих состояние глазной поверхности на фоне терапии травопростом с консервантом и травопростом без консерванта в условиях сопутствующего ССГ, показана в таблице 3.

Как следует из данных таблицы 3, терапия травопростом без консерванта (монотерапия у пациентов 1-й группы; комбинированное воздействие у больных 2-й группы) показала хороший «профиль безопасности» в соответствии с заданными критериями ее оценки (отсутствие отрицательной динамики показателей OSDI, ВРСП, ВНСМ, ПК). В результате устранения влияния консерванта на состояние глазной поверхности (1-я группа) или снижения количества инстилляций капель, содержащих консервант (2-я группа), у пациентов обеих групп было зафиксировано статистически достоверное увеличение времени разрыва слезной пленки, что, с нашей точки зрения, явилось причиной достоверного снижения интенсивности субъективных симптомов ССГ. Кроме указанного, у больных 1-й группы во 2-й контрольной точке было отмечено статистически достоверное снижение показателя ксероза по Bijsterveld,

что, по нашему мнению, также объяснялось полным устранением влияния консерванта на состояние эпителиальной выстилки роговицы и конъюнктивы. Положительная тенденция к снижению показателя ксероза у пациентов 2-й группы оказалась статистически недостоверной, что, по-видимому, было связано с комбинированным характером лечебного воздействия и сохранением патологического влияния консерванта, входящего в состав дополнительных компонентов инстилляционной терапии. Что же касается динамики ВНСМ, то она характеризовалась разнонаправленностью изменений, высокой дисперсией и была недостоверной (табл. 3).

Полученные нами результаты дают основание считать замену препарата травопрост с консервантом на дженерик травопрост без консерванта эффективным и безопасным и может быть рекомендовано при наличии у данной категории пациентов сопутствующего ССГ, манифестировавшего на фоне инстилляционной терапии и сопровождающегося выраженными субъективными симптомами, снижающими приверженность больных рекомендованному лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат травопрост без консерванта (Травиолан) продемонстрировал эффективность, сопоставимую с препаратом травопрост с консервантом в обеих группах наблюдения как в рамках монотерапии, так и в составе комбинированного лечения. Достоверное снижение интенсивности субъективных симптомов ССГ и достоверное увеличение времени разрыва слезной пленки у пациентов обеих групп, а также достоверное снижение показателя ксероза у больных 1-й группы после перевода на препарат травопрост без консерванта свидетельствуют о хорошем профиле безопасности терапии в отношении ее влияния на состояние глазной поверхности в условиях сопутствующего синдрома сухого глаза, что в дальнейшем, с нашей точки зрения, может способствовать сохранению качества жизни и комплаенса пациентов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Янченко С.В. — концепция и дизайн исследования, обработка материала, статистический анализ данных, написание текста;
Малышев А.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста;
Тешаев Ш.Ж. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста;
Петросян Л.М. — сбор и обработка материала;
Бобоева Р.Р. — участие в сборе материала, статистической обработке данных и написании текста;
Жураева Г.Б. — участие в сборе материала, статистической обработке данных и написании текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Изд. 4-е, испр. и доп. Под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с.
National guidelines for glaucoma for practitioners. Ed. 4th, corrected and supplemented. Edited by Egorov E.A., Elichev V.P. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 383 p. (In Russ.).
2. Medical Treatment of Glaucoma. WGA Consensus Series. 7. Eds. Weinreb R., Makoto A., Susanna R., Goldberg I., Migdal C., Liebmann J. Kugler Publications, 2010. 309 p.
3. Terminology and guidelines for glaucoma. 5th edition. EGS, 2020. 168 p.
4. Olthoff CM, Schouten JS, van de Borne BW, Webers CA. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology*. 2005 Jun;112(6):953–961. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.12.035.
5. Erb C. Glaucoma and Dry Eye. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 2012. 102 p.
6. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 448 с.
Brzhesky VV, Egorova GB, Egorov EA. Dry eye and ocular surface diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 448 p. (In Russ.).
7. Бржеский В.В. Глаукома и синдром «сухого» глаза. М.: Компания БОРГЕС, 2018. 228 с.
Brzhesky VV. Glaucoma and dry eye syndrome. Moscow: Borges, 2018. 228 p. (In Russ.).
8. Zhang X, Vadootker S, Munir WM, Saeedi O. Ocular Surface Disease and Glaucoma Medications: A Clinical Approach. *Eye Contact Lens*. 2019 Jan;45(1):11–18. doi: 10.1097/ICL.0000000000000544.
9. Hedengran A, Steensberg AT, Virgili G, Azuara-Blanco A, Kolko M. Efficacy and safety evaluation of benzalkonium chloride preserved eye-drops compared with alternatively preserved and preservative-free eye-drops in the treatment of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020 Nov;104(11):1512–1518. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315623.
10. Kahook MY, Noecker R. Quantitative analysis of conjunctival goblet cells after chronic application of topical drops. *Adv Ther*. 2008 Aug;25(8):743–751. doi: 10.1007/s12325-008-0078-y.
11. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, de Paiva CS, Gomes JAP, Hammitt KM, Jones L, Nichols JJ, Nichols KK, Novack GD, Stapleton FJ, Willcox MDP, Wolffsohn JS, Sullivan DA. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *The Ocular Surface*. 2017;XXX:1–11. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.003
12. Янченко С.В., Еременко А.И. Особенности морфологического статуса конъюнктивы глазной поверхности у больных открытоугольной глаукомой, длительно поучавших инстилляции В-блокаторов с консервантом, в условиях вторичного синдрома «сухого глаза». РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008;9(4):133–135
Yanchenko SV, Eremenko AI. Peculiarities of morphological status of conjunctiva in patients with POAG after prolonged usage of beta-blockers with conservative and with secondary dry eye syndrome. *Clinical ophthalmology* 2008;9(4):133–135 (In Russ.).
13. Еременко А.И., Янченко С.В., Киселев А.В. Модифицированная импрессионная цитология у больных вторичным синдромом сухого глаза, обусловленным инстилляциями глазных капель с наличием консерванта. Кубанский научный медицинский вестник. 2009;9:48–50.
Eremenko AI, Yanchenko SV, Kiselev AV. Modified impression cytology in patients with secondary dry eye syndrome caused by instillations of eye drops with the presence of a preservative. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2009;9:48–50 (In Russ.).
14. Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н., Карапетов Г.Ю. Эффективность и безопасность фармакологического сопровождения катарактальной хирургии у больных глаукомой. Офтальмология. 2018;15(3):330–338.
Yanchenko SV, Malyshev AV, Sakhnov SN., Karapetov GYu. Effectiveness and Safety of Cataract Surgery Pharmacological Support in Glaucoma Patients. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(3):330–338 (In Russ.). doi:10.18008/1816-5095-2018-3-330-338.
15. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В., Дашина В.В., Цеева А.Р., Петросян Л.М. Эпидемиология синдрома «сухого глаза» у пациентов перед хирургией катаракты. Офтальмология. 2020;17(2):281–289.
Sakhnov SN, Yanchenko SV, Malyshev AV, Dashina VV, Tseeva AR, Petrosyan LM. Dry eye epidemiology in patients before cataract surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(2):281–289 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2020-2-281-289.
16. Малышев А.В., Трубилин В.Н., Макаева С.М., Янченко С.В., Аль-Рашид З.Ж., Гусев Ю.А., Рамазанова Л.Ш. Современные методы исследования качества жизни при оперативном лечении глазных заболеваний. Фундаментальные исследования. 2014;7(4):743–747.
Malyshev AV, Trubilin VN, Makeeva SM, Yanchenko SV, Al-Rashid ZZ, Gusev YuA, Ramazanova LSh. Modern methods of studying the quality of life in the surgical treatment of eye diseases. *Fundamental research*. 2014;7(4):743–747 (In Russ.).
17. Baudouin C. Ocular surface and external filtration surgery: mutual relationships. *Dev Ophthalmol*. 2012;50:64–78. doi: 10.1159/000334791.
18. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В., Карапетов Г.Ю. Изменения глазной поверхности после фактоэмульсификации. Вестник офтальмологии. 2021;137(6):55–60.
Sakhnov SN, Yanchenko SV, Malyshev AV, Karapetov GYu. Ocular surface changes after cataract phacoemulsification. *The Russian Annals of Ophthalmology* 2021;137(6):55–60 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202113706155.
19. Lu Q, Lu Y, Zhu X. Dry Eye and Phacoemulsification Cataract Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med*. 2021;8:649030. doi: 10.3389/fmed.2021.649030.
20. Лоскутов И.А., Андрюхина О.М., Коврижнина А.А. Бесконсервантные формы аналогов простагландинов в терапии первичной открытоугольной глаукомы. Эффективная фармакотерапия. Офтальмология. 2022;18(20):16–18.
Loskutov IA, Andryuhina OM, Kovrizhnikina AA. Preserve free forms of prostaglandin analogues in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Effective pharmacotherapy. Ophthalmology*. 2022;18(20):16–18 (In Russ.).
21. Шпак А.А. Вопросы статистического анализа в российских офтальмологических журналах. Офтальмохирургия. 2016;1:73–77.
Shpak AA. Issues of the statistical analysis in the Russian ophthalmic journals. *The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2016;1:73–77 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-41602016-1-73-77.
22. Korb DR. The tear film — its role today and in future. In *The Tear Film, structure, function and examination*. Butterworth — Heimann. 2002. 254 p.
23. Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch. Ophthalmol*. 1969;82:10–14.
24. Шишилов В.А., Янченко С.В., Сахнов С.Н., Малышев А.В., Эксузян З.А. Фиксатор устройства для получения фотоизображений глазной поверхности. Современные проблемы науки и образования. 2013.6.
Shipilov VA, Yanchenko SV, Sakhnov SN., Malyshev AV, Eksuzyan ZA. Fixing device for obtaining photographic images of the ocular surface. *Modern problems of science and education* 2013;6 (In Russ.). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=11843>
25. Шишилов В.А., Янченко С.В., Сахнов С.Н., Малышев А.В., Эксузян З.А. Оценка показателя ксероза конъюнктивы и роговицы глаза — программа для ЭВМ в арсенале практического врача. Фундаментальные исследования. 2014;4(2):407–410.
Shipilov VA, Yanchenko SV, Sakhnov SN., Malyshev AV, Eksuzyan ZA. Evaluation of the indicator of xerosis of the conjunctiva and cornea of the eye — a computer program in the arsenal of a practical doctor. *Fundamental research*. 2014;4(2):407–410 (In Russ.).
26. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и соавт. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. Клиническая офтальмология. 2015;3:111–123.
Abisheva LD, Avdeev RV, Alexandrov AS. Optimal characteristics of the upper limit of ophthalmotonus in patients with advanced stage of primary open-angle glaucoma in terms of evidence-based medicine. *Clinical ophthalmology*. 2015;3:111–123 (In Russ.).
27. Егоров Е.А., Еричев В.П., Куроедов А.В. Показатели офтальмотонометрии в здоровой популяции. Национальный журнал глаукома. 2018;17(2):91–98.
Egorov EA, Elichev VP, Kuroedov AS. Indicators of ophthalmotonometry in a healthy population. *National Journal of Glaucoma*. 2018;17(2):91–98 (In Russ.).
28. Tang W, Zhang F, Liu K, Duan X. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(30):e16597. doi: 10.1097/MD.00000000000016597.
29. Антонов А.А., Витков А.А., Агаджанян Т.М. Эффективность и безопасность отечественного дженерика травопроста в различных режимах терапии первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2021;20(4):50–56.
Antonov AA, Vitkov AA, Agadzhanian TM. The efficacy and safety of the domestic travoprost generic in various modes of therapy for primary open-angle glaucoma. *National Journal of Glaucoma*. 2021;20(4):50–56 (In Russ.). doi: 10.53432/2078-4104-2021-20-4-50-56.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино
Янченко Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры, врач-офтальмолог
ул. М. Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация
ул. Первого мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация
ул. А. Навои, 1, Бухара, Республика Узбекистан

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Малышев Алексей Владиславович
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры глазных болезней, заведующий офтальмологическим отделением
ул. М. Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация
ул. Первого мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино
Тешаев Шухрат Жумаевич
доктор медицинский наук, профессор, ректор
ул. А. Навои, 1, Бухара, Республика Узбекистан

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Петросян Лилит Мгеровна
врач-офтальмолог
ул. Первого мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино
Бобоева Рано Рахимовна
кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры офтальмологии
ул. А. Навои, 1, Бухара, Республика Узбекистан

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино
Жураева Гулрух Бафаевна
ассистент кафедры офтальмологии
ул. А. Навои, 1, Бухара, Республика Узбекистан

ABOUT THE AUTHORS

Kuban State Medical University
Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1
Bukhara State Medical University named after Abu Ali ibn Sino
Yanchenko Sergei V.
MD, PhD, Assistant Professor, Professor, ophthalmologist
M. Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation
1st May Street, 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation
A. Navoi Street, 1, Bukhara, Uzbekistan

Kuban State Medical University
Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1
Malyshev Alexei V.
MD, PhD, Assistant Professor, Professor, head of Ophthalmology department
M. Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation
1st May Street, 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

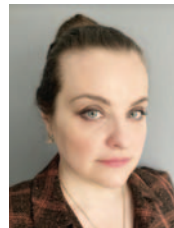
Bukhara State Medical University named after Abu Ali ibn Sino
Teshayev Shuhrat Zh.
MD, PhD, Professor, rector
A. Navoi Street, 1, Bukhara, Uzbekistan

Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1
Petrosyan Lilit M.
ophthalmologist
1st May Street, 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino,
Boboeva Rano R.
PhD, assistant of Ophthalmology department
A. Navoi Street, 1, Bukhara, Uzbekistan

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino
Juraeva Gulruh B.
assistant of Ophthalmology department
A. Navoi Street, 1, Bukhara, Uzbekistan

Клинико-морфологический анализ осложнений эндотелиальной кератопластики (клинические наблюдения)

Ю.Н. Юсеф^{1,2}Н.В. Фисенко¹Т.А. Демура²Г.А. Осипян¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

² ФГАОВ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):787–798

Цель: осуществить клинико-морфологический анализ осложнений кератопластики, выполненной при эндотелиальной дисфункции роговицы различного генеза на примере клинических наблюдений. **Пациенты и методы.** В исследование включены 11 пациентов (11 глаз) с рецидивом буллезной кератопатии (БК), возникшим в разные сроки после эндотелиальной кератопластики. 1-я группа представлена 4 пациентами, которым выполнили повторную заднюю автоматизированную послойную кератопластику (ЗАПК). 2-ю группу составили 7 пациентов, которым была проведена сквозная кератопластика (СКП) после трансплантации десцеметовой мембраны с эндотелием (ТДМ). Всем больным выполнена оптическая когерентная томография (ОКТ) роговицы (RTVue-100, Optovue, США). При кератопластике получены образцы внутриглазной жидкости (ВГЖ) для проведения мультиплексного анализа концентрации биологически активных эндогенных факторов, а также роговичная ткань для гистологического исследования (окрашивание гематоксилином и эозином) и ИГХ-анализа экспрессии панцитокератина, виментина, коллагена III типа. **Результаты.** Анализ клинических наблюдений показал, что рецидив БК проявляется повышением провоспалительных факторов во ВГЖ, отеком, неоваскуляризацией и ремоделированием роговичной ткани с исходом в фиброз. Глаукома является фактором риска развития несостоятельности трансплантата после ЗАПК и ТДМ вследствие персистенции локального воспаления. Среди причин рецидива БК в представленных случаях выявлены неправильное расположение трансплантата (периферическая и центральная отслойка, адаптация эндотелиальной поверхностью к строме пациента), неоднократная пневмотампонада передней камеры, а также генетически детерминированные изменения трансплантата. **Заключение.** Локальный хронический воспалительный процесс при рецидиве БК проявляется структурными изменениями роговицы, что является показанием к проведению рекератопластики. Тип операции — ТДМ/ЗАПК или СКП — следует определять исходя из биомикроскопической и ОКТ-картины роговицы. С учетом высокого риска развития локальной иммунной реакции (особенно в случае неоднократной кератопластики) необходимо назначение в более высоких дозах глюкокортикостероидных лекарственных средств, в ряде случаев — цитотоксических препаратов.

Ключевые слова: буллезная кератопатия, эндотелиальная дисфункция роговицы, отслойка трансплантата, несостоятельность трансплантата, трансплантация десцеметовой мембраны с эндотелием, задняя автоматизированная послойная кератопластика

Для цитирования: Юсеф Ю.Н., Фисенко Н.В., Демура Т.Ф., Осипян Г.А. Клинико-морфологический анализ осложнений эндотелиальной кератопластики (клинические наблюдения). *Офтальмология*. 2023;20(4):787–798. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-787-798>

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

Конфликт интересов отсутствует

Clinicopathologic Analyses of Failed Endothelial Keratoplasty (the Clinical Cases)

Y.N. Yusef^{1,2}, N.V. Fisenko¹, T.A. Demura², G.A. Osipyan¹

¹ M.M. Hrasnov Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):787–798

Purpose: To evaluate the clinicopathologic features of failed endothelial keratoplasty. **Methods.** In this study 11 patients (11 eyes) with recurrence of bullous keratopathy (BK) were included. Group 1 consisted of 4 patients who underwent repeat Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK), group 2 included 7 patients who underwent penetrating keratoplasty (PK) after failed Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK). Preoperative anterior segment optical coherence tomography (OCT), RTVue-100, Optovue, USA, was performed. Intraoperatively aqueous humour (AqH) samples were collected for multiplex cytokine analysis. During keratoplasty failed grafts/corneal buttons were obtained and then investigated histologically (hematoxylin/eosin staining, primary antibodies to pancytokeratin, vimentin, collagen III). **Results.** Recurrence of BK in all clinical cases manifests by the increase of inflammatory factors in AqH, corneal edema, neovascularization and remodeling to fibrosis. Glaucoma may induce DMEK/DSAEK graft failure due to chronic local inflammation. In the clinical cases recurrence of BK was caused by peripheral and central graft detachment, rebubbling, graft upside-down orientation and donor corneal genetic disorders. **Conclusions.** Chronic local inflammation (including corneal morphological changes) in patients with BK recurrence is an indication for reoperation. The modification of keratoplasty — DMEK/DSAEK/PK — is determined according to slit-lamp and OCT images of the cornea. High-level risk of immune reaction (especially in cases of three and more times repeated keratoplasty) is the reason for systemic corticosteroid and, sometimes, cytostatic therapy.

Keywords: bullous keratopathy, corneal endothelial dysfunction, graft detachment, graft failure, Descemet membrane endothelial keratoplasty, Descemet stripping automated endothelial keratoplasty

For citation: Yusef Y.N., Fisenko N.V., Demura T.A., Osipyan G.A. Clinicopathologic Analyses of Failed Endothelial Keratoplasty (the Clinical Cases). *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):787–798. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-787-798>

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

There is no conflict of interests

Принято считать, что эндотелиальная дисфункция роговицы возникает при снижении метаболической активности эндотелиальных клеток (ЭК) и постепенном уменьшении их количества. Прогрессирование состояния характеризуется накоплением внутриглазной жидкости (ВГЖ) в строме и развитием хронического отека роговицы, который со временем трансформируется в ее необратимое помутнение. Снижение плотности ЭК может быть осложнением интраокулярных операций, офтальмогипертензии и локального воспаления или клиническим проявлением генетически детерминированных заболеваний эндотелия и десцеметовой мембраны (ДМ), например эндотелиальной дистрофии Фукса [1–3].

Современный подход к хирургическому лечению эндотелиальной дисфункции роговицы заключается в селективной замене пораженных слоев роговицы [4]. Так, в случае хронического отека стромы без признаков ее необратимого помутнения выполняют эндотелиальную кератопластику. К основным видам данной операции относят трансплантацию ДМ с эндотелием (ТДМ) — Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) и заднюю автоматизированную послойную кератопластику (ЗАПК) — Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK). На начальном этапе обеих операций на глазу реципиента производят десцеметорексис

и удаляют ДМ с патологически измененным эндотелием. Принципиальное различие между ТДМ и ЗАПК заключается в толщине используемого кератотрансплантата. При ТДМ она равна около 10–15 мкм, а донорский лоскут представлен ДМ и эндотелием. ЗАПК включает в себя использование кератотрансплантата (40–150 мкм), который, помимо ДМ и эндотелиального слоя, содержит тонкий слой стромы. При наличии фиброзных изменений стромы роговицы выполняют сквозную кератопластику (СКП), то есть замену всех слоев роговицы аналогичной тканью донора [5–7].

Основным осложнением ТДМ и ЗАПК является неполное прилегание эндотелиального трансплантата к задней поверхности стромы роговицы реципиента. Среди причин формирования так называемой «ложной камеры» выделяют неполное удаление ДМ или повреждение волокон стромы в пределах зоны десцеметорексиса, децентрацию трансплантата и его расположение эндотелием в направлении роговицы реципиента [8, 9]. Несостоятельность трансплантата — осложнение ТДМ и ЗАПК, которое обусловлено дисфункцией эндотелиального слоя. К факторам риска развития данного состояния относят исходно низкое качество эндотелия роговицы донора, повреждение ЭК на этапах получения и имплантации трансплантата (в большей степени

Ю.Н. Юсеф, Н.В. Фисенко, Т.А. Демура, Г.А. Осипян

Контактная информация: Фисенко Наталья Владимировна natfisenko@mail.ru

Клинико-морфологический анализ осложнений эндотелиальной кератопластики...

при ТДМ), развитие локальной фиброзно-экссудативной реакции, неоднократную пневмотампонаду передней камеры глаза реципиента, офтальмогипертензию, антиглаукомные операции и другие интраокулярные хирургические вмешательства. Как правило, клиническими проявлениями несостоятельности трансплантата являются помутнение стромы и в ряде случаев появление в ней новообразованных сосудов, а также отек эпителия и буллы. Возможно появление персистирующего эпителиального дефекта [10–12].

Определение тактики лечения перечисленных выше осложнений ЗАПК и ТДМ основано на анализе состояния структур переднего сегмента глаза по данным биомикроскопии и таких специфических методов исследования, как оптическая когерентная томография (ОКТ), конфокальная сканирующая микроскопия, сканирующая проекционная кератотопография. Кроме того, в случае проведения рекератопластики могут быть получены образцы роговицы и (или) кератотрансплантата для проведения морфологического исследования.

Цель — осуществить клинико-морфологический анализ осложнений кератопластики, выполненной при эндотелиальной дисфункции роговицы различного генеза, на примере клинических наблюдений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 11 пациентов (11 глаз) с рецидивом БК, возникшим в разные сроки после ТДМ или ЗАПК. Всем больным проводили

стандартное офтальмологическое обследование и ОКТ (RTVue-100, модуль САМ-L, Optovue, США). Визуализация и подсчет ЭК методом зеркальной эндотелиальной микроскопии были затруднены из-за низкой прозрачности роговицы. Первую группу составили 4 пациента, которым проводили повторную ЗАПК. Вторая группа была представлена 7 пациентами, которым выполняли СКП после ТДМ (табл. 1).

Иммунологический анализ внутриглазной жидкости. В начале операции пациентам 1, 2, 3, 4, 5 (из основных групп), а также 8 больным (8 глаз) с диагнозом «незрелая катаракта», включенным в группу сравнения (операция — факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ) через парацентез проводили забор водянистой влаги (объем 100–150 мкл) из передней камеры глаза инсулиновым шприцом (игла 30G). Полученные образцы ВГЖ хранили при температуре -80°C , а непосредственно перед проведением иммунологического исследования размораживали в условиях $18-20^{\circ}\text{C}$, центрифугировали (при температуре 4°C , скорость — 10 000 оборотов/мин, длительность — 10 минут). Концентрацию цитокинов (IL — Interleukin: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-17; G-CSF — Granulocyte Colony-Stimulating Factor; Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor — GM-CSF; Interferon- γ — IFN- γ ; Monocyte Chemoattractant Protein-1 — MCP-1; Macrophage Inflammatory Protein-1 β — MIP-1 β ; Tumor Necrosis Factor α — TNF- α) в ВГЖ определяли с помощью лазерного иммуноанализатора Bio-Plex 200 System

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical characteristics of patients

Пациент / Patient	Пол, возраст / Gender, age	Первичное заболевание / Primary disease	Коморбидное состояние / Ocular comorbidities	Вид кератопластики / Primary keratoplasty
Группа 1 / Group 1				
1	М., 65 лет / M., 65 yo	Псевдофакичная БК / Pseudophakic BK	ПОУГ IIIA (оперированная) / POAG IIIA (underwent trabeculectomy)	ЗАПК / DSAEK
2	М., 66 лет / M., 66 yo	Псевдофакичная БК / Pseudophakic BK	ПОУГ IIIA (оперированная) / POAG IIIA (underwent trabeculectomy)	ЗАПК / DSAEK
3	М., 77 лет / M., 77 yo	Псевдофакичная БК / Pseudophakic BK	Нет / No	ЗАПК / DSAEK
4	М., 74 года / M., 74 yo	БК (дислокация ИОЛ, декомпенсация ВГД) / BK (IOL dislocation, IOP decompensation)	ПОУГ IIIA (оперированная) / POAG IIIA (underwent trabeculectomy)	ЗАПК / DSAEK
Группа 2 / Group 2				
5	М., 72 года / M., 72 yo	Псевдофакичная БК / Pseudophakic BK	ПОУГ IIIA / POAG IIIA	ТДМ / DMEK
6	Ж., 86 лет / F., 86 yo	ЭД Фукса / FECD	ПОУГ IIA, ВМД (экссудативная форма) / POAG IA, wet Age-related macular degeneration	ТДМ / DMEK
7	Ж., 51 год / F., 51 yo	БК после антиглаукомной операции / BK (post-glaucoma surgery)	Вторичная глаукома IA / Secondary glaucoma IA	ТДМ / DMEK
8	М., 88 лет / M., 88 yo	ЭД Фукса / FECD	Нет / No	ТДМ / DMEK
9	М., 76 лет / M., 76 yo	БК (исход кератоиридоциклита) / BK (post-keratoiridocyclitis)	Нет / No	ТДМ / DMEK
10	М., 71 год / M., 71 yo	БК после антиглаукомной операции / BK (post-glaucoma surgery)	ПОУГ III-IVA (оперированная) / POAG III-IVA (underwent trabeculectomy)	ТДМ / DMEK
11	М., 65 лет / M., 65 yo	Псевдофакичная БК / Pseudophakic BK	Нет / No	ТДМ после ЗАПК / DMEK after DSAEK

Примечание: БК — буллезная кератопатия, ВГД — внутриглазное давление, Ж — женщина, ЗАПК — задняя автоматизированная послойная кератопластика, ИОЛ — интраокулярная линза, М — мужчина, ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома, ТДМ — трансплантация десцеметовой мембраны с эндотелием, ЭД Фукса — эндотелиальная дистрофия Фукса.

Note: BK — bullous keratopathy, DMEK — Descemet membrane endothelial keratoplasty, DSAEK — Descemet stripping automated endothelial keratoplasty, F — female, FECD — Fuchs endothelial corneal dystrophy, IOL — intraocular lens, IOP — intraocular pressure, M — male, POAG — primary open-angle glaucoma, yo — year old.

(Bio-Rad, США) методом флуоресцентной проточной цитометрии с использованием стандартной 17-плексной тест-системы Bio-Plex Pro Human Cytokine Grp I Panel 17-plex (Bio-Rad, США). Обработку результатов осуществляли с помощью приложения Bio-Plex Manager 6.0 Properties (Bio-Rad, США) и учитывали нижний предел чувствительности (limit of detection — LOD). Для группы сравнения количественные переменные были представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]), статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.

Морфологическое исследование. За время наблюдения 11 больным была проведена рекератопластика и получены образцы роговичной ткани. При повторной ЗАПК (пациенты 1, 2, 3, 4) материал для морфологического исследования был представлен трансплантатом (ЭК, ДМ и задняя строма), при СКП (пациенты 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11) — роговицей пациента (эпителий, боуменова мембрана, строма) и трансплантатом (ДМ и ЭК).

Образцы роговичной ткани фиксировали в 10 % нейтральном растворе формалина с фосфатным буфером и после гистологической проводки заливали в парафин. Суммарное время подготовки парафиновых блоков не превышало 48 часов. Затем микрокератомом выполняли не менее 22 серийных срезов толщиной 3–4 мкм,

которые фиксировали на предметных стеклах, покрытых полилизинном (Mainzel Glaser, Polylysine, Германия), и инкубировали в термостате при 37 °C в течение 12 ч. Срезы депарафинировали и регидратировали. По одному препарату от каждого случая окрашивали гематоксилином и эозином. Остальные препараты использовали для проведения иммуногистохимических (ИГХ) реакций. Визуализацию осуществляли с использованием микроскопа Leica DM-2500 с фотокамерой Leica DFC 295 (Leica Microsystems, Швейцария).

Иммуногистохимические методы. Исследование проводили на депарафинизированных срезах толщиной 3 мкм по стандартным протоколам. Использовали первичные моноклональные антитела к панцитокератину — маркеру эпителиальных клеток (Cytokeratin AE1/AE3, Dako Inc., 1:200), виментину — маркеру клеток мезенхимального происхождения (V9, Dako Inc., 1:200) и коллагену III типа (Collagen III, ThermoFischer Scientific, 1:200). ИГХ-реакцию считали положительной при коричневом окрашивании цитоплазмы клеток (Cytokeratin AE1/AE3 и V9) и экстрацеллюлярного матрикса — ЭЦМ (Collagen III). В качестве отрицательного контроля использовали образцы исследуемых срезов, на которых проводили стандартные ИГХ-реакции без добавления первичных антител.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические наблюдения первой группы

В период с 2009 по 2016 г. в ФГБНУ «НИИ глазных болезней имени М.М. Краснова» больным, включенным в первую группу, выполнили ЗАПК по поводу псевдофакичной БК (пациенты 1, 2 и 3) или БК, возникшей вследствие травматической дислокации ИОЛ и длительной офтальмогипертензии (пациент 4). Интра- и постоперационных осложнений отмечено не было. После ЗАПК всем больным проводили стандартное антибактериальное и противовоспалительное лечение. Основным коморбидным состоянием у пациентов 1, 2 и 4 была первичная оперированная открытоугольная глаукома IIIA, у пациента 3 сопутствующей офтальмопатологии не установлено (табл. 1). В 2019–2020 гг. все больные отметили снижение остроты зрения, появление слезотечения и умеренной светобоязни. Необходимо отметить,

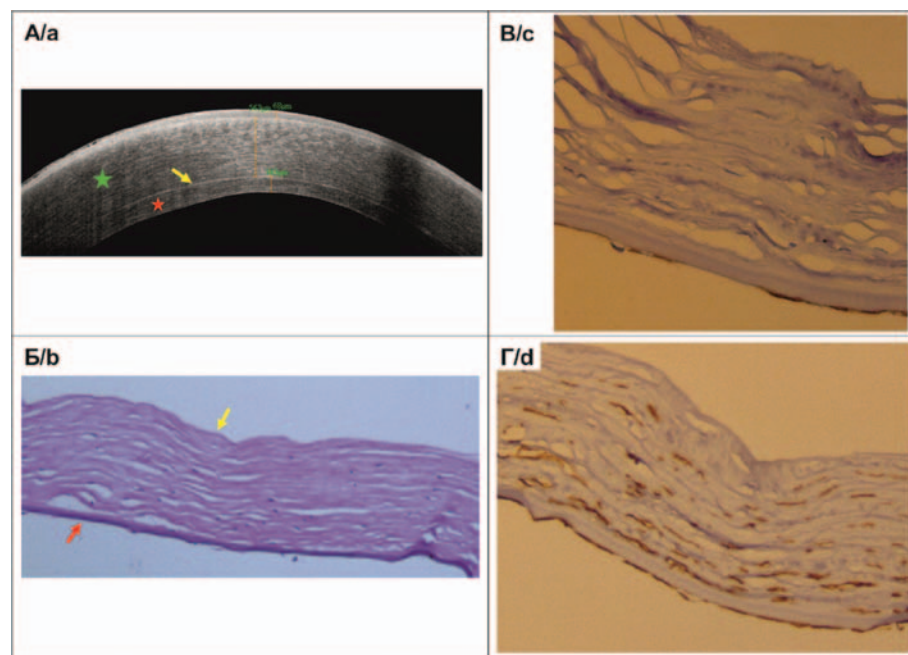


Рис. 1. Пациент 1: А — оптическая когерентная томограмма роговицы: строма отмечена зеленой звездочкой, интерфейс — желтой стрелкой, трансплантат — красной звездочкой; Б — трансплантат, окраска гематоксилин/эозин, $\times 100$. Стромальная поверхность отмечена желтой стрелкой, десцеметова мембрана — красной стрелкой; В — экспрессия панцитокератина в эндотелиальных клетках трансплантата, $\times 400$; Г — экспрессия виментина в клетках стромы трансплантата, $\times 200$

Fig. 1. Patient 1: a — optical coherence tomography: stroma — green star, interface — yellow arrow, graft — red star; b — graft, hematoxylin/eosin staining, $\times 100$. Stromal side — yellow arrow, Descemet membrane — red arrow; c — pan-cytokeratin expression in graft' endothelial cells, $\times 400$; d — vimentin expression in graft' stromal cells of the graft, $\times 200$

Таблица 2. Характеристика видов хирургических вмешательств и сроки их проведения у пациентов, включенных в исследование**Table 2.** Characteristics of surgical procedures and intervals between them

Пациент / Patient	Кератопластика / Keratoplasty				Рекератопластика / Rekeratoplasty	Интервал между кератопластиками / Interval between keratoplasty and rekeratoplasty
	Тип / Type	Ранний послеоперационный период (в течение 1 месяца) / Early post-operative period (1 month)		Поздние и отдаленные сроки после операции / Late and long-time post-operative periods		
		Положение трансплантата (ОКТ) / Graft position (OCT)	Хирургические вмешательства / Surgical manipulation	Антиглаукомное хирургическое вмешательство / Glaucoma surgery type		
Группа 1 / Group 1						
1	ЗАПК / DSAEK	Правильное / Well positioned	Нет / No	Нет / No	ЗАПК / DSAEK	3 года / 3 years
2	ЗАПК / DSAEK	Правильное / Well positioned	Нет / No	Синустрабекуlectомия с имплантацией трубчатого дренажа / Trabeculectomy combined with silicone tube implantation	ЗАПК / DSAEK	3 года / 3 years
3	ЗАПК / DSAEK	Правильное / Well positioned	Нет / No	Нет / No	ЗАПК / DSAEK	5 лет / 5 years
4	ЗАПК / DSAEK	Правильное / Well positioned	Нет / No	Нет / No	ЗАПК / DSAEK	10 лет / 10 years
Группа 2 / Group 2						
5	ТДМ / DMEK	Правильное / Well positioned	Нет / No	Синустрабекуlectомия / Trabeculectomy	СКП / PK	11 лет
6	ТДМ / DMEK	Центральная и периферические отслойки трансплантата / Central and peripheral graft detachments	Повторная тампонада газом SF6 20 % передней камеры глаза / F620 % anterior chamber tamponade	Нет / No	СКП / PK	6 месяцев / 6 months
7	ТДМ / DMEK	Центральная и периферическая отслойка трансплантата / Central and peripheral graft detachments	Разделение передних синехий. Повторная тампонада газом SF6 20 % передней камеры глаза / Anterior synechiae dissection. F620 % anterior chamber tamponade	Синустрабекуlectомия / Trabeculectomy	СКП / PK	8 месяцев / 8 months
8	ТДМ / DMEK	Локальная периферическая отслойка трансплантата в проекции ДМ пациента / Peripheral graft detachment underneath residual DM	Нет / No	Нет / No	СКП / PK	24 месяца / 24 months
9	ТДМ / DMEK	Децентрация трансплантата сверху от десцеметорексиса / Graft decentration over descemetorhexis	Нет / No	Нет / No	СКП / PK	6 месяцев / 6 months
10	ТДМ / DMEK	Локальные периферические отслойки трансплантата в проекции повреждения задних слоев стромы / Peripheral graft detachments underneath damaged posterior stroma	Нет / No	Нет / No	СКП / PK	18 месяцев / 18 months
11	ТДМ после ЗАПК / DMEK after DSAEK	Правильное. Трансплантат утолщен / Well positioned. Graft is thick	Нет / No	Нет / No	СКП / PK	9 месяцев / 9 months

Примечание: ЗАПК — задняя автоматизированная послойная кератопластика, ОКТ — оптическая когерентная томография, СКП — сквозная кератопластика, ТДМ — трансплантация десцеметовой мембраны с эндотелием.

Note: DMEK — Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty, DSAEK — Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty, OCT — optical coherence tomography, PK — penetrating keratoplasty.

что у пациента 2 подобные симптомы возникли в течение 2 месяцев после повторной антиглаукомной операции, у пациента 4 — на фоне повышения внутриглазного давления (табл. 2).

При биомикроскопии у всех пациентов первой группы были выявлены эпителиальные буллы, диффузный отек и складки стромы роговицы и кератотрансплантата. На ОКТ-изображении во всех случаях отмечено увеличение вертикального размера поперечного среза роговицы реципиента и трансплантата. При послойном анализе структурных изменений методом ОКТ обнаружены микрокисты и буллы эпителия, разреженность волокон, лакуны и вертикальные стрии в строме.

Гиперрефлективная линия на ОКТ-картине соответствовала зоне интерфейса (прилегания эндотелиального трансплантата к задней поверхности стромы) и была менее выражена у пациента 1 по сравнению с пациентами 2, 3, 4 (рис. 1А, 2А). На основании полученных данных всем больным был поставлен диагноз «эндотелиальная дисфункция кератотрансплантата» и выполнена повторная ЗАПК (табл. 2).

Морфологическое исследование удаленных трансплантатов показало выраженные дистрофические изменения ЭК в виде ядер вытянутой гантелевидной формы и неоднородной цитоплазмы с мелкими прозрачными каплевидными включениями. ДМ во всех случаях

была интактна и адаптирована к задней поверхности стромы (рис. 1Б, 2Б). Окрашивание гематоксилином и эозином парафинового среза трансплантата пациента 1 выявило рыхлое расположение волокон ЭЦМ стромы и отсутствие признаков фиброза, в том числе в зоне наружной поверхности, ранее формировавшей интерфейс с собственной роговицей (рис. 1Б). Проведенное ИГХ-исследование в этом случае показало наличие панцитокератина в цитоплазме ЭК и высокий уровень экспрессии виментина в виде коричневого окрашивания цитоплазмы кератоцитов (рис. 1В, 1Г). При этом накопления маркера коллагена III типа, свидетельствующего о наличии участков фиброза ЭЦМ стромы, не обнаружено. У пациентов 2, 3 и 4 отмечена неоднородная структура трансплантата: рыхло расположенные волокна задней стромы со слабовыраженной клеточной инфильтрацией и участками неоваскуляризации постепенно сменяются зонами повышенной плотности ЭЦМ, наиболее выраженной в области наружной поверхности трансплантата (рис. 2Б). Панцитокератин определяется в цитоплазме единичных ЭК, виментин — в цитоплазме кератоцитов и эндотелии новообразованных сосудов задней стромы (рис. 2В). Маркер коллагена III типа накапливается в передних

отделах стромы трансплантата, что подтверждает процесс ремоделирования ЭЦМ с исходом в фиброз.

При анализе состава ВГЖ было выявлено повышение уровня провоспалительных факторов у пациента 1 (IL-6 — 418,48 пг/мл, IL-8 — 2,16 пг/мл, IFN γ — 2,86 пг/мл, MCP-1 — 77,61 пг/мл, G-CSF — 1,19 пг/мл), пациента 2 (IL-6 — 407,2 пг/мл, IL-8 — 4,07 пг/мл, IFN γ — 2,48 пг/мл, MCP-1 — 100,60 пг/мл, G-CSF — 35,36 пг/мл), пациента 3 (IL-6 — 25,11 пг/мл, IL-8 — 3,09 пг/мл, IFN γ — 2,02 пг/мл, MCP-1 — 138,44 пг/мл, MIP-1 β — 2,95 пг/мл), пациента 4 (IL-6 — 72,71 пг/мл, IL-8 — 2,08 пг/мл, IFN γ — 1,78 пг/мл, MCP-1 — 74,64 пг/мл). Показатели группы сравнения — IL-6: 2,09 [0,70; 3,84] пг/мл, LOD — 0,34 пг/мл; IL-8: 0,13 [0,04; 0,48] пг/мл, LOD — 0,36 пг/мл; IFN γ : 0,94 [0,24; 1,00] пг/мл, LOD — 1,05 пг/мл; MCP-1: 57,165 [32,49; 61,62] пг/мл, LOD — 0,44 пг/мл; G-CSF: 0,08 [0,07; 0,08] пг/мл, LOD — 3,63 пг/мл; MIP-1 β : 0,71 [0,26; 1,01] пг/мл, LOD — 1,41 пг/мл).

Клинические наблюдения второй группы

В период с 2009 по 2020 г. в ФГБНУ «НИИ глазных болезней имени М.М. Краснова» больным, включенным во вторую группу, была выполнена ТДМ по поводу БК

различной этиологии (пациенты 5, 7, 9, 10), ЭД Фукса в стадии булл (пациенты 6 и 8) и дисфункции эндотелиального трансплантата (пациент 11 — состояние после ЗАПК). Основным коморбидным заболеванием у пациентов 5, 6, 8, 10 была первичная открытоугольная глаукома, у пациента 7 — вторичная глаукома (табл. 1). Интраоперационные осложнения ТДМ ни в одном случае отмечены не были. Всем больным в послеоперационном периоде проводили стандартное антибактериальное и противовоспалительное лечение. При анализе положения трансплантата на 3–5-е сутки после кератопластики обнаружена его локальная периферическая отслойка от стромы роговицы у пациентов 8 и 10. Обширная зона неприлегания трансплантата в центральной части сопровождалась диффузным отеком роговицы у пациентов 6 и 7. После повторной тампонады передней камеры глаза в этих случаях отмечена полная адаптация трансплантата к задней поверхности стромы. В отдаленные сроки после ТДМ у пациентов 5 и 7 выполнена антиглаукомная операция

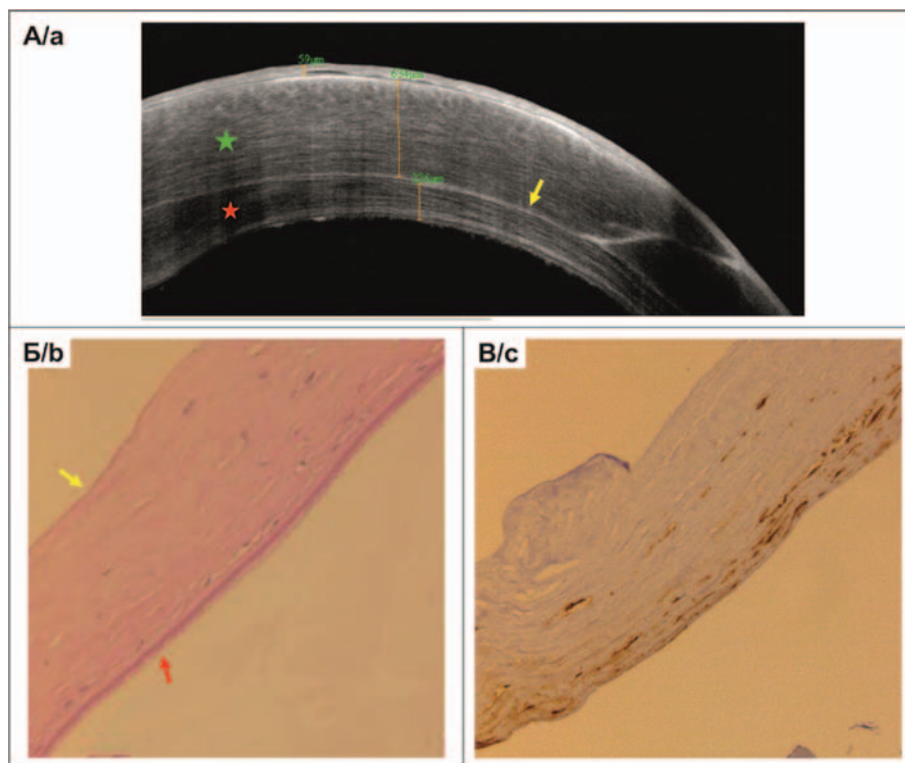


Рис. 2. Пациент 2: А — оптическая когерентная томограмма роговицы: строма отмечена зеленой звездочкой, интерфейс — желтой стрелкой, трансплантат — красной звездочкой; Б — трансплантат, окраска гематоксилин/эозин, $\times 200$. Стромальная поверхность отмечена желтой стрелкой, десцеметова мембрана — красной стрелкой; В — экспрессия виментина в клетках стромы трансплантата, $\times 200$

Fig. 2. Patient 2: a — optical coherence tomography: stroma — green star, interface — yellow arrow, graft — red star; b — graft, hematoxylin/eosin staining, $\times 200$. Stromal side — yellow arrow, Descemet membrane — red arrow; c — vimentin expression in graft's stromal cells of the graft, $\times 200$

в связи с декомпенсацией внутриглазного давления на максимальном медикаментозном гипотензивном режиме (табл. 2).

В разные сроки после ТДМ все пациенты отметили снижение остроты зрения, появление слезотечения и умеренной светобоязни (табл. 2). При биомикроскопии выявлены эпителиальные буллы, диффузный отек и складки стромы роговицы, в ряде случаев (пациенты 6, 7 и 8) — периферическая или центральная отслойка кератотрансплантата. Всем больным была проведена СКП. Результаты анализа состояния роговицы по данным ОКТ, выполненной перед СКП, и морфологического исследования образцов ткани представлены для каждого клинического наблюдения.

Пациент 5. По данным ОКТ роговицы ее эпителиальный слой неравномерно утолщен и содержит большое количество мелких булл. Субэпителиально расположена ткань высокой оптической плотности, которая прилежит к передней поверхности стромы. Боуменова мембрана не определяется. Вертикальный размер стромы равномерно увеличен, она представляет собой гиперрефлективную зону с единичными лакунами. ДМ пациента и эндотелиальный трансплантат не визуализируются (рис. 3А). При морфологическом исследовании с окрашиванием гематоксилином и эозином выявлена гидропическая дистрофия (увеличение размера ядер и цитоплазмы) эпителиальных клеток и тонкостенные интраэпителиальные кисты (рис. 3Б). Кроме того, отмечена выраженная экспрессия панцитокератина в виде коричневого окрашивания цитоплазмы эпителиоцитов, а также умеренное накопление виментина в базальных клетках эпителия (рис. 3В, 3Г). Боуменова мембрана деформирована на большом протяжении из-за врастания плотной соединительной ткани (рис. 3Б). При ИГХ-исследовании в этих зонах обнаружена выраженная экспрессия виментина в виде коричневого окрашивания цитоплазмы фибробластов, что является признаком начала процесса ремоделирования ткани (рис. 3Г). Отмечены также участки субэпителиального накопления коллагена III типа, что свидетельствует, вероятно, о фиброзировании ткани (рис. 3Е).

ЭЦМ матрикс передних и средних отделов стромы отличается плотным

расположением волокон и низким содержанием клеток. В то же время отмечена выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация задней стромы, накопление кератоцитов и образование тонкостенных сосудов (рис. 3Б, 3Ж). Эндотелиальный трансплантат отслоен от задней поверхности стромы практически на всем протяжении (рис. 3Б), ЭК не определяются. Флуоресцентная

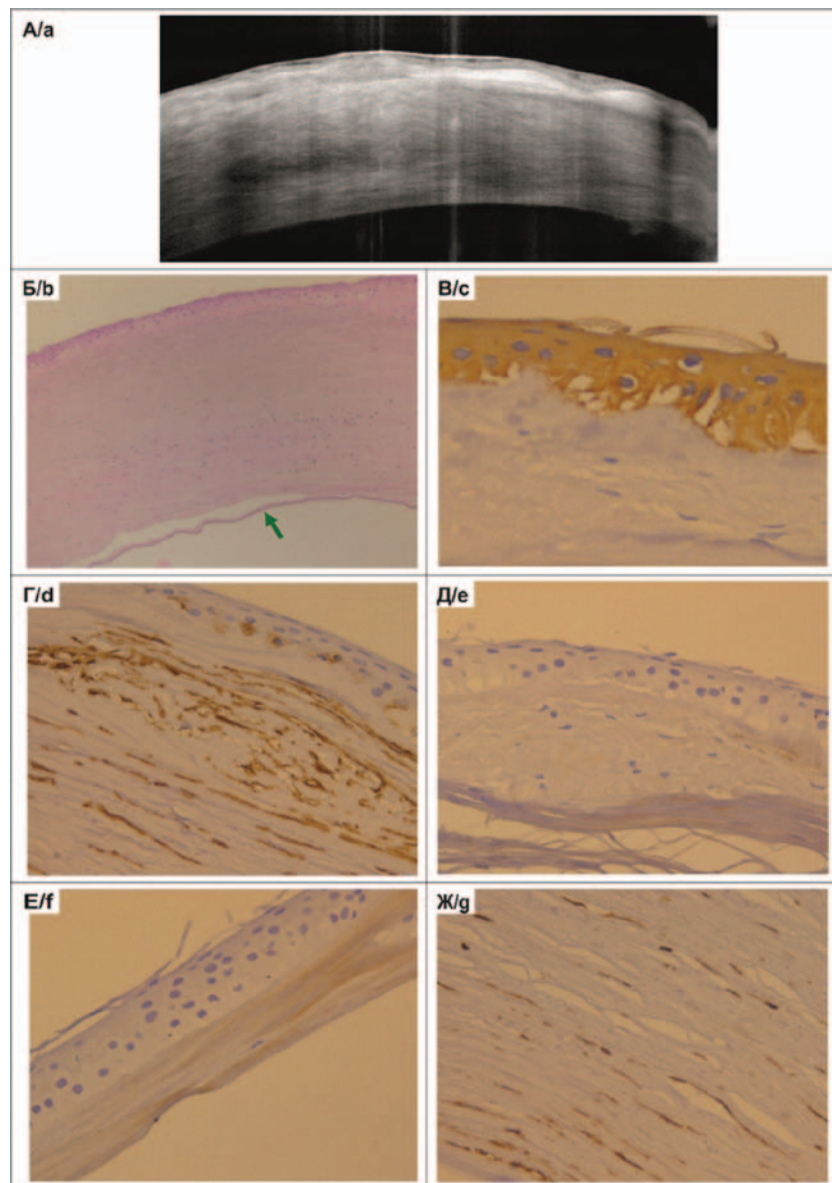


Рис. 3. Пациент 5: А — оптическая когерентная томограмма роговицы; Б — роговица, окраска гематоксилин/эозин, $\times 100$. Трансплантат отмечен зеленой стрелкой; В — экспрессия панцитокератина в эпителиальных клетках, $\times 400$; Г — экспрессия виментина в базальном слое эпителия и клетках соединительной ткани, $\times 400$; Д — экспрессия коллагена III типа в соединительной ткани, $\times 400$; Е — экспрессия коллагена III типа в соединительной ткани, $\times 400$; Ж — экспрессия виментина в клетках стромы, $\times 400$

Fig. 3. Patient 5: a — cornea, optical coherence tomography image; b — cornea, hematoxylin/eosin staining, $\times 100$. Graft — green arrow; c — pan-cytokeratin expression in epithelial cells, $\times 400$; d — vimentin expression in basal epithelial cells and connective tissue cells, $\times 400$; e — collagen III in connective tissue, $\times 400$; f — collagen III in connective tissue, $\times 400$; g — vimentin expression in stromal cells, $\times 400$

проточная цитометрия ВГЖ показывает повышение уровня IL-8 — 1,86 пг/мл (аналогичный показатель в группе сравнения — 0,13 [0,04; 0,48] пг/мл, LOD — 0,36 пг/мл).

Пациент 6. На ОКТ-картине в центральной зоне роговицы эпителиальный слой отсутствует, парацентрально истончен, на периферии утолщен, с единичными буллами. Боуменова мембрана сохранена и визуализируется как гиперрефлективная линия. Вертикальный размер стромы увеличен, отмечены разреженность волокон, лакуны и стрии. Кроме того, выявлена нерегулярность

задней поверхности стромы в виде волокон, проминирующих в переднюю камеру глаза. Трансплантат не прилежит к строме практически на всем протяжении (рис. 4А). На отдельных ОКТ-срезах в передней камере определяется линейная структура, сходная с ДМ пациента. При морфологическом исследовании подтверждено отсутствие эпителиальных клеток на базальной мембране в центральной зоне и патологическое утолщение слоя на периферии. Кроме того, отмечена гидропическая дистрофия эпителиоцитов, единичные тонкостенные кисты и локальный акантоз базальных клеток. ЭЦМ

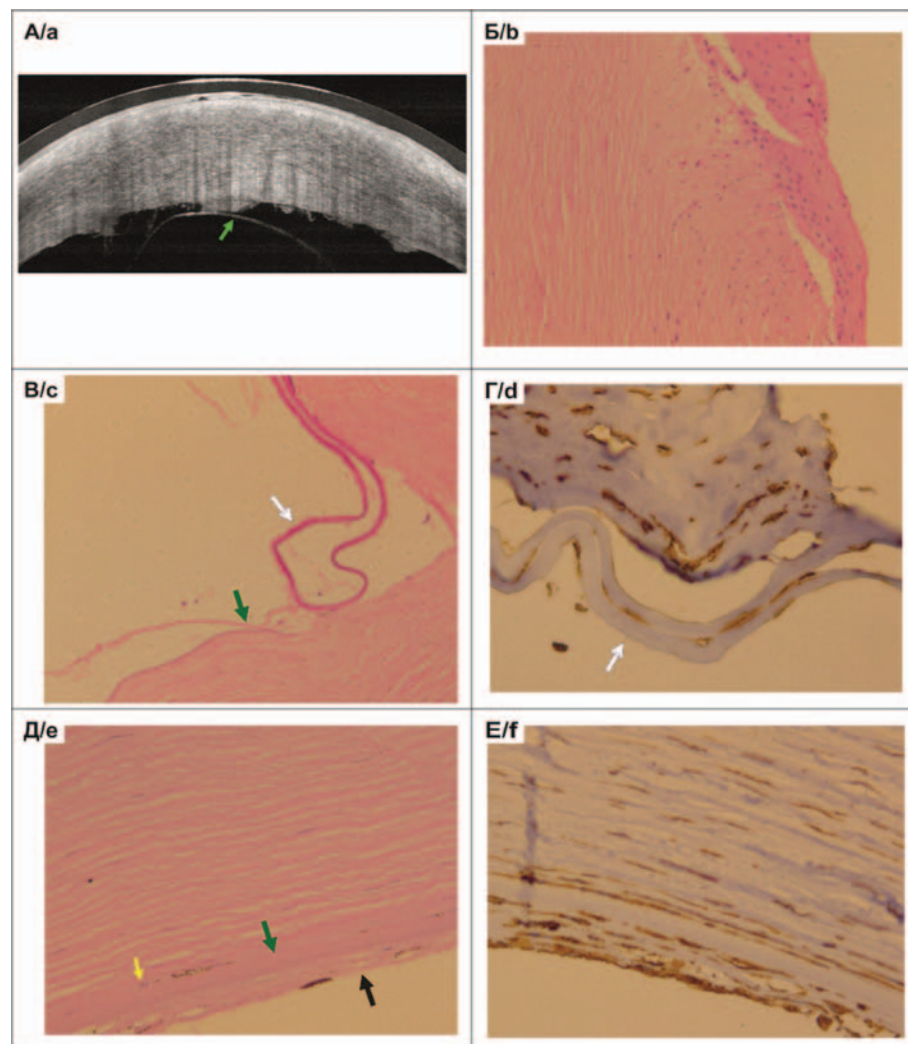


Рис. 4. Трансплантат отмечен зеленой стрелкой, десцеметова мембрана пациента — белой стрелкой, эндотелиальные клетки — желтой стрелкой, ретрокорнеальная мембрана — черной стрелкой. А — пациент 6. Оптическая когерентная томограмма роговицы; Б — пациент 6. Роговица, окраска гематоксилин/эозин, $\times 200$; В — пациент 6. Роговица, окраска гематоксилин/эозин, $\times 200$; Г — пациент 6. Экспрессия виментина в эндотелиальных клетках, $\times 400$; Д — пациент 7. Роговица, окраска гематоксилин/эозин, $\times 400$; Е — пациент 7. Экспрессия виментина в клетках стромы, эндотелиальных клетках и ретрокорнеальной мембране, $\times 400$

Fig. 4. Graft — green arrow, Descemet membrane — white arrow, endothelial cells — yellow arrow, retrocorneal membrane — black arrow. a — patient 6. Cornea, optical coherence tomography image; b — patient 6. Cornea, hematoxylin/eosin staining, $\times 200$; c — patient 6. Cornea, hematoxylin/eosin staining, $\times 200$; d — patient 6. Vimentin expression in endothelial cells, $\times 400$; e — patient 7. Cornea, hematoxylin/eosin staining, $\times 400$; f — patient 7. Vimentin expression in stromal cells, endothelial cells, retrocorneal membrane, $\times 400$

стромы представлен разреженными волокнами и единичными новообразованными тонкостенными сосудами. Передний отдел стромы характеризуется выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, характерной для острого локального воспалительного процесса (рис. 4Б). При ИГХ-исследовании макрофаги, лимфоциты и лейкоциты, а также кератоциты характеризуются высоким уровнем экспрессии виментина. Практически во всей зоне десцеметорексиса задний край парафинового среза роговицы представляет собой поверхность предесцеметового слоя стромы, только на отдельных участках к ней адаптирован поврежденный трансплантат. Помимо этого, обнаружена ДМ пациента с характерными для ЭД Фукса изменениями — неровной эндотелиальной поверхностью с каплевидными образованиями и расположенными между ними ЭК, отличающимися высокими уровнем экспрессии виментина (рис. 4В, 4Г).

Пациент 7. При ОКТ роговицы визуализируется патологически измененный эпителиальный слой с очагами выраженного утолщения и истончения, многочисленными буллами. Боуменова мембрана сохранена на всем протяжении. Отмечено выраженное увеличение вертикального размера стромы, а также неравномерная интенсивность отражения тканью светового сигнала томографа: гиперрефлективные волокна и расположенные между ними лакуны

низкой оптической плотности. Трансплантат утолщен и полностью адаптирован к строме. На парафиновом срезе удаленной при СКП роговицы эпителий отсутствует. Патологических изменений боуеновой мембраны не выявлено. В строме определяются кератоциты, характеризующиеся выраженной экспрессией виментина, ЭЦМ представлен разреженными волокнами. Трансплантат адаптирован к задней поверхности стромы эндотелиальной стороной, что подтверждается наличием ЭК в интерфейсе. В то же время к стромальной поверхности трансплантата фиксированы волокна ЭЦМ, содержащие пигментные клетки и кератоциты и представляющие собой ретрокорнеальную мембрану (рис. 4Д, 4Е).

Пациент 8. На ОКТ-картине роговицы визуализируется утолщенный эпителий с буллезными изменениями, боуенова мембрана (линейная зона относительно высокой оптической плотности), изменения стромы в виде разреженности гиперрефлективных волокон и лакун низкой оптической плотности. В нижнем отделе выявлена зона прилегания трансплантата к интактной ДМ и рядом его локальная отслойка в проекции этой ДМ (рис. 5А). Парафиновый срез роговицы представлен боуеновой мембраной, стромой и ДМ пациента, а также трансплантатом. По данным морфологического исследования боуенова мембрана не изменена, выявлено нарушение структуры стромы (разволокнение, характерное для выраженного отека, и новообразованные сосуды, расположенные преимущественно в задних отделах) (рис. 5Б). Отмечен высокий уровень экспрессии виментина кератоцитами и эндотелиоцитами сосудов. При анализе положения трансплантата выявлено, что в центральной части он прилежит к задней поверхности стромы, а на периферии в некоторых участках — к интактной ДМ пациента. Кроме того, отмечена локальная отслойка трансплантата от ДМ пациента. Единичные ЭК (с неоднородной цитоплазмой и включениями) сохранены как на поверхности ДМ пациента, так и на трансплантате (рис. 5Б). Все ЭК накапливают панцитокератин.

Пациент 9. На ОКТ-картине роговицы определяется неравномерно утолщенный, с умеренными буллезными изменениями эпителиальный слой.

Боуенова мембрана представляет собой непрерывную линейную зону относительно высокой оптической плотности. Строма характеризуется увеличением вертикального размера во всех меридианах, наличием разреженных

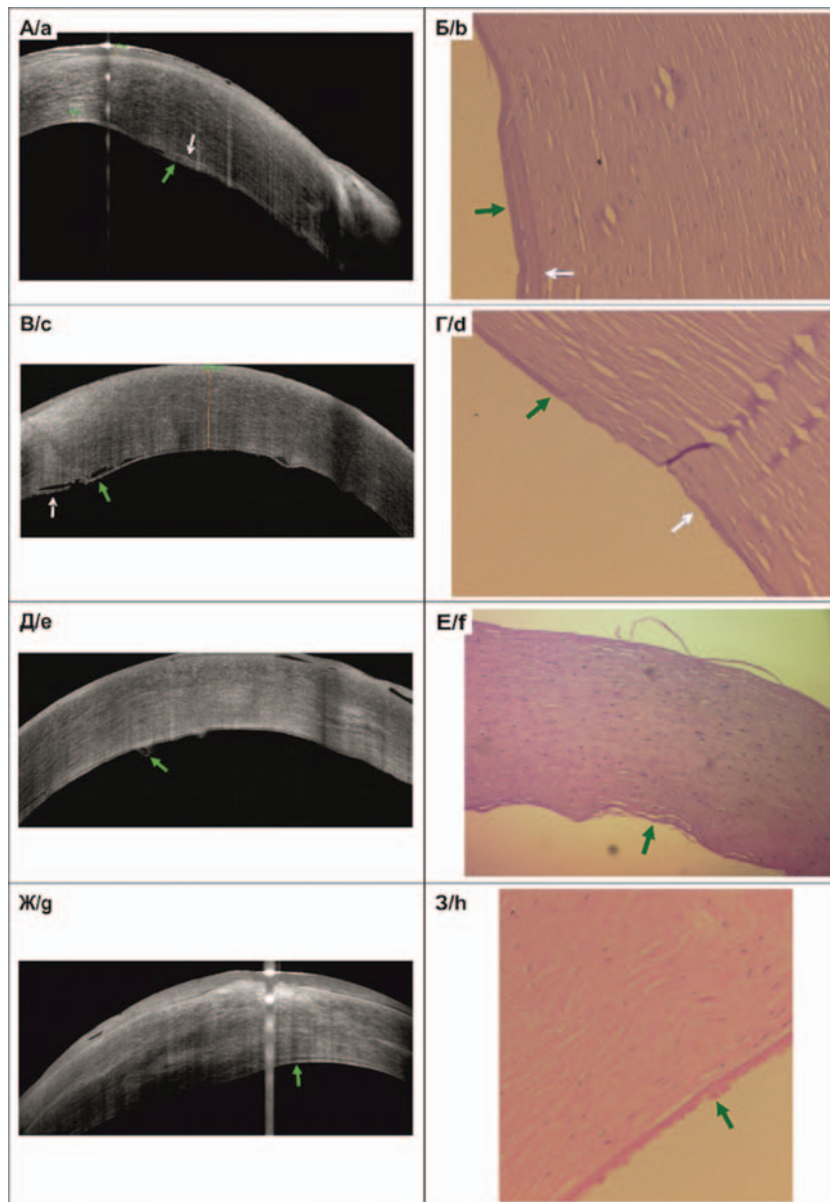


Рис. 5. Трансплантат отмечен зеленой стрелкой, десцеметова мембрана пациента — белой стрелкой. А — пациент 8. Оптическая когерентная томограмма роговицы; Б — пациент 8. Роговица, окраска гематоксилин/эозин, $\times 200$; В — пациент 9. Оптическая когерентная томограмма роговицы; Г — пациент 9. Роговица, окраска гематоксилин/эозин, $\times 200$; Д — пациент 10. Оптическая когерентная томограмма роговицы; Е — пациент 10. Роговица, окраска гематоксилин/эозин, $\times 200$; Ж — пациент 11. Оптическая когерентная томограмма роговицы; З — пациент 11. Роговица, окраска гематоксилин/эозин, $\times 200$

Fig. 5. Graft — green arrow, Descemet membrane — white arrow. a — patient 8. Cornea, optical coherence tomography image; b — patient 8. Cornea, hematoxylin/eosin staining, $\times 200$; c — patient 9. Cornea, optical coherence tomography image; d — patient 9. Cornea, hematoxylin/eosin staining, $\times 200$; e — patient 10. Cornea, optical coherence tomography image; f — patient 10. Cornea, hematoxylin/eosin staining, $\times 200$; g — patient 11. Cornea, optical coherence tomography image; h — patient 11. Cornea, hematoxylin/eosin staining, $\times 200$

гиперрефлективных волокон и лакун низкой оптической плотности. Отмечены так называемые «ложные камеры» между трансплантатом и задней поверхностью стромы на периферии, а также его смещение вверх относительно краев зоны, в которой ранее была удалена ДМ пациента. Так, в нижнем отделе выявлен участок стромы без ДМ или трансплантата, а в верхнем — прилегание трансплантата к ДМ (рис. 5В). При структурном анализе парафинового среза роговицы, удаленной при СКП, визуализируются интактная боуменова мембрана, изменения стромы в виде неравномерного расположения волокон ЭЦМ (более рыхлое — в переднем и среднем отделах, плотное — в заднем отделе) и слабовыраженной инфильтрации кератоцитами, характеризующимися умеренной экспрессией виментина. На периферии среза выявлена задняя поверхность стромы без ДМ или трансплантата, а в соответствующем ей противоположном крае трансплантат частично прилежит к интактной ДМ пациента (рис. 5Г). Небольшое количество патологически измененных ЭК (на поверхности ДМ пациента и на трансплантате) характеризуются умеренной экспрессией панцитокератина.

Пациент 10. При ОКТ роговицы определяется утолщенный эпителиальный слой с обширными по площади буллами. Боуменова мембрана представляет собой линейную зону, которая в парацентральной зоне деформирована очагом ткани высокой оптической плотности. Строма отличается неравномерной интенсивностью отражения светового сигнала томографа: на большем протяжении разреженные гиперрефлективные волокна и локальные участки в переднем, среднем и заднем отделах стромы высокой оптической плотности, расцененные как зоны ее необратимого помутнения. На периферии обнаружены локальные отслойки трансплантата (рис. 5Д). По данным морфологического анализа выявлено расслоение боуменовой мембраны (возможно, ятрогенное — при удалении эпителия на первом этапе СКП), а также изменения стромы, сопоставимые с ранее полученными при ОКТ. Так, в переднем отделе отмечена разреженность волокон и появление множества новообразованных тонкостенных сосудов, а в среднем и заднем отделах — уплотнение ЭЦМ и единичные очаги ангиогенеза (рис. 5Е). При ИГХ-исследовании определяется умеренная экспрессия виментина клетками стромы (кератоцитами, макрофагами и эндотелием новообразованных сосудов). Трансплантат не прилежит к строме в тех местах, в которых нарушена целостность ее предсмететового слоя (разрозненные волокна проминируют наружу), ЭК не определяются (рис. 5Е).

Пациент 11. На ОКТ-картине роговицы визуализируется неравномерно утолщенный эпителий с многочисленными буллами, интактная боуменова мембрана и изменения стромы в виде увеличения ее вертикального размера, разреженности гиперрефлективных волокон, наличия лакун низкой оптической плотности и вертикальных стрий. Ни в одном из срезов отслойка

трансплантата не обнаружена. Однако отмечен неравномерный (волнистый) профиль его эндотелиальной поверхности и его большая толщина по сравнению с аналогичными трансплантатами (рис. 5Ж). При световой микроскопии визуализируются признаки гидропической дистрофии эпителиальных клеток и буллы. В строме определяются единичные макрофаги, лимфоциты и кератоциты (все клетки характеризуются высоким уровнем экспрессии виментина), а ЭЦМ представлен дезадаптированными волокнами и тонкостенными новообразованными сосудами. Трансплантат полностью прилежит к задней строме и представляет собой утолщенную ДМ с неровной эндотелиальной поверхностью в виде каплевидных образований. Между ними расположены ЭК, отличающиеся выраженной экспрессией виментина и отсутствием ИГХ-реакции с панцитокератином. Подобная структура трансплантата свидетельствует о том, что он был выделен из роговицы донора с диагнозом ЭД Фукса (рис. 5З).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем сообщении приведены клинические наблюдения рецидива БК в разные сроки после послойной кератопластики. Из данных анамнеза пациентов установлено, что исходно показанием к проведению ЗАПК или ТДМ являлась БК различного генеза (9 случаев) и ЭД Фукса (2 случая). При этом основным коморбидным состоянием описанных пациентов была глаукома (наиболее часто, оперированная). Течение послеоперационного периода в некоторых случаях было осложнено декомпенсацией ВГД и проведением антиглаукомного хирургического вмешательства. Таким образом, представленные данные позволяют выделить офтальмогипертензию, глаукому и операции, направленные на снижение ВГД, в качестве факторов, приводящих к развитию эндотелиальной дисфункции роговицы или трансплантата. Их негативная роль, проявляющаяся снижением плотности метаболически активных ЭК на фоне локального острого и хронического воспалительного процесса, была ранее неоднократно подтверждена различными авторами [13–16].

К тому же результаты анализа ВГЖ, полученной у нескольких пациентов, включенных в исследование, свидетельствуют о том, что рецидив БК сопровождается хроническим локальным воспалительным процессом, более выраженным при наличии сопутствующей глаукомы, что согласуется с ранее полученными данными [17]. Снижение функциональной активности ЭК, с одной стороны, является следствием изменения локального иммунного статуса, а с другой стороны, способствует усилению выработки провоспалительных факторов в ВГЖ и роговичной ткани. Таким образом, на примере представленных случаев в обеих группах показано, что снижение прозрачности роговицы вызвано длительным отеком стромы и эпителия и постепенным ремоделированием ткани с исходом в фиброз. В одном случае

была отмечена острая воспалительная реакция в виде лимфогистиоцитарной инфильтрации передних отделов стромы (по данным морфологического исследования). Причиной развития данного состояния может быть проникновение патогенных факторов из окружающей среды через несостоятельный эпителиальный слой [18].

Анализ временных интервалов между кератопластиками в представленных двух группах наблюдений показывает, что, несмотря на наличие у большинства пациентов глаукомы, рецидив БК был отмечен в более короткие сроки после ТДМ по сравнению с ЗАПК. Безусловно, это может быть связано с повреждением ЭК на более technically сложных этапах получения и имплантации трансплантата при ТДМ. Однако основной причиной является неправильное положение трансплантата и не-однократная тампонада SF6 20 % передней камеры глаза пациента [19–21].

Так, по результатам ОКТ, выполненной непосредственно перед рекератопластикой (СКП), и данным морфологического исследования удаленной роговичной ткани в 4 случаях были выявлены различия по площади и этиологии отслойки трансплантата. Одному из этих пациентов была выполнена пневмотампонада передней камеры глаза на вторые сутки после ТДМ, которая привела к уменьшению объема «ложной камеры», но, вероятно, способствовала дополнительному снижению количества ЭК. Отдельно как причину рецидива БК необходимо выделить неправильное расположение трансплантата эндотелиальной стороной к строме пациента. Интересно, что клинически в раннем послеоперационном периоде в этом случае наблюдалась отслойка трансплантата (после пневмотампонады передней камеры достигнута его полная адаптация), а также формирование передних синехий. Выявленная при морфологическом исследовании ретрокорнеальная мембрана, фиксированная к стромальной поверхности трансплантата, вероятно, выполняла роль барьера между роговицей пациента и ВГЖ

и поддерживала ее в относительно дегидратированном состоянии в течение нескольких месяцев. Еще одним фактором риска рецидива БК могут быть генетически детерминированные изменения трансплантата (в частности, ДМ и эндотелиального слоя). Так, в одном клиническом наблюдении при морфологическом исследовании было установлено, что изменения трансплантата соответствовали признакам ЭД Фукса. В связи с этим на дооперационном этапе необходим контроль состояния донорского материала (биомикроскопия и зеркальная эндотелиальная микроскопия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рецидив БК после кератопластики, выполненной при эндотелиальной дисфункции роговицы различного генеза, может быть обусловлен как коморбидной офтальмопатологией, так и интра- и постоперационными осложнениями. Учитывая наличие локального хронического воспалительного процесса, высокий риск ремоделирования ткани с исходом в фиброз, а также возможность проникновения различных патогенных факторов через несостоятельный эпителий, целесообразным является проведение рекератопластики. Тип операции — ТДМ/ЗАПК или СКП — следует определять исходя из структурных изменений роговицы, выявленных методом ОКТ. Высокий риск развития локальной иммунной реакции (особенно при не однократной кератопластике) является показанием к системному назначению глюкокортикостероидных лекарственных средств, в некоторых случаях — цитотоксических препаратов (в инстилляциях и таблетированной форме).

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеф Ю.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Фисенко Н.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка результатов; Демура Т.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Осипян Г.А. — сбор и обработка материала, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Feizi S. Corneal endothelial cell dysfunction: etiologies and management. *Ther Adv Ophthalmol*. 2018 Dec 7;10:2515841418815802. doi: 10.1177/2515841418815802.
- Price MO, Mehta JS, Jurkunas UV, Price FW Jr. Corneal endothelial dysfunction: Evolving understanding and treatment options. *Prog Retin Eye Res*. 2021 May;82:100904. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100904.
- Труфанов С.В., Саловарова Е.П. Дисфункция эндотелиального слоя роговицы: этиопатогенез и современные подходы к лечению. *Клиническая офтальмология*. 2019;19(2):116–119. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-2-116-119.
- Trufanov SV, Salovarova EP. Corneal endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis, and current treatment approaches. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019;19(2):116–119 (In Russ.). doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100904.
- Ong HS, Ang M, Mehta JS. Evolution of therapies for the corneal endothelium: past, present and future approaches. *Br J Ophthalmol*. 2021 Apr;105(4):454–467. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316149.
- Price MO, Gupta P, Lass J, Price FW Jr. EK (DLEK, DSEK, DMEK): New Frontier in Cornea Surgery. *Annu Rev Vis Sci*. 2017 Sep 15;3:69–90. doi: 10.1146/annurev-vision-102016-061400.
- Малюгин Б.Э., Шиловой Н.Ф., Анисимова Н.С., Антонова О.П. Трансплантация эндотелия и десцеметовой мембраны. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(1):98–103.
- Maliugin BE, Shilova NF, Anisimova NS, Antonova OP. Transplantation of endothelium and Descemet's membrane. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(1):98–103 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201913501198.
- Hemaya M, Hemaya M, Habeeb A. Evaluating Keratoplasty for Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy: A Literature Review. *Cureus*. 2023 Jan 11;15(1):e33639. doi: 10.7759/cureus.33639.
- Müller TM, Verdijk RM, Lavy I, Bruinsma M, Parker J, Binder PS, Melles GR. Histopathologic Features of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Graft Remnants, Folds, and Detachments. *Ophthalmology*. 2016 Dec;123(12):2489–2497. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.08.014.
- Фисенко Н.В., Демура Т.А., Труфанов С.В., Воронин Г.В. Морфологические особенности удаленной при эндотелиальной кератопластике десцеметовой мембраны (клинические наблюдения). *Вестник офтальмологии*. 2022;138(2):81–86.
- Fisenko NV, Demura TA, Trufanov SV, Voronin GV. Morphological characteristics of Descemet's membrane removed during endothelial keratoplasty (case study). *Annals of Ophthalmology*. 2022;138(2):81–86 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202213802181.
- Trindade BLC, Eliazar GC. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): an update on safety, efficacy and patient selection. *Clin Ophthalmol*. 2019 Aug 16;13:1549–1557. doi: 10.2147/OPTH.S178473.
- Gómez-Benlloch A, Montes A, Pareja-Aricò L, Mingo-Botín D, Michael R, Barraquer RI, Alió J. Causes of corneal transplant failure: a multicentric study. *Acta Ophthalmol*. 2021 Sep;99(6):e922–e928. doi: 10.1111/aos.14708.
- Hos D, Matthaei M, Bock F, Maruyama K, Notara M, Clahsen T, Hou Y, Le VN, Salabarria AC, Horstmann J, Bachmann BO, Cursiefen C. Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res*. 2019 Nov;73:100768. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.07.001.
- Фисенко Н.В., Демура Т.А., Осипян Г.А., Аветисов К.С. Оценка влияния сопутствующей глаукомы на уровень биологически активных эндогенных веществ во внутриглазной жидкости при эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса

- и вторичной буллезной кератопатии. Офтальмология. 2023;20(2):253–259.
Fisenko NV, Demura TA, Osipyan GA, Avetisov KS. The Influence of Glaucoma as a Comorbidity on Cytokine Expression in Aqueous Humor of Patients with Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy and Bullous Keratopathy. Ophthalmology in Russia. 2023;20(2):253–259 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2023-2-253-259.
14. Schrittenlocher S, Grass C, Dietlein T, Lappas A, Matthaei M, Cursiefen C, Bachmann B. Graft survival of Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) in corneal endothelial decompensation after glaucoma surgery. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2022 May;260(5):1573–1582. doi: 10.1007/s00417-021-05506-4.
 15. Yagi-Yaguchi Y, Yamaguchi T, Higa K, Suzuki T, Aketa N, Dogru M, Satake Y, Shimazaki J. Association between corneal endothelial cell densities and elevated cytokine levels in the aqueous humor. Sci Rep. 2017 Oct 19;7(1):13603. doi: 10.1038/s41598-017-14131-3.
 16. Yazu H, Yamaguchi T, Aketa N, Higa K, Suzuki T, Yagi-Yaguchi Y, Satake Y, Abe T, Tsubota K, Shimazaki J. Preoperative Aqueous Cytokine Levels are Associated With Endothelial Cell Loss After Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Feb 1;59(2):612–620. doi: 10.1167/iovs.17-23049.
 17. Yamaguchi T, Higa K, Tsubota K, Shimazaki J. Elevation of preoperative recipient aqueous cytokine levels in eyes with primary graft failure after corneal transplantation. Mol Vis. 2018 Sep 13;24:613–620.
 18. Todokoro D, Miyakubo T, Makimura K, Tamura T, Komori A, Akiyama H. Fungal Keratitis Caused by Talaromyces coalescens: A Case Report. Mycopathologia. 2023 Jun;188(3):251–254. doi: 10.1007/s11046-023-00738-w.
 19. Bardan AS, Goweida MB, El Goweini HF, Liu CS. Management of Upside-Down Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: A Case Series. J Curr Ophthalmol. 2020 Apr 30;32(2):142–148. doi: 10.4103/JOCO.JOCO_102_20.
 20. Parekh M, Leon P, Ruzza A, Borroni D, Ferrari S, Ponzin D, Romano V. Graft detachment and rebubbling rate in Descemet membrane endothelial keratoplasty. Surv Ophthalmol. 2018 Mar-Apr;63(2):245–250. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.07.003.
 21. Tapley JL, Hill JR, Bauer AJ, Straiko MMW, Straiko MD, Terry MA. Rate of Endothelial Cell Loss and Graft Survival in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Eyes Requiring a Rebubble. Cornea. 2023 Aug 1;42(8):934–939. doi: 10.1097/ICO.0000000000003118.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Юсеф Наим Юсеф
доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Фисенко Наталья Владимировна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7198-4498>

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Демура Татьяна Александровна
доктор медицинских наук, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Осипян Григорий Альбертович
доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии оптических сред глаза
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>

ABOUT THE AUTHORS

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Yusef Naim Yusef,
MD, Professor, director
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Fisenko Natalia V.
PhD, senior researcher of Eye optical system pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Demura Tatiana A.
MD, director of Institute of clinical morphology and digital pathology
Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Osipyan Grigoriy A.
MD, head of Eye optical system pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>

Удаление крупного фрагмента металлической проволоки из полости глазного яблока с использованием эндовитреальной хирургии. Клинический случай

Н.В. Машченко¹А.Ю. Худяков¹О.В. Коленко^{1,2,3}Е.Л. Сорокин^{1,3}

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

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

³ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Муравьева-Амурского, 35, Хабаровск, 680000, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):799–805

Цель — демонстрация нестандартного случая удаления крупного фрагмента металлической проволоки из полости глазного яблока. **Пациент и методы.** Пациент 37 лет с проникающей травмой правого глаза, внедрение внутриглазного инородного тела (ВГИТ) — нуска металлической проволоки. После безуспешной попытки удаления ВГИТ при выполнении первичной хирургической обработки врачом-офтальмологом хирургического отделения окружной больницы был направлен в Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России. При поступлении: VIS OD — 0,01 н/н, внутриглазное давление (ВГД) — 16 мм рт. ст. (пневмотонометр TOMEY, Япония). OD — в проекции лимба на 13 часах из просвета дезадаптированной корнеосклеральной раны на 1,0 мм выступает вколоченное металлическое ВГИТ, послеоперационная афакия; по данным ультразвукового В-сканирования: металлическое инородное тело линейной формы, длиной — 14,3 мм, толщиной — около 1,5 мм. В витреальной полости частичный гемофтальм. **Результаты.** Сначала были созданы условия для визуализации витреальной полости путем выполнения 25G-витрэктомии. Уточнен ход залегания проволоки: под соудистой оболочкой и сетчаткой, выйдя наружу через склеру в зоне экватора. После расширения краев раны конъюнктивальным пинцетом удалось деликатно извлечь внедрившийся фрагмент проволоки: 25 мм в длину и диаметром 2 мм. Одиночный разрыв сетчатки отграничен крио- и лазеркоагуляцией его краев. На 2-е сутки: VIS OD — 0,3 с диафрагмой, н/н; ВГД — 13 мм рт. ст. Спустя 3 месяца: VIS OD — 0,01 sph + 13,0 D = 0,7, ВГД — 14 мм рт. ст. Удаление силикона было совмещено с имплантацией интраокулярной линзы модели РСГ-3 (+23D). На следующий день: VIS OD — 0,3 с диафрагмой, 0,5 cyl — 6,0 D ax 170 = 0,5; ВГД — 16 мм рт. ст. **Заключение.** Использование 25G-витрэктомии при удалении ВГИТ, локализованного между внутренними оболочками глаза, создало оптимальные условия визуализации глубины его проникновения, что минимизировало травматическое воздействие и позволило избежать тяжелых интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: проникающая травма глаза, внутриглазное инородное тело, микрогидравлическая хирургия

Для цитирования: Машченко Н.В., Худяков А.Ю., Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Удаление крупного фрагмента металлической проволоки из полости глазного яблока с использованием эндовитреальной хирургии. Клинический случай. *Офтальмология*. 2023;20(4):799–805. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-799-805>

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

Конфликт интересов отсутствует



Removal Large Fragment of Metal Wire from Eye Using Vitrectomy. Clinical Case

N.V. Mashchenko¹, A.Yu. Khudyakov¹, O.V. Holenko^{1,2,3}, E.L. Sorokin^{1,3}

¹ The Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Khabarovsk, Russian Federation

² Postgraduate Institute for Public Health Workers
Hrasnodarskaya str., 9, Khabarovsk, 680000, Russian Federation

³ Far Eastern State Medical University
Murav'yeva-Amurskogo str., 35, Khabarovsk, 680000, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):799–805

Purpose. Demonstration of non-standard clinical case of removing large fragment of metal wire from the eye. **Patient and methods.** Patient, 37 years old, with penetrating right eye injury with intraocular foreign body (IOFB) introduction — a fragment of metal wire. After unsuccessful attempt to remove IOFB during primary repair of eye injuries lacerations by ophthalmologist of the surgical department of the district hospital, he was sent to the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. On admission: VIS OD — 0.01 uncorrected, intraocular pressure (IOP) — 16 mm Hg (noncontact tonometer TOMEY, Japan). OD — metal IOFB protrudes by 1.0 mm from the corneoscleral laceration in projection of corneal limbus at the 13 o'clock position, postoperative aphakia; according to B-scan ultrasonic data: metallic foreign body of linear shape, 14.3 mm long, about 1.5 mm thick. There is hemorrhage in the vitreous cavity. **Results.** Initially, conditions for visualization of the vitreous cavity were created by performing 25G vitrectomy. The course of wire location was specified: under the choroid and retina, going out through the sclera in the equatorial region. After conjunctival tweezers expanded wound edges, the embedded fragment of wire was delicately removed: 25 mm in length and 2 mm in diameter. A single retinal break was delimited by cryotherapy and laser photocoagulation. On the 2nd day: VIS OD — 0.3 with diaphragm, uncorrected; IOP — 13 mm Hg. After 3 months: VIS OD — 0.01 sph + 13.0 D = 0.7, IOP — 14 mm Hg. Silicone removal was combined with intraocular lens implantation model RSP-3 (+23D). The next day: VIS OD — 0.3 with diaphragm, 0.5 cyl — 6.0 D ax 170 = 0.5; IOP — 16 mm Hg. **Conclusion.** Use of 25G vitrectomy for removal IOFB localized between the inner membranes of the eye created optimal conditions for visualizing depth of its penetration, which minimized traumatic impact and avoided severe intra- and postoperative complications.

Keywords: penetrating eye injury, intraocular foreign body, eye microgauge vitrectomy surgery

For citation: Mashchenko N.V., Khudyakov A.Yu., Holenko O.V., Sorokin E.L. Removal Large Fragment of Metal Wire from Eye Using Vitrectomy. Clinical Case. Clinical case. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):799–805. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-799-805>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Внедрения внутриглазных инородных тел (ВГИТ) при тяжелых травматических повреждениях глаз бывают самыми разнообразными как по степени тяжести, так и по характеристикам внутриглазного инородного тела.

Изучение различных вариантов тяжелых проникающих травм глаза полезно для офтальмохирурга, поскольку позволяет исходно оценить тяжесть повреждения внутриглазных структур и выбрать оптимальный наименее травматичный метод выполнения первичной хирургической обработки (ПХО), опираясь на накопленный практический опыт. Это, в свою очередь, повышает шанс на сохранение зрительных функций пациента.

Этому важному аспекту офтальмотравматологии посвящено множество публикаций [1–18].

В Хабаровском филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России с 2020 года на постоянной основе стали осуществлять ПХО проникающих травм глаза. При этом используются самые передовые технологии, как трансклеральные, так и эндовитреальные. Нами

накоплен определенный опыт ПХО тяжелых проникающих травм глазного яблока [19–22].

В связи с этим нам хотелось бы поделиться необычным случаем глубокого внедрения металлического ВГИТ и опытом его удаления.

Цель исследования. Демонстрация нестандартного клинического случая удаления крупного куска металлической проволоки из полости глазного яблока.

ПАЦИЕНТ И МЕТОДЫ

Пациент 37 лет поступил с тяжелой проникающей травмой правого глаза 3 апреля 2020 г. Травма была получена на производстве, по профессии — рабочий буровой шахты в Чаунском районе Чукотского автономного округа.

Жалобы на низкое зрение правого глаза (0,01 н/к). Со слов пациента, около 2-х недель назад (19 марта 2020 г.) во время ночного дежурства в 02:30 ночи, находясь внутри шахты, передвигался в темноте вблизи стены. При этом внезапно наткнулся правым глазом на торчащий из нее конец проволоки. Сразу почувствовал резкую боль и снижение зрения в правом глазу.

Н.В. Мащенко, А.Ю. Худяков, О.В. Коленко, Е.Л. Сорокин

Контактная информация: Мащенко Николай Владимирович naukahvmntk@mail.ru

Удаление крупного фрагмента металлической проволоки из полости глазного яблока...

Утром был доставлен в Чаунскую районную больницу в г. Певека, где был госпитализирован в хирургическое отделение. В течение 3-х дней ему проводилась противовоспалительная терапия, затем пациент был направлен в Чукотскую окружную больницу в г. Анадырь.

Офтальмостатус на момент поступления к врачу-офтальмологу хирургического отделения окружной больницы: VIS OD — pr.l.certa, внутриглазное давление (ВГД) пальпаторно — нормотония. Положение правого глазного яблока в орбите правильное, его движения сохранены, умеренно болезненные. Выраженная смешанная инъеция глазного яблока. На 13 часах в проекции pars plana визуализируется эпителизированная склеральная рана без выпадения внутриглазных оболочек. Роговица прозрачная. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная, гифема. Зрачок неправильной овальной формы, фестончатый, определяется передняя синехия, реакция на свет ослаблена. Радужка коричневого цвета, пигментная кайма зрачка истончена, на 13 часах визуализируется округлая рана радужной оболочки. Хрусталик гомогенно мутный, повреждений передней капсулы не выявлено. Глубже лежащие среды из-за помутнения хрусталика не детализируются.

На обзорной рентгенограмме орбиты справа от 26.03.2020 г. в области правой глазницы определяется дополнительная тень металлической плотности длиной до 2,5 см (из анамнеза — проволока).

В течение 10 дней (с 24 марта по 2 апреля 2020 г.) пациенту проведено общее и местное антибактериальное, противовоспалительное лечение. На 3-й день в стационаре, 27 марта 2020 г., местным офтальмохирургом была выполнена ПХО раны правого глаза, которая включала обработку и ушивание корнеосклеральной раны с выполнением фактоэмульсификации катаракты, но без имплантации интраокулярной линзы (ИОЛ). Была предпринята попытка удаления ВГИТ, не увенчавшаяся успехом. С учетом этого пациент экстренно был направлен в Хабаровский филиал НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»».

При поступлении в Хабаровский филиал 3 апреля 2022 г.: жалобы на боли в правом глазу, низкое предметное зрение.

VIS OD — 0, 01 н/к. VIS OS — 0, 4 sph — 0, 75 D = 1,0. ВГД OD — 16 мм рт. ст. ВГД OS — 17 мм рт. ст. (пневмотонометр ТОМЕУ, Япония).

Биомикроскопия (щелевая лампа XCEL 250 Slit Lamp, Италия): OD — глазная щель умеренно сужена, гиперемия и отек верхнего века. Смешанная инъеция правого глазного яблока. Роговица прозрачная, в проекции лимба на 13 часах визуализируется дезадаптированная рана роговицы и склеры, из просвета раны на 1,0 мм выступает вколоченное металлическое инородное тело, наложенные на края раны узловатые швы провисли. В просвете раны и на поверхности швов скопилось слизисто-фибринозное отделяемое. Передняя камера — 3,2 мм, равномерная, зрачок округлой формы, центрирован,

ригидный; в прикорневой зоне радужки на 13 часах округлый размером 1,5 мм дефект радужки. Хрусталик отсутствует, в передней капсуле хрусталика постоперационный линейный дефект с 8 до 13 часов, задняя капсула сохранна. В стекловидном теле сразу за капсулой хрусталика имеется умеренная взвесь излившейся крови, поэтому детали глазного дна не офтальмоскопируются.

Ультразвуковое В-сканирование (Aviso, датчик 10 МГц, Франция) витреальной полости выявило наличие в пристеночной зоне передней части глаза на 12–13 часах наличие металлического инородного тела линейной формы длиной 14,3 мм, толщиной около 1,5 мм. Внутренние оболочки глаза прилежат.

Был поставлен диагноз: Ушитое проникающее корнеосклеральное ранение 2-недельной давности, внутриглазное металлическое инородное тело, глубоко внедренное в оболочки глаза (кусоч металлической проволоки), частичный пристеночный гемофтальм, послеоперационная афакия OD.

OS — передний и задний отрезки без патологии.

Назначено противовоспалительное, антибактериальное местное лечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

6 апреля 2020 г. пациенту было проведено 25G эндовитреальное вмешательство на правом глазу. После установки портов была проведена попытка осторожного извлечения проволоки, захватив за ее торчащий в просвете раны край браншами конъюнктивального пинцета. Однако ВГИТ оказалось настолько прочно фиксированным, что практически не сдвигалось с зоны залегания при осторожных усилиях (рис. 1). Стало очевидным, что внедрившаяся проволока залегает глубоко в полости глазного яблока, но насколько глубоко и в какой именно зоне — оставалось неясным. Поэтому для минимизации возможного повреждения внутренних оболочек, оценки глубины залегания и его местоположения было решено вначале создать условия хорошей визуализации витреоретинальных структур. Это было достигнуто при витреэктомии после тщательного удаления сгустков крови из витреальной полости с последующим введением перфторорганического соединения. Использовался витреальный комбайн Eva (DORC, Нидерланды).

После удаления сгустков крови из витреальной полости и восстановления прозрачности ее структур стало возможным визуально определить направление и глубину залегания проволоки. Оказалось, что, внедрившись в полость глазного яблока через лимбальную зону, проволока проткнула корень радужки, сформировав коллобому, затем прошла через витреальную полость и немного центральнее зубчатой линии прошла под сосудистой оболочкой и сетчаткой, выйдя наружу через склеру в зоне экватора. По пути прохождения проволоки создавался вал проминенции этих внутриглазных оболочек. При этом дополнительные разрывы сосудистой оболочки и сетчатки не были обнаружены. Вдоль вала проминенции

по краям определялось субретинальное кровоизлияние протяженностью около 1,5 мм и шириной до 5 мм, расположенное по направлению к виску от 13 к 8 часам.

Учитывая столь сложное глубокое и плотное залегание внедренной проволоки, значительную длину ее внедрения в оболочки глаза, для более надежного захвата браншами пинцета торчащей из раны проволоки было решено предварительно аккуратно поддавить края склеральной раны. Это обеспечило большее выстояние кончика проволоки из полости раны. Достигнув этого, удалось надежно фиксировать конец проволоки браншами

иглодержателя, затем стали осторожно осуществлять медленные раскачивающие движения кончика проволоки в сформированном ложе. Постепенно удалось чуть расширить амплитуду колебаний проволоки, она стала понемногу продвигаться кпереди в своем канале (рис. 2). Под постоянным визуальным контролем состояния внутренних структур глаза и витреальной полости таким способом мы продолжили осторожно извлекать ее вплоть до полного удаления из полости глаза.

Размеры удаленной проволоки оказались весьма внушительными — 25 мм в длину и 2 мм в диаметре (рис 3).

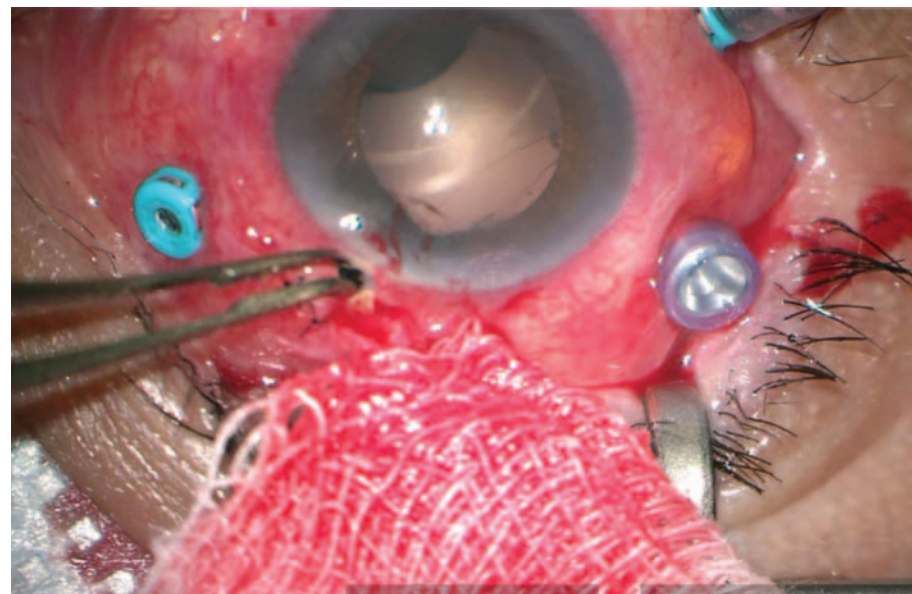


Рис. 1. Первичная попытка извлечения внедренного в глазное яблоко нуска проволоки путем захвата пинцетом его за край

Fig. 1. First attempt to extract embedded wire fragment in the eye by grabbing it by the edge with tweezers

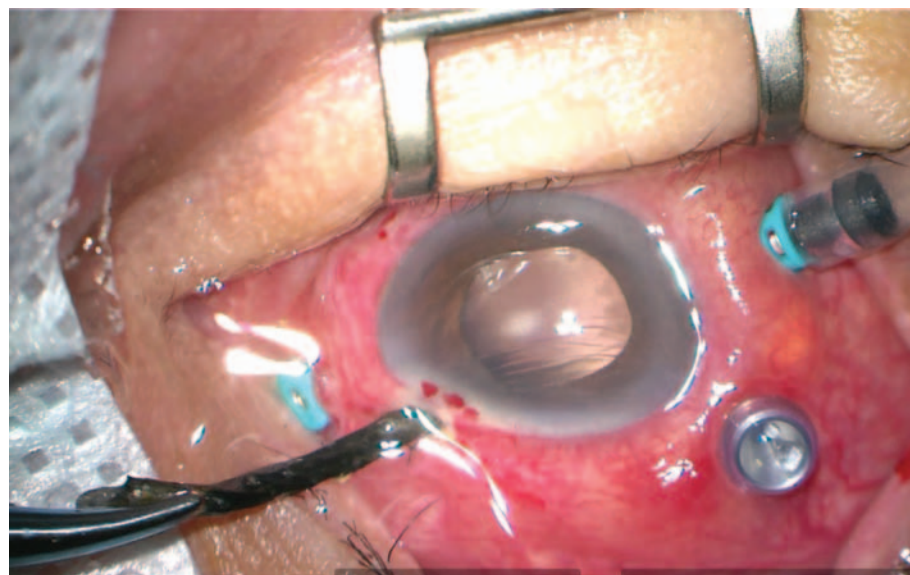


Рис. 2. Почти полное извлечение проволоки из глазного яблока

Fig. 2. Almost complete removal of wire from the eye

Следует отметить, что, несмотря на внушительную длину проволоки, повреждения внутренних оболочек глазного яблока после ее удаления оказались незначительными. Был выявлен одиночный разрыв сетчатки, расположенный у зубчатой линии на 13 часах, в диаметре около 3,0 мм, с рваными краями. После тщательного освобождения с помощью витреотома его краев от тракций стекловидного тела была выполнена отграничительная криокоагуляция краев разрыва (криокоагулятор CryoStar, DORC, Нидерланды) и дополнительно наложены три ряда эндолазеркоагулятов вокруг него (рис. 4).

В завершение операции была произведена замена перфторорганического соединения на силиконовое масло 5700 сСт. Входная корнеосклеральная рана в области лимба на 13 часах была ушита узловыми швами (викрил 7,0). Выходную склеральную рану решено было не ушивать, поскольку она располагалась далеко от лимба, была прикрытой изнутри внутренними оболочками, признаки инфицирования отсутствовали.

На следующие сутки глаз был умеренно раздражен, имел место локальный перилимбальный отек роговицы в зоне шва, передняя камера равномерная, 3,2 мм, зрачок круглый, центрирован, 4,5 мм в диаметре. В просвете зрачка сформировались единичные нежные нити фибрина, задняя капсула сохранна, в витреальной полости виден силикон, сетчатка прилежит во всех отделах. Вокруг ретинального разрыва на крайней

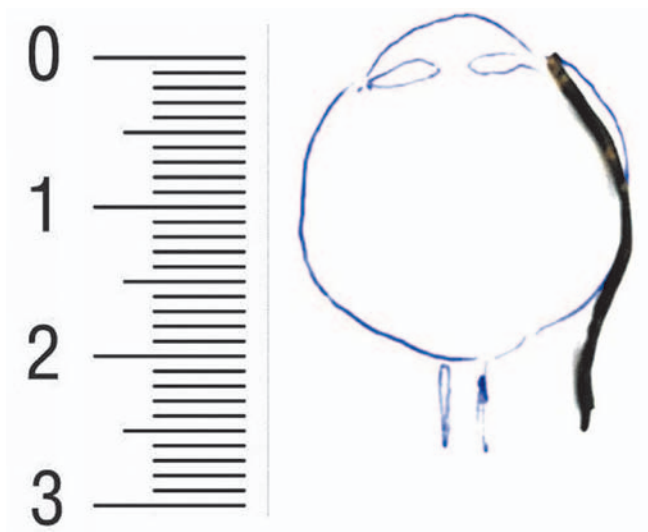


Рис. 3. Извлеченное ВГИТ и его схематичное расположение в полости глаза

Fig. 3. Extracted wire and its schematic location in the eye

периферии видны наложенные ряды крио- и лазеркоагулятов. По ходу пролегания проволоки просматривается практически рассосавшаяся субретинальная геморрагия шириной 5,5–6 мм. VIS OD — 0,03 без диафрагмы, с диафрагмой — 0,3 н/к. ВГД — 12 мм рт. ст. (по Маклакову).

На 2-е сутки глаз стал более спокойным, уменьшилась инъеция сосудов конъюнктивы, исчез локальный отек роговицы, произошло полное рассасывание нитей фибрина в зрачке. Пациент был выписан на амбулаторное долечивание. При выписке: VIS OD — 0,3 с диафрагмой, н/к. ВГД — 13 мм рт. ст.

Рекомендованы инстилляции антибактериальных и противовоспалительных препаратов, удаление силикона через 3 месяца с возможной имплантацией ИОЛ.

Пациент вновь прибыл в Хабаровский филиал НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» 4 июля 2020 г. (спустя 3 месяца). При поступлении: VIS OD — 0,01 sph + 13,0 D = 0,7.

Уровень ВГД OD — 14 мм рт. ст. (пневмо). По данным ультразвуковой биомикроскопии, отслоения цилиарного тела не было. OD — спокоен, глазная щель несколько сужена, подвижность глазного яблока сохранена в полном объеме. На 13 часах виден сформированный склерально-роговичный рубец, швы по его краям слегка провисли, слизистое отделяемое в зоне швов, роговица прозрачная, передняя камера 3,2 мм, равномерная, влага чистая. Зрачок округлый, центрирован, на 13 часах — травматическая колобома радужки, единичная задняя синехия. Афакия, задняя капсула хрусталика фиброзирована. В витреальной полости силикон без признаков эмульсации. Сетчатка прилежит во всех отделах, в зоне ретинального разрыва на 13 часах в периферических отделах сетчатки сформировался пигментированный хориоретинальный рубец с не до конца рассосавшимися

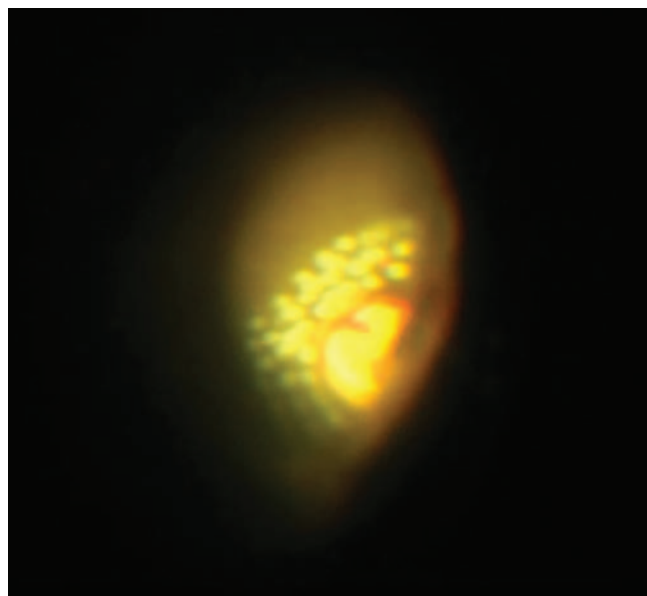


Рис. 4. Ретинальный разрыв, отграниченный эндолазерными коагулятами

Fig. 4. Retinal tear limited by endolaser photocoagulation

субретинальными геморрагиями. Диск зрительного нерва бледно-розовый, контурирован, ретинальные сосуды не изменены. OS — интактен, острота зрения 1,0, ВГД 18 мм рт. ст. (пневмо). Передний и задний отрезки глаз без патологии.

Учитывая высокие зрительные функции правого оперированного глаза, удаление силикона с применением 25G-технологии было выполнено в сочетании с имплантацией ИОЛ модели РСП-3 (+23 D). Подшивание ИОЛ к радужке не проводилось из-за ригидности зрачка и сохранности задней капсулы и листков передней капсулы хрусталика. Витреотомом была сразу выполнена дисцизия задней и передней капсул хрусталика диаметром 3,5 мм. Удалены швы в зоне корneosклерального рубца.

На следующий день после операции: VIS OD — 0,3 с диафрагмой 0,5 cyl — 6,0 D ax 170 = 0,5. ВГД OD — 16 мм рт. ст. (пневмо).

Глаз спокоен, швы в зоне склеростом состоятельны, роговица прозрачная, передняя камера — 3,2 мм, равномерная, влага прозрачная, положение ИОЛ в зрачке, авитрия, в витреальной полости умеренная взвесь эритроцитов, диск зрительного нерва бледно-розовый, контурирован, оболочки прилежат.

Пациент был выписан домой. Для профилактики симпатической офтальмии пациенту рекомендовано диспансерное наблюдение (каждые 3 месяца — контроль состояния глазных структур, уровня ВГД обоих глаз).

ОБСУЖДЕНИЕ

Тяжелые повреждения глаз с внедрением ВГИТ встречаются нередко. Описан необычный случай глубокого внедрения в полость глаза куска металлической проволоки, прошедшей под внутренними оболочками

глазного яблока (склерой, сосудистой оболочкой и сетчаткой) на глубину 25 мм, сопровождавшийся небольшим разрывом внутренних оболочек. Случай необычен тем, что проникновение куска металлической проволоки практически до заднего полюса глаза не повлекло разрушение глазного яблока. Более того, после удаления ВГИТ и реконструктивного вмешательства на глазу удалось добиться достаточно высокой остроты зрения — 0,3. Уровень ВГД составил 12 мм.

Имеются описания подобных случаев глубокого внедрения куска проволоки в глаз [23], но данный случай отличается значительно большей длиной внедренного в оболочки глаза ВГИТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай проникающего сквозного ранения с внедрением крупного куска металлической проволоки является, на наш взгляд, интересным

с точки зрения того, что залегание ВГИТ было локализовано между внутренними оболочками глаза, не вызвав при этом необратимое разрушение глазного яблока. Использование витрэктомии 25G при удалении ВГИТ позволило создать оптимальные условия для визуализации глубины его проникновения в оболочки глаза, что минимизировало травматическое воздействие на структуры глазного яблока и позволило избежать тяжелых интра- и постоперационных осложнений (геморрагических, инфекционных, постоперационной отслойки сетчатки) и помогло добиться высоких зрительных функций.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Машенко Н.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста;
Худяков А.Ю. — сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных;
Коленко О.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;
Сорокин Е.Л. — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Коган М.Б., Задорожный О.С., Петрецькая О.С., Красновид Т.А., Король А.Р., Пасечникова Н.В. Визуализация внутриглазных инородных тел, расположенных в проекции цилиарного тела, способом инфракрасной диафаноскопии. Офтальмологический журнал. 2019;4:23–27.
Kogan MB, Zadorozhny OS, Petretskaya OS, Krasnovid TA, Korol AR, Pasechnikova NV. Visualization of intraocular foreign bodies located in projection of ciliary body by the method of infrared diaphanoscopy. Journal of Ophthalmology (Ukraine) 2019;4:23–27 (In Russ.). doi: 10.31288/oftalmolzh201942327.
- Нероев В.В., Гундорова Р.А., Андреев А.А. Алгоритм лечения больных с внутриглазными инородными телами, локализующимися в стекловидном теле. Российский офтальмологический журнал. 2010;3(2):16–19.
Neroev VV, Gundorova RA, Andreev AA. A pattern of treating patients with intraocular foreign bodies localized in the vitreous. Russian ophthalmological journal. 2010;3(2):16–19 (In Russ.).
- Кудашева Г.Р. Значение уточняющего метода для определения тактики удаления внутриглазных инородных тел из заднего полюса глаза. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013;3(7):1016.
Kudasheva GR. Value of clarifying method for determining tactics of removing intraocular foreign bodies from posterior pole of the eye. Bulletin of Medical Internet Conferences 2013;3(7):1016 (In Russ.).
- Андреев А.А., Гундорова Р.А., Кодзов М.Б. Интраоперационная ультразвуковая диагностика при удалении внутриглазных инородных тел. Вестник офтальмологии. 2008;124(4):36–39.
Andreev AA, Gundorova RA, Kodzov MB. Intraoperative ultrasound diagnosis in the removal of intraocular foreign bodies. Annals of ophthalmology. 2008;124(4):36–39 (In Russ.).
- Бойко Э.В., Чурашов С.В. Хирургическая тактика и технические особенности удаления внутриглазных инородных тел. СПб.: ВМедА, 2005. 28 с.
Boyko EV, Churashov SV. Surgical tactics and technical features of removal of intraocular foreign bodies. Saint Petersburg: VMedA, 2005. 28 p (In Russ.).
- Белый Ю.А., Терещенко А.В., Юдина Н.Н., Плахотный М.А. Удаление внутриглазных инородных тел в среде силиконового масла. Точка зрения. Восток — Запад. 2015;1:224–226.
Belyy YuA, Tereshchenko AV, Yudina NN, Plakhotniy MA. Removal of intraocular foreign bodies in silicone oil. Point of View. East — West. 2015;1:224–226 (In Russ.).
- Нероев В.В., Киселева Т.Н., Ченцова Е.В., Аджемян Н.А., Рамазанова К.А., Кружкова Г.В. Интраоперационный ультразвуковой мониторинг при диасклеральном удалении внутриглазных инородных тел. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015;5:121.
Neroev VV, Kiseleva TN, Chentsova EV, Adzheymyan NA, Ramazanova KA, Kruzhkova GV. Intraoperative ultrasound monitoring during diasclear removal of intraocular foreign bodies. Ultrasonic and functional diagnostics. 2015;5:121 (In Russ.).
- Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Шацких А.В., Иванов А.М., Фотодинамическая терапия и транспупиллярная термотерапия на этапе перед удалением внутриглазного инородного тела (экспериментальное исследование). Офтальмология. 2010;7(1):14–18.
Belyy YuA, Tereshchenko AV, Volodin PL, Shatskih IV, Ivanov AM. Photodynamic therapy and transpupillary thermotherapy as a stage before intraocular foreign body removal (experimental study). Ophthalmology in Russia. 2010;7(1):14–18 (In Russ.).
- Белый Ю.А., Терещенко А.В., Плахотный М.А., Юдина Н.Н. Извлечение внутриглазных инородных тел посредством использования среды силиконового масла. Современные технологии в офтальмологии. 2016;3:68–71.
Belyy YuA, Tereshchenko AV, Plakhotniy MA, Yudina NN. Removal of intraocular foreign bodies with use silicone oil. Modern technologies in ophthalmology. 2016;3:68–71 (In Russ.).
- Якимов А.П., Кузьмин С.В. Удаление больших внутриглазных инородных тел через задний капсулорексис при прозрачном хрусталике. Современные технологии в офтальмологии. 2017;1:371–372.
Yakimov AP, Kuzmin SV. Removal of large intraocular foreign bodies through posterior capsulorhexis with transparent lens. Modern technologies in ophthalmology. 2017;1:371–372 (In Russ.).
- Попова А.А., Гусев А.А., Вашкулатова Э.А. Удаление внутриглазного инородного тела при проникающем ранении с применением высоких технологий. Научный медицинский вестник Югры. 2017;1:88–89.
Popova AA, Gusev AA, Vashkulatova EA. Removal of intraocular foreign body in case of penetrating wound using high technologies. Scientific Medical Bulletin of Yugra 2017;1:88–89 (In Russ.). doi: 10.25017/2306-1367-2017-11-1-88-89.
- Мулдашева А.А., Андриянова Ю.С. Современный подход к удалению внутриглазных инородных тел. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017;7(5):731.
Muldasheva AA, Andriyanova YuS. Modern approach to removal of intraocular foreign bodies. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2017;7(5):731 (In Russ.).
- Ботабеков Р.М., Аль-Асталь М.С., Оразбеков Л.Н., Жайлаубеков Ж.С., Асаинова М.С. Трансвитреальный доступ удаления внутриглазных инородных тел через pars plana. Современные технологии в офтальмологии. 2017;4:34–36.
Botabekov RM, Al'-Astal' MS, Orazbekov LN, Zhaylaubekov ZhS, Asainova MS. Transvitreal access to remove intraocular foreign bodies through pars plana. Modern technologies in ophthalmology. 2017;4:34–36 (In Russ.).
- Машенко Н.В., Худяков А.Ю. Результаты хирургического лечения открытой травмы глаза с внутриглазным инородным телом. Современные технологии в офтальмологии. 2018;1:258–261.
Mashchenko NV, Khudyakov AYU. Results of surgical treatment of open eye injury with intraocular foreign body. Modern technologies in ophthalmology. 2018;1:258–261 (In Russ.).
- Субботина С.Н., Шамкин С.С., Колесникова Е.И. Клинический случай проникающего корнеосклерального ранения с особо крупным внутриглазным амагнитным инородным телом (осколком петарды) у ребенка. Современные технологии в офтальмологии. 2018;1:338–342.
Subbotina SN, Shamkin SS, Kolesnikova EI. A clinical case of penetrating corneoscleral injury with particularly large intraocular amagnetic foreign body (shard of firecracker) in child. Modern technologies in ophthalmology. 2018;1:338–342 (In Russ.).
- Катаева М.В., Николаенко В.П. Результаты удаления инородных тел из заднего отрезка глазного яблока трансвитреальным путем. Офтальмологические ведомости. 2016;9(1):24–28.
Kataeva MV, Nikolaenko VP. Results of foreign bodies removal from the posterior eyeball segment by transvitreal approach. Ophthalmology Journal. 2016;9(1):24–28 (In Russ.). doi: 10.17816/OV9124-28.
- Курбанова Н.Ф. Хирургическая тактика лечения больных с внутриглазными инородными телами. Офтальмология 2009;1:64–67.
Kurbanova NF. The surgical tactics of treatment of patients with intraocular foreign bodies. Ophthalmology in Russia. 2009;1:64–67 (In Russ.).
- Астафьев И.В., Найденова С.И. Первичная микрохирургическая обработка с биоматериалом «Alloplant» при диасклеральных извлечениях внутриглазных инородных тел. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2019;3:15–19.
Astafyev IV, Naydenova SI. Primary microsurgical treatment using the “Alloplant”

Н.В. Машенко, А.Ю. Худяков, О.В. Коленко, Е.Л. Сорокин

Контактная информация: Машенко Николай Владимирович naukahvmntk@mail.ru

Удаление крупного фрагмента металлической проволоки из полости глазного яблока...

- biomaterial for diascleral removal of intraocular foreign bodies. Bulletin of the Bashkir State Medical University. 2019;3:15–19 (In Russ.).
19. Машченко Н.В. Организация и выполнение экстренной офтальмохирургической помощи в условиях специализированной офтальмологической клиники в период пандемии COVID-19. Современные технологии в офтальмологии. 2021;1:25–29.
Mashchenko NV. Organization and implementation of emergency ophthalmic surgical assistance in a specialized ophthalmic clinic during the Pandemic period COVID-19. Modern technologies in ophthalmology. 2021;1:25–29 (In Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2021-1-25-29.
 20. Машченко Н.В., Худяков А.Ю. Реабилитация больных с открытой травмой глаза в условиях специализированного отделения. Современные технологии в офтальмологии. 2018;2:151–154.
Mashchenko NV, Khudyakov AYU. Rehabilitation of patients with open eye injury in specialized department. Modern technologies in ophthalmology. 2018;2:151–154 (In Russ.).
 21. Машченко Н.В. Клиническая эффективность отсроченного эндовитреального удаления внутриглазных инородных тел после первичной хирургической обработки тяжелых проникающих травм глазного яблока. Современные технологии в офтальмологии. 2019;2:122–125.
Mashchenko NV. Clinical efficiency of deferred endovitreous removal of intraocular foreign bodies after primary surgical treatment of severe penetrating injuries of eyeball. Modern technologies in ophthalmology. 2019;2:122–125 (In Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2019-2-122-125.
 22. Машченко Н.В. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с открытой травмой глаза. Современные технологии в офтальмологии. 2020;2:115–118.
Mashchenko NV. Long-term results of surgical treatment in patients with open globe injury. Modern technologies in ophthalmology. 2020;2:115–118 (In Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2020-1-115-118.
 23. Николаенко В.П., Катаева М.В. Результаты удаления внутриглазных инородных тел из заднего отрезка глазного яблока прямым путем. Офтальмологические ведомости. 2015;8(4):24–29.
Nikolaenko VP, Kataeva MV. Results of intraocular foreign body removal from the posterior segment by direct approach. Ophthalmology Journal. 2015;8(4):24–29 (In Russ.). doi: 10.17816/OV2015424-29.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Машченко Николай Владимирович
заведующий отделением витреоретинальной хирургии, врач-офтальмолог
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2200-2221>

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Худяков Александр Юрьевич
заведующий операционным блоком, врач-офтальмолог
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8027-9192>

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края
ФГБОУ ВО «Дальневосточный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Коленько Олег Владимирович
доктор медицинских наук, директор; заведующий кафедрой офтальмологии; профессор кафедры общей и клинической хирургии
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
ул. Краснодарская, 9, Хабаровск, 680000, Российская Федерация
ул. Муравьева-Амурского, 35, Хабаровск, 680000, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО «Дальневосточный медицинский университет» Минздрава России
Сорокин Евгений Леонидович
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе; профессор кафедры общей и клинической хирургии
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
ул. Муравьева-Амурского, 35, Хабаровск, 680000, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2028-1140>

ABOUT THE AUTHORS

The Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Mashchenko Nikolay V.
chief of the Vitreoretinal surgery department, ophthalmologist
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2200-2221>

The Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Khudyakov Alexandr Yu.
chief of the Surgery unit, ophthalmologist
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8027-9192>

The Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Postgraduate Institute for Public Health Workers
Far Eastern State Medical University
Kolenko Oleg V.
MD, head; chief of the Ophthalmology department; Professor of the General and clinical surgery department
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
Krasnodarskaya str., 9, Khabarovsk, 680000, Russian Federation
Murav'yeva-Amurskogo str., 35, Khabarovsk, 680000, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

The Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Far Eastern State Medical University
Sorokin Evgenii L.
MD, Professor, deputy head on science work; Professor of the General and clinical surgery department
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federation
Murav'yeva-Amurskogo str., 35, Khabarovsk, 680000, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2028-1140>

Послеоперационная инфекционная кристаллическая кератопатия. Клинический случай

Н.И. Давлетшина^{1,2} А.Н. Самойлов^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Российская Федерация

² ГАУЗ «Республиканская клиническая офтальмологическая больница Министерства здравоохранения
Республики Татарстан имени профессора Е.В. Адамюна»
ул. Бутлерова, 14, Казань, 420012, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):806–811

Инфекционная кристаллическая кератопатия (ИНК) — вялотекущее инфекционное воспаление роговицы, описанное впервые в 1983 году, в настоящее время редко встречающаяся патология. Чаще всего этиологическим фактором является грам-положительная бактериальная флора, вызывающая типичное формирование «кристаллов» в передних слоях стромы роговицы. Реже инфильтраты формируются грам-отрицательной бактериальной флорой, для которой характерно расположение преимущественно в задних отделах стромы. К нетипичным этиологическим агентам относятся микобактерии и грибковая микрофлора. Основными предрасполагающими факторами развития ИНК являются медикаментозная иммуносупрессия и предшествующая хирургическая операция на роговице (сквозная кератопластика, послойная кератопластика, лазерный кератомилез *in situ* — LASIK). В данной статье описан нетипичный клинический случай монолатеральной послеоперационной инфекционной кристаллической кератопатии. В анамнезе заболевания пациента — билатеральная операция LASIK с последующей медикаментозной терапией послеоперационного кератита правого глаза на протяжении 1 месяца.

Ключевые слова: инфекционная кристаллическая кератопатия, кератит, LASIK

Для цитирования: Давлетшина Н.И., Самойлов А.Н. Послеоперационная инфекционная кристаллическая кератопатия. Клинический случай. *Офтальмология*. 2023;20(4):806–811. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-806-811>

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

Конфликт интересов отсутствует

Clinical Case of Postoperative Infectious Crystalline Keratopathy

N.I. Davletshina^{1,2}, A.N. Samoylov^{1,2}

¹ Kazan State Medical University
Butlerov str., 49, Kazan, 420012, Russian Federation

² Republican Clinical Ophthalmological Hospital
Butlerov str., 14, Kazan, 420012, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):806–811

Infectious crystalline keratopathy (ICK) is a sluggish infectious inflammation of the cornea. Described for the first time in 1983, it is currently a rare pathology. Most often, the etiological factor is gram-positive bacterial flora, which causes the typical formation of “crystals” in the anterior layers of the corneal stroma. Less often, infiltrates are formed by gram-negative bacterial flora, which is characterized by its location mainly in the posterior parts of the stroma. Atypical etiological agents include *Mycobacteria* and fungal microflora. The main predisposing factors for the development of ICK are drug immunosuppression and previous corneal surgery (through keratoplasty, layered keratoplasty, laser keratomilexis in situ — LASIK). This article describes an atypical clinical case of monolateral postoperative infectious crystalline keratopathy. The patient's medical history includes bilateral LASIK surgery followed by drug therapy for postoperative keratitis of the right eye for 1 month.

Keywords: infectious crystalline keratopathy, keratitis, LASIK

For citation: Davletshina N.I., Samoylov A.N. Clinical Case of Postoperative Infectious Crystalline Keratopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):806–811. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-806-811>

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

There is no conflict of interests

Инфекционная кристаллическая кератопатия (ИКК) — вялотекущее инфекционное воспаление роговицы, описанное впервые в 1983 году, в настоящее время редко встречающаяся патология. Чаще всего этиологическим фактором является грам-положительная бактериальная флора, вызывающая типичное формирование «кристаллов» в передних слоях стромы роговицы. Реже инфильтраты формируются грам-отрицательной бактериальной флорой, для которой характерно расположение преимущественно в задних отделах стромы. К нетипичным этиологическим агентам относятся микобактерии и грибковая микрофлора [1].

Инфекционный кератит является относительно редким, но потенциально опасным осложнением лазерного кератомилеза *in situ* (LASIK). Истинную частоту инфекционного кератита после LASIK, особенно имеющего двусторонний характер, определить трудно. Заболеваемость по данным литературы находится между 0 % (0/2142) [2] и 1,5 % (1/1679) [3]. Для получения статистически достоверных данных необходим анализ большого количества случаев, но это практически невозможно ввиду низкой частоты кератита после LASIK. По данным опроса 2001 года членов Американского общества катарактальной и рефракционной хирургии (ASCRS), частота кератита после LASIK составляет 0,035 %, или 1 на 2919 процедур. Крупнейшая в настоящее время серия случаев кератита после ЛАСИК была недавно опубликована Llovet и соавт. В исследовании сообщается о двустороннем кератите у 9 пациентов (18 глаз) после 204 586 операций LASIK. Было зарегистрировано 72 случая кератита после ЛАСИК в течение 6 месяцев после операции. Это соответствует заболеваемости 0,0084 %. В 54 случаях (75 %) были взяты пробы на выявление возбудителя, которые

оказались положительными в 21 из 54 (38,9 %) образцов. Наиболее часто выделяли *Staphylococcus epidermidis* (9 из 21 = 42,9 %) [4].

В 2004 г. ASCRS проведен еще один опрос, 46 хирургов сообщили о 48 инфекциях после примерно 102 300 операций, что составляет 0,046 %, или 1 на 2131 процедуру. По данным этого исследования, основным возбудителем был стафилококк (61 %) [9].

Чанг и соавт. изучили 103 инфекции после ЛАСИК по данным 42 статей. У 16 пациентов (32 глаза) после ЛАСИК было двустороннее воспаление. Одномоментная двусторонняя LASIK была выполнена в 15 из 16 случаев, а последовательная LASIK — только у одного пациента. В 7 случаях нож микрокератома между обоими глазами не меняли, в 1 случае нож меняли, а для остальных 8 случаев с двусторонним поражением информация отсутствовала. Два пациента с двусторонним кератитом были ВИЧ-положительны, и у одного местная антибактериальная терапия была отменена из-за подозрения на аллергию [5].

В 49,4 % симптомы появились в течение первых 7 дней после операции (ранний кератит после ЛАСИК), средний показатель — 2,7 дня после операции. В этой группе грамположительные бактерии выявлены у 53,7 %, *Candida* — у 12,2 %, микобактерии — у 7,3 %. В 50,6 % случаев пациенты обращались более чем через 10 дней после операции. Средний срок обращения при позднем кератите после LASIK — 27,4 дня после операции. Основными возбудителями поздних кератитов были микобактерии (57,1 %), грамположительные возбудители (21,4 %) и грибы (19,0 %) [5].

Даже учитывая очень низкий уровень осложнений, который определенно ниже расчетного уровня

N.I. Davletshina, A.N. Samoylov

Contact information: Davletshina Nargiza I. nargiza.d@bk.ru

Clinical Case of Postoperative Infectious Crystalline Keratopathy

осложнений 0,01 %, двусторонние осложнения могут иметь катастрофические последствия для пациента.

Чаще всего причиной воспаления после рефракционной хирургии являются грамположительные микроорганизмы — стафилококки (33 %) и нетуберкулезные микобактерии (НТМ) (48 %). Наиболее частыми видами НТМ, вызывающими кератит после LASIK, являются *Mycobacterium chelonae* и *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium mucogenicum*, *Mycobacterium terrae* и *Mycobacterium szulgai* [2, 3, 5–7].

Ретроспективный анализ 10 477 глаз показал, что частота инфекционного (невирусного) кератита составила 0,096 %, при этом 4 из 10 были вызваны атипичными микобактериями (проявление между 18-м и 112-м днем после операции). Группа экспертов поэтому рекомендовала ванкомицин (50 мг/мл) / фторхинолон + дополнительно

кафазолин (50 мг/мл) в качестве терапии первой линии из-за измененного спектра возбудителей [8].

Дополнительными способами лечения кератита после ЛАСИК являются ирригация интерфейса, ампутация лоскута, кросслинкинг роговичного коллагена и кератопластика. В целом лоскут пришлось удалить в 36,6 % случаев, а кератопластику потребовалось провести в 15 из 103 случаев (14,6 %) [1].

Инфекционная кристаллическая кератопатия (ИКК) определяется как вялотекущий инфекционный кератит с характерными игольчатыми ветвящимися помутнениями и отсутствием воспаления роговицы или переднего сегмента [1, 10]. Микроорганизмы проникают в строму роговицы через дефект эпителия [1, 11]. При ИКК обычный иммунный ответ снижается из-за локальной иммуносупрессии, что позволяет микроорганизмам стать облигатными, сформировать биопленку, что приводит к дискретному кератиту с ограниченным воспалением в окружающих тканях [12].

ИКК может манифестировать бессимптомно или проявляться симптомами кератита. Микробные колонии обычно скапливаются в передней или средней строме, однако есть сообщения о расположении и в задних отделах стромы [13, 14].

Причины преимущественной локализации микроорганизмов в передней строме неизвестны. Забор соскоба с роговицы с травматизацией эпителия и Боуменовой мембраны может способствовать передней бактериальной колонизации [15]. Samples и соавт. предполагают, что передние слои стромы более благоприятная среда, имеющая улучшенный кислородный градиент, что является predisposing фактором и, возможно, коррелирует с вовлеченностью микроорганизмов с относительно более низкой вирулентностью [16]. Имеются также данные об ИКК в задней строме. Все случаи воспаления были вызваны факультативными анаэробами, вероятно, более приспособленными к низкому содержанию кислорода в задней строме. ИКК также может проявляться в виде кольцевидного помутнения роговицы, как это произошло в случае с дефектом эпителия, связанным с ношением контактных линз [12].

Впервые природа кристаллической картины была объяснена Рейссом [17]. Микроорганизмы при ИКК можно отнести к бактериальным колониям, где ламеллярные плоскости и перекрещивающиеся клеточные тела представляют собой путь наименьшего сопротивления для расширения колоний. Этот паттерн можно воспроизвести путем введения воздуха в строму роговицы, вероятно, это наиболее приемлемое объяснение [18]. Samples

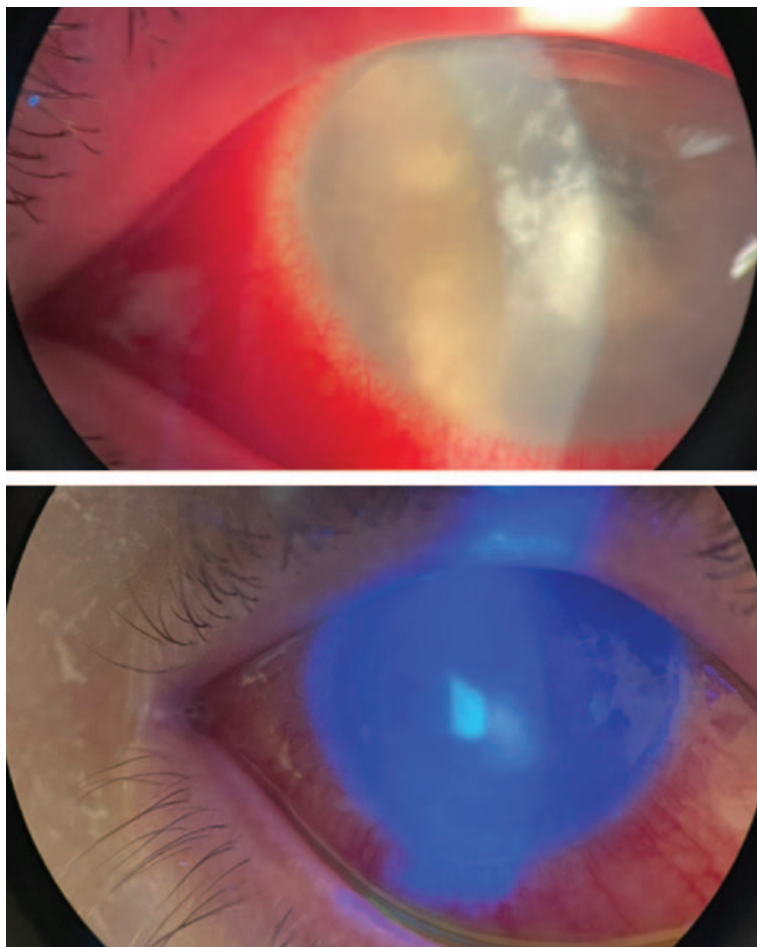


Рис. 1. Вид роговицы под щелевой лампой в день поступления. Выраженная смешанная инъеция, центральный инфильтрат роговицы, инфильтраты — сателлиты кристаллической формы. При окрашивании флуоресцеином определяется дефект эпителия и депонирование красителя вне проекции основного инфильтрата

Fig. 1. Slit lamp photograph of cornea on the day of admission showing pronounced mixed injection, central corneal infiltrate, satellite infiltrates of crystalline form. When stained with fluorescein, the defect of the epithelium and the deposition of the dye outside the projection of the main infiltrate are determined

и соавт. описали электронно-плотные тела с игольчатыми выступами [16].

Кристаллическая картина, обычно связанная с ИКК, представляет собой мелкодисперсное древовидное распределение инфильтратов [19]. Характеристика кристаллического паттерна не коррелирует с конкретным микроорганизмом, хотя, по-видимому, коррелирует с иммуносупрессией и ламеллярной структурой [12, 19].

Представляем клинический случай ИКК.

Пациентка А. обратилась в кабинет неотложной офтальмологической помощи на 47-й день после проведения рефракционной операции методом Femto-Lasik и на 45-й день от начала заболевания. Билатеральная плановая операция прошла, по данным заключения и слов пациентки, штатно, без осложнений, острота зрения обоих глаз на следующий день после операции составила 1,0–1,2. Еще через 1 день пациентка обратила внимание на дискомфорт, покраснение, незначительное затуманивание в правом глазу. По данным выписки, острота зрения правого глаза составляла 0,9 н.к., появилась инфильтрация, назначено стандартное противовоспалительное лечение антибактериальными и нестероидными противовоспалительными (НПВС) каплями.

Улучшения не достигалось, зрение продолжало снижаться, суммарно пациентке проведена ирригация интерфейса, ампутация лоскута, фототерапевтическая кератэктомия, подбор разной противомикробной

местной и системной терапии, кератопротекторов, НПВС. При поступлении пациентка жаловалась на отсутствие предметного зрения, выраженную боль, слезотечение, светобоязнь правого глаза (рис. 1). Зрение правого глаза при поступлении определялось как *proectia lucis certa* (p.l.c.).

Бактериологический посев мазка с конъюнктивы и роговицы выявил единичный рост колоний *Staphylococcus spp.* с чувствительностью к тобрамицину, тетрациклину, хлорамфениколу, умеренную чувствительность к цiproфлоксацину и эритромицину. Микологический посев, проведенный неоднократно за период лечения, в том числе с контрольной целью, роста микрофлоры не выявил. Соскоб роговицы не производили для предотвращения неоправданной, на наш взгляд, травматизации рыхлой и истонченной стромы роговицы.

Согласно имеющемуся на руках протоколу культурологического исследования, было расширено противомикробное лечение, добавлены циклоплегика короткого действия, НПВП, пролонгированный кортикостероид парабульбарно. Дополнительное лечение за весь период наблюдения корректировали согласно терапевтическому ответу, поэтому речь главным образом идет о противомикробной терапии, адекватный подбор которой, на наш взгляд, является ключевым этапом в лечении любого инфекционного процесса.

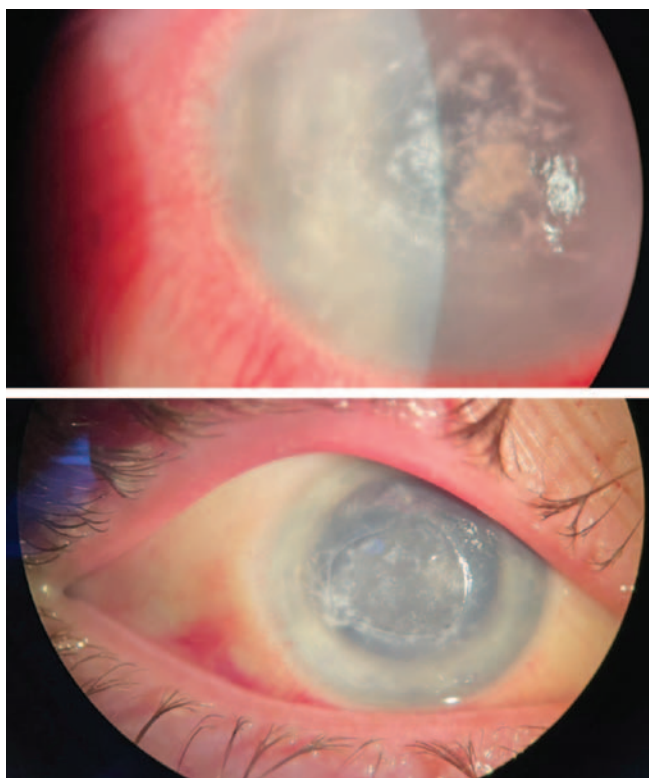


Рис. 2. Вид роговицы под щелевой лампой на 2-й (фото сверху) и 4-й (фото снизу) день от начала лечения

Fig. 2. Slit lamp photograph of cornea on the 2nd (photo above) and 4th (photo below) day of the start of treatment

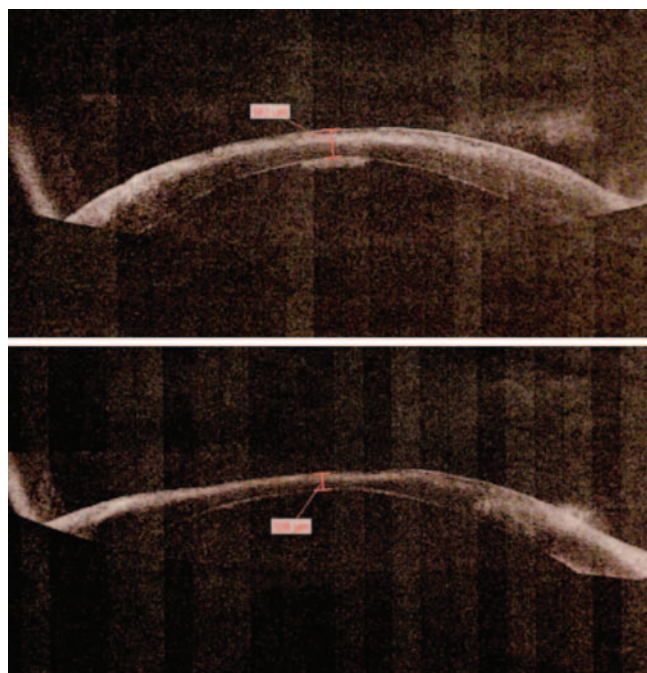


Рис. 3. Оптическая когерентная томография роговицы при поступлении и на 4-й день лечения. Минимальная толщина роговицы в день поступления 563 мкм (фото сверху), на 4-й день терапии — 328 мкм (фото снизу)

Fig. 3. Optical coherence tomography of the cornea at admission and on the 4th day of treatment. The minimum thickness of the cornea on the day of admission is 563 microns (photo above), on the 4th day of therapy — 328 microns (photo below)

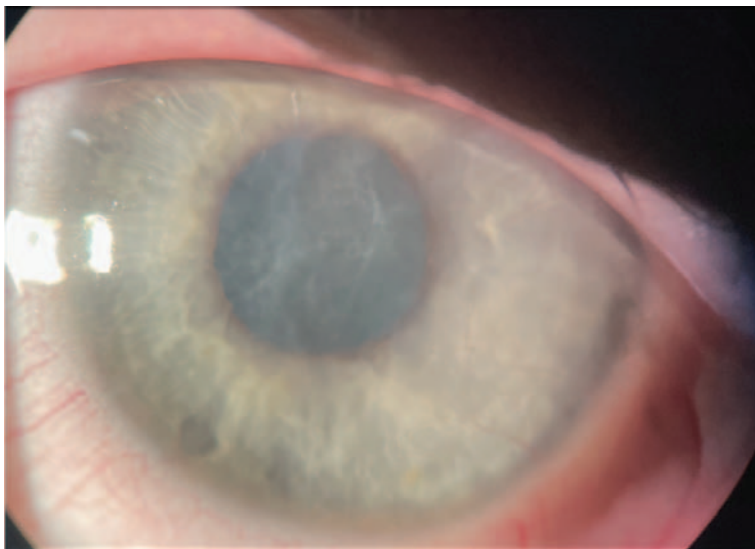


Рис. 4. Вид роговицы под щелевой лампой на 6-й месяц от начала индивиду- ально подобранной схемы лечения и 5-й месяц от начала заболевания

Fig. 4. Slit lamp photograph of cornea for the 6th month from the beginning of an individually selected treatment regimen and the 5th month from the beginning of the disease

На стартовое этиологическое лечение в условиях стационарного отделения, которое включало инстилляцию тобрамицина 0,3 %, хлоргексидина 0,02 %, вориконазола 0,1 % off-label, у пациентки отметилась резкая положительная динамика (рис. 2, 3). Вориконазол назначен эмпирически согласно предполагаемой флоре и высоким показателям чувствительности грибковой флоры по нашим данным [20, 21].

Казавшейся успешной терапевтической тактика, к сожалению, была нестабильной, и у пациентки отмечались циклы воспалительной корнеальной реакции раз в 7–10 дней с усилением блефароспазма, слезотечения, выраженной светобоязни, объективно отмечалось усиление

отека стромы роговицы и инфильтрации. Эмпирическая проба замены антибактериальных капель приводила к однозначному ухудшению с появлением вышеуказанных симптомов. Замену проводили в целях профилактики развития лекарственной устойчивости, предпринимались попытки замены тобрамицина 0,3 % на амикацин 0,015 %, хлорамфеникол 0,25 %.

Появление эрозии в первые дни, на наш взгляд, имеет токсическую природу и является ответной реакцией на инстилляцию вориконазола. Однако отмена вориконазола также ухудшала клиническое течение с повторением вышеуказанных симптомов.

Таким образом, данной пациентке эмпирическим путем подобрана индивидуальная схема терапии, которая имела пролонгированный характер. На протяжении 4,5 месяца пациентка инсталлировала тобрамицин 0,3 %, 6 месяцев — вориконазол 0,1 %, а также дополнительно получала симптоматическую и патогенетическую местную терапию с титрацией их частоты инстилляций — циклоплегика, НПВС, кератопротекторы. На 6-й месяц наблюдения

и лечения терапия сведена к применению кератопротекторов. В течение 1,5 месяца наблюдения воспалительных кризов не отмечалось, пациентка продолжает находиться под регулярным контролем (рис. 4). Острота зрения составляет 0,03 н.к.

Безусловно, возникает вопрос зрительной реабилитации, однако в настоящее время нет необходимости в экстренной кератопластике и стало возможным проведение планового оперативного лечения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Давлетшина Н.И. — написание текста, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;
Самойлов А.Н. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Porter AJ, Lee GA, Jun AS. Infectious Crystalline Keratopathy. Survey of Ophthalmology. 2017;63(4):480–499. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.10.008.
- Gimbel HV, vanWestenbrugge JA, Penno EE Simultaneous bilateral laser in situ keratomileusis: safety and efficacy. Ophthalmology. 1999;106(8):1461–1467. doi: 10.1016/s0161-6420(99)90438-4.
- Miller D, Newton J, Alfonso E. Surveillance and infection control standards for refractive surgery centers. ARVO abstract. 2000;1679. doi: 10.1007/978-3-642-55238-0_33.
- Linke SJ Infektiöse Keratitis nach LASIK — aktueller Stand und Literaturübersicht Klin Monatsbl Augenheilkd. Schlaglicht Augenheilkunde. 2011;228:531–536. doi: 10.1055/b-0036-135311.
- Chang MA, Jain S, Azar DT. Infections following laser in situ keratomileusis: an integration of the published literature. Surv Ophthalmol. 2004;49(3):269–280. doi: 10.1097/icu.0b013e3283479ed4.
- Karp CL, Tuli SS, Yoo SH Infectious keratitis after LASIK. Ophthalmology. 2003;110(3):503–510. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01760-8.
- Frisch L, Dick HB. Bilateral simultaneous LASIK: pro and contra. Ophthalmologie. 2000;97(12):881–884. doi: 10.1007/s003470070014.
- Moshirfar M, Welling JD, Feiz V. Infectious and noninfectious keratitis after laser in situ keratomileusis Occurrence, management, and visual outcomes. J Cataract Refract Surg. 2007;33(3):474–483. doi: 10.1016/j.jcrs.2006.11.005.
- Donnenfeld ED, Kim T, Holland EJ ASCRS White Paper: Management of infectious keratitis following laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2005;31:2008–2011. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.10.030.
- Stern GA. Infectious crystalline keratopathy. International Ophthalmology Clinics. 1993;33:1–7. doi: 10.1097/00004397-199303310-00003.
- Kintner JC, Grossniklaus HE, Lass JH, Jacobs G. Infectious crystalline keratopathy associated with topical anesthetic abuse. Cornea. 1990;9(1):77–80.
- McDonnell JM, Gritz DC, Hwang D, McDonnell PJ. Infectious crystalline keratopathy with ring opacity. Cornea. 1992;11(5):479–483.
- Lubniewski AJ, Houchin KW, Holland EJ. Posterior infectious crystalline keratopathy with Staphylococcus epidermidis. Ophthalmology. 1990;97(11):1454–1459. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32388-6.
- Kajasegaram P, Mower G, Barras CW, Coster DJ. An unusual case of crystalline keratopathy. Aust N Z J Ophthalmol. 1990;18(2):155–157. doi: 10.1111/j.1442-9071.1990.tb00607.x.
- James CB, McDonnell PJ, Falcon MG. Infectious crystalline keratopathy. Br J Ophthalmol. 1988;72(8):628–630. doi: 10.1136/bjo.72.8.628.
- Samples JR, Baumgartner SD, Binder PS. Infectious crystalline keratopathy: an electron microscope analysis. Cornea. 1986;4(2):118–126.
- Reiss GR, Campbell RJ, Bourne WM. Infectious crystalline keratopathy. Surv Ophthalmol. 1986;31(1):69–72. doi: 10.1136/bjo.72.8.628.
- Watson AP, Tullio AB, Kerr-Muir MG, Ridgway AE, Lucas DR. Arborescent bacterial keratopathy (infectious crystalline keratopathy). Eye. 1988;2(5):517–522. doi: 10.1038/eye.1988.101.
- Sutphin JE, Kantor AL, Mathers WD, Mehaffey MG. Evaluation of infectious crystalline keratitis with confocal microscopy in a case series. Cornea. 1997;16(1):21–26.
- Самойлов А.Н., Давлетшина Н.И. Анализ этиологии и антимикробной чувствительности возбудителей грибковых кератитов в серии клинических случаев. Офтальмохирургия. 2020;1:71–76.

Samoylov AN, Davletshina NI. Analysis of etiology and antimicrobial sensitivity of fungal keratitis pathogens in a series of clinical cases. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery* 2020;1:71–76 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2020-1-71-76.

21. Давлетшина Н.И., Самойлов А.Н. Эпидемиология и методы лечения грибко-

вых кератитов. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):138–145.

Davletshina NI, Samoylov AN. Epidemiology and treatment of fungal keratitis. *Annals of Ophthalmology*. 2020;136(4):138–145 (In Russ.). doi: 10.17116/oftal-ma2020136041138.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГАОУЗ «Республиканская клиническая офтальмологическая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора Е.В. Адамюка», отделение микрохирургии № 1
Давлетшина Наргиза Илнуровна
аспирант, врач-офтальмолог
ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Российская Федерация
ул. Бутлерова, 14, Казань, 420012, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0994-1811>

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГАОУЗ «Республиканская клиническая офтальмологическая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора Е.В. Адамюка»
Самойлов Александр Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии; главный специалист
ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Российская Федерация
ул. Бутлерова, 14, Казань, 420012, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0863-7762>

ABOUT THE AUTHORS

Kazan State Medical University
Republican Clinical Ophthalmological Hospital
Davletshina Nargiza I.
Postgraduate ophthalmologist
Butlerov str., 14, Kazan, 420012, Russian Federation
Butlerov str., 49, Kazan, 420012, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0994-1811>

Kazan State Medical University
Republican Clinical Ophthalmological Hospital
Samoylov Alexandr N.
MD, Professor, head of the Department of ophthalmology; chief specialist
Butlerov str., 14, Kazan, 420012, Russian Federation
Butlerov str., 49, Kazan, 420012, Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0003-0863-7762>

Билатеральная имплантация дифракционной ИОЛ с расширенной глубиной фокуса у пациента с кераторефракционной эксимерлазерной хирургией в анамнезе. Клинический случай



А.А. Касьянов

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(4):812–818

Представлен клинический случай билатеральной имплантации EDOF ИОЛ у пациента после LASIK. Обозначены стандарты оценки остроты зрения на средней дистанции. Представлен модифицированный вариант тестовой таблицы для средней дистанции. Полученный функциональный результат соответствует теоретическим представлениям о потенциальных возможностях ИОЛ с пролонгированным фокусом. При расчете ИОЛ после LASIK достаточную степень точности обеспечили формулы Haigis-L и Barrett True-K. Перспективным является использование данных общей преломляющей силы роговицы.

Ключевые слова: катаракта, факосмульсификация, LASIK, EDOF ИОЛ, расчет оптической силы ИОЛ

Для цитирования: Касьянов А.А. Билатеральная имплантация дифракционной ИОЛ с расширенной глубиной фокуса у пациента с кераторефракционной эксимерлазерной хирургией в анамнезе. Клинический случай. *Офтальмология*. 2023;20(4):812–818. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-812-818>

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

Конфликт интересов отсутствует

A Case of Bilateral Implantation of Diffraction IOL with Extended Depth of Focus in a Patient with a History of Keratorefractive Excimer Laser Surgery

A.A. Kasyanov

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):812–818

A clinical case of bilateral implantation of EDOF IOL in a patient after LASIK is presented. The standards for assessing visual acuity at an intermediate distance are indicated. A modified version of the test table for the intermediate distance is presented. The obtained functional result corresponds to theoretical ideas about the potential of IOL with a prolonged focus. When calculating the IOL after LASIK, a sufficient degree of accuracy was provided by the formulas Haigis-L, Barrett True-K. The use of data on the total refractive power of the cornea is promising.

Keywords: cataract, phacoemulsification, LASIK, EDOF IOL, calculation of the IOL power

For citation: Kasyanov A.A. A Case of Bilateral Implantation of Diffraction IOL with Extended Depth of Focus in a Patient with a History of Keratorefractive Excimer Laser Surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(4):812–818. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-812-818>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в области факохирургии и интраокулярной коррекции определенной востребованностью пользуются EDOF (Extended Depth of Focus) ИОЛ, или линзы с расширенной глубиной фокуса. Данный тип линз позволяет получить высокую остроту зрения вдаль и на средней дистанции и минимальный уровень функционального зрения вблизи [1, 2]. Несмотря на явное преимущество мультифокальных линз на ближней дистанции, процент выявляемых положительных дисфотопсий (нежелательных оптических феноменов) у них намного выше [3–6]. Период нейрорадаптации может быть длительным и, как правило, требует бинокулярной имплантации для его завершения и достижения максимальных зрительных функций. Первая EDOF ИОЛ, действительно имеющая один непрерывный пролонгированный фокус от дальней до средней дистанции, была представлена в 2016 году [1]. Функционально линза является дифракционной. Однако echelette-дизайн ее задней поверхности, состоящей из 8 плоских растянутых лестничных концентрических ступеней и формирующий расширенный фокус, оказался весьма удачным. Немаловажную роль в достижении высокой остроты и качества зрения вдаль (не усту-

пающей монофокальной модели той же платформы) играет почти 1,5 мм центральная оптическая зона, свободная от дифракционных элементов (рис. 1).

Присутствие дисфотопсий при имплантации данной линзы отмечают не более 7 % пациентов. Период нейрорадаптации минимален или отсутствует.

Условно-дальний (хотя в теории он один и непрерывный) фокус является оптическим, а не искусственно сформированной дифракционно-фокальной точкой.

Определяющая особенность EDOF ИОЛ — отсутствие фиксированных фокальных точек на кривой

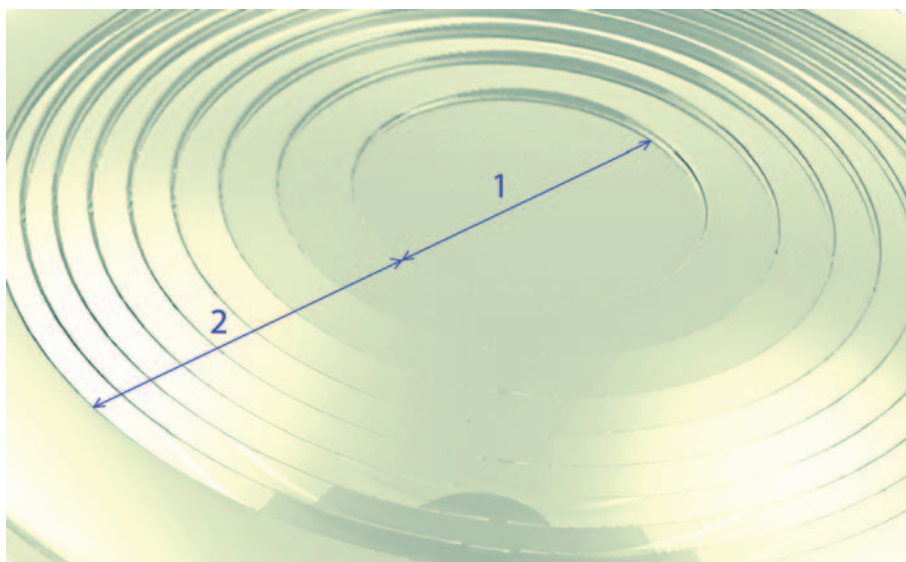


Рис. 1. Оптическая структура задней поверхности дифракционной EDOF ИОЛ. 1. Центральная рефракционная зона 1,5 мм. 2. Периферическая дифракционная echelette зона

Fig. 1. Optical structure of the back surface diffraction EDOF IOL. 1. The central refractive zone is 1.5 mm. 2. Circumferential diffraction echelette zone

A.A. Kasyanov

Contact information: Kasyanov Alexander A. i-kas@ya.ru

A Case of Bilateral Implantation of Diffraction IOL with Extended Depth of Focus in a Patient...

дефокуса. Данная особенность, характерная и для более поздних абберационных разновидностей EDOF ИОЛ, позволяет четко дифференцировать их от мультифокальных и более сложных конструкций [7–9]. У трифокальных ИОЛ, например, фокальные точки четко определяются для дальней, средней и ближней дистанции. Зачастую в силу недобросовестного маркетинга некоторые бифокальные ИОЛ со слабой аддитацией, трифокальные и гибридные конструкции позиционируются как EDOF, но при просмотре их кривых дефокуса становится вполне очевидно, что таковыми они не являются.

EDOF ИОЛ, занимая промежуточное положение между трифокальными и монофокальными моделями и обладая определенными преимуществами перед каждой из них, все же являются весьма компромиссным решением.

При четком достижении эмметропической рефракции при имплантации EDOF ИОЛ пациенты, как правило, имеют максимальную остроту зрения вдаль (0,9–1,0) и высокую остроту зрения на средней дистанции (от 0,6 до 1,0). Однако, поскольку технология EDOF на современном этапе создает миопический дефокус не более 1,5 дптр, на ближней дистанции (33 см) острота зрения не превышает 0,3, и для прочтения более мелких текстов потребуется дополнительная очковая коррекция. Теоретически увеличение степени миопического дефокуса для увеличения глубины фокуса до ближней дистанции возможно, однако это потребует увеличения абберрационного профиля, что приведет к снижению

качества и остроты зрения вдаль. Таким образом, на данный момент во всех типах аберрационных EDOF ИОЛ достигнут определенный баланс между степенью миопического дефокуса и качеством зрения вдаль при практическом отсутствии дисфотопсий [9].

Далее стоит остановиться на определении параметров термина «средняя дистанция», которые четко не обозначены ни в отечественной, ни в зарубежной офтальмологии. Однако это необходимо для корректной оценки и стандартизации функциональных результатов имплантации EDOF ИОЛ.

Исходя из аналогии средней дистанции трифокальных ИОЛ это диапазон от 60 до 80 см. Если основываться на позициях оптометрии, то это диапазон от 40 см до 5 м, поскольку дистанция для проверки остроты зрения «вблизи» имеет 2 стандарта — 33 и 40 см, а дистанция «вдаль», когда точка ясного видения располагается «в бесконечности», начинается с 5 метров. Американская компания Precision Vision, более 50 лет выпускающая продукцию для оптометрии и офтальмологии, в 2007 г. предлагала комбинированную таблицу стандарта ETDRS для проверки остроты зрения вблизи (33 см) и на средней дистанции (66 см) (рис. 2).

В 2000 г. новая серия ETDRS таблиц для средней дистанции была представлена уже в 4 вариантах — 60, 66, 67 и 80 см.

Тем не менее в EDOF ИОЛ используется величина миопического дефокуса около 1,5 дптр, что подтвержда-

ют кривые дефокуса, на которых диоптрийное значение 1,5 дптр по оси абсцисс иногда дублируется фокусным расстоянием 66 см (26 in). Фокусное расстояние артификачного глаза (или наилучшая точка ясного зрения) без явлений псевдоаккомодации при клинической рефракции -1,5 дптр также составляет 66 см. В соответствии с вышеизложенным, на наш взгляд, оптимальным стандартом для проверки остроты зрения на средней дистанции при EDOF коррекции является расстояние 66 см.

Поскольку оригинальные таблицы для средней дистанции недоступны, мы модифицировали известную таблицу для проверки остроты зрения вблизи стандарта 33 см. Базовые показатели остроты зрения были транспонированы для дистанций 40, 50 и 66 см. Дистанции 40 и 50 см были добавлены для более широкой функциональной оценки на наиболее значимых зрительных дистанциях

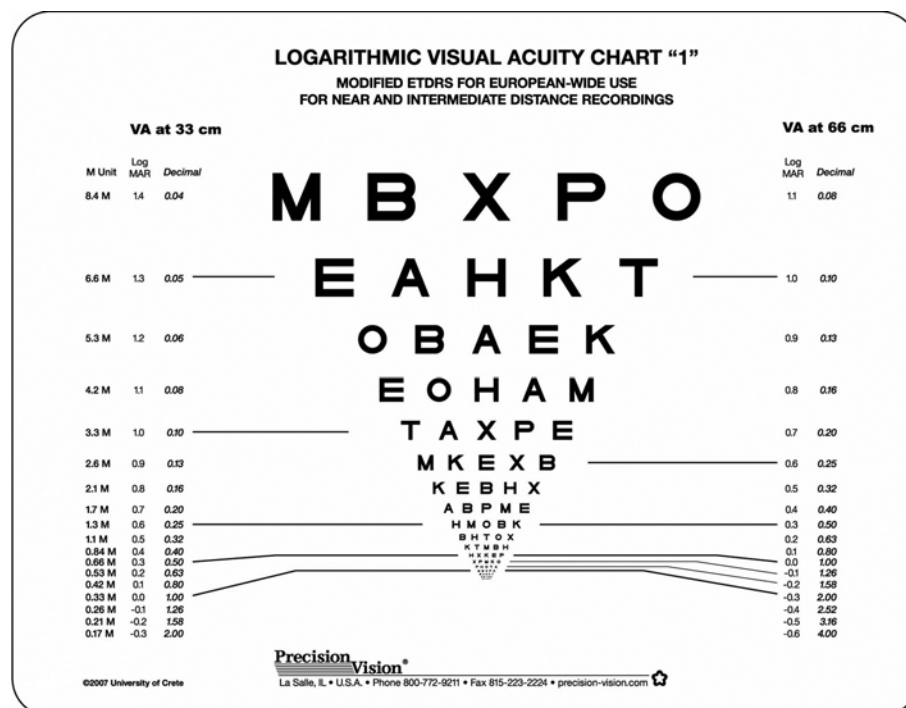


Рис. 2. Таблица стандарта ETDRS для оценки остроты зрения на дистанциях 33 и 66 см (Modified ETDRS for European-Wide Use)

Fig. 2. ETDRS test for examination visual acuity at distances of 33 and 66 cm (Modified ETDRS for European-Wide Use)

ближнего и среднего диапазона. Рабочий вариант таблицы (рис. 3) снабжен позиционной лентой с дистанционными отметками 33, 40, 50 и 66 см.

Расчет оптической силы ИОЛ у пациентов после эксимерлазерной кераторефракционной хирургии продолжает оставаться сложной задачей. Расчет без учета ряда рефракционно-анатомических аспектов может привести к значительному нежелательному смещению рефракции в гиперметропию (после миопического PRK или LASIK) или в миопию (при эксимерлазерной коррекции гиперметропии).

Ошибка в расчете возникает по двум основным причинам.

1. Изменение кератометрического индекса.

При эксимерлазерной кератоабляции происходит удаление определенного объема роговичной ткани, меняется толщина роговицы, передняя поверхность уплощается, изменяется соотношение между радиусами кривизны передней и задней поверхностей. В результате происходит уменьшение кератометрического индекса. Чем больше объем абляции, тем больше уменьшается кератометрический индекс и возрастает величина ошибки кератометрических данных. Таким образом, кератометрический индекс 1.3375, основанный на теоретической модели роговицы, созданной в XIX веке, и применяемый для вычисления кератометрических диоптрий на основе измерения радиуса передней поверхности роговицы, является некорректным для глаз после эксимерлазерной хирургии. Соответственно, вне зависимости от модели кератометра или кератотопографа, кератометрические данные, получаемые на основе оценки передней поверхности роговицы, будут завышенными и недостоверными [10].

2. Неправильное прогнозирование эффективной позиции ИОЛ (ELP).

Причина неправильного предсказания ELP (Effective Lens Position) для глаз после кераторефракционных операций (RK, PRK, LASIK) состоит в том, что большинство формул

используют при прогнозировании ELP расчет высоты роговичного купола (сегмента) на основании данных кератометрии. Однако роговица после кераторефракционной операции значительно уплощена, и формулы воспринимают модель как миопический глаз с асимметричным передним отрезком, плоской роговицей и мелкой передней камерой. Соответственно, формулы уменьшают значение ELP, рассчитывая его по данным фактической кератометрии, в то время как глубина передней камеры после КРО не изменилась и величина истинной ELP будет больше. Ориентируясь на ошибочно

Транспонированная модификация Касьянова А.А. 2023

Дистанция 40 см
Дистанция 50 см
Дистанция 66 см

ТАБЛИЦА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ
Базовая дистанция 33 см

№1 (острота зрения 1,0)	№2 (острота зрения 0,9)
1.2 0.96	№3 (острота зрения 0,8)
№4 (острота зрения 0,7)	0.84 1.0
№5 (острота зрения 0,6)	0.72 0.9 1.2
№6 (острота зрения 0,5)	0.6 0.75 1.0
№7 (острота зрения 0,4)	0.5 0.6 0.8
№8 (острота зрения 0,3)	0.36 0.45 0.6
№9 (острота зрения 0,2)	0.24 0.3 0.4
№10 (острота зрения 0,1)	0.12 0.15 0.2

**ПЛОТЫ ПЛЫЛИ ДАЛЬШЕ
Р П Л В А Н И М С Б Н**

Рис 3. Модифицированная таблица для проверки остроты зрения на ближней и средней дистанции

Fig. 3. Modified table for checking visual acuity at near and intermediate

уменьшенное значение ELP, формулы занижают оптическую силу ИОЛ, индуцируя гиперметропический сдвиг послеоперационной рефракции [11].

Благодаря усилиям ряда исследователей за последние 15 лет было опубликовано более 30 методов решения проблемы расчета оптической силы ИОЛ у пациентов после эксимерлазерных кераторефракционных операций [10, 12–14]. В основном предлагались решения в трех направлениях: регрессионные поправки к расчету, коррекция кератометрических данных с учетом изменения кератометрического индекса, разработка Double-K версий известных формул.

Наиболее удачными разработками, не требующими данных клинической истории и обладающими высокой степенью точности рефракционного результата, являются формулы Haigis-L и Burrett True-K No-History.

Теоретически перспективным представляется использование данных общей преломляющей силы роговицы (Total Corneal Power (Ray Traced)), полученных с помощью метода трассировки лучей на базе Scheimpflug-кератотопографов, с последующим их введением в формулы расчета, не использующие кератометрию для прогнозирования эффективного положения ИОЛ. Однако при исследовании интактной роговицы с помощью Scheimpflug-кератотопографа (Galilei (SW V6.4.1) значение общей преломляющей силы роговицы (TCP) на 1,0–1,2 дптр меньше, чем значение кератометрии (Sim-K), рассчитанное с помощью кератометрического индекса 1,3375. Данное наблюдение свидетельствует о необходимости оптимизации данных TCP или констант ИОЛ для их корректного применения [15–17].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С., 45 лет. В анамнезе LASIK на OU в 2010 г. OU — незрелая заднекапсулярная катаракта.

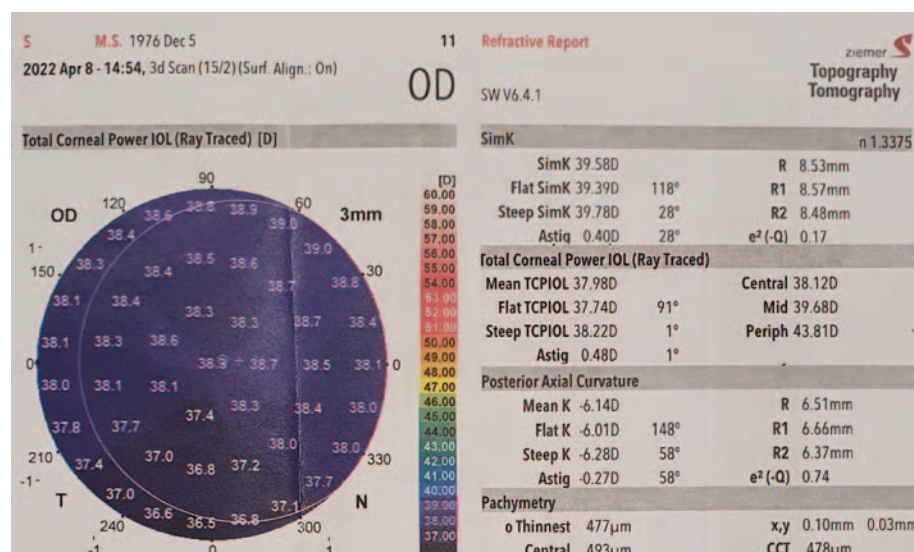


Рис. 4. Протокол "Refractive Report" OD пациента С. (Galilei)

Fig. 4. Refractive Report OD of patient S. (Galilei)

Vis OD — 0,5 н/к. Vis OS — 0,6 н/к. Авторефрактометрия — ошибка на OU.

Последние 2 года пациент использует очки для чтения OU sph +1,5 дптр, вдаль — без коррекции. Данная рефракционная ситуация устраивала пациента, однако из-за снижения остроты и качества зрения вдаль, связанной с прогрессированием субкапсулярных помутнений, вынужден был обратиться для операции по поводу катаракты.

Высокий уровень опасений пациента относительно возможных явлений дисфотопсии при имплантации трифокальной ИОЛ не позволял рекомендовать ему данный вид коррекции. Имплантация EDOF ИОЛ при расчете на эметропическую рефракцию теоретически моделировала рефракционную ситуацию пресбиопии в +1,0 или +1,5 дптр, которая и была у пациента до момента развития катаракты.

Оперативное вмешательство по поводу катаракты выполнено по коаксиальной MICS технологии с помощью факоэмульсификатора Centurion (Alcon Laboratories) под инстилляционной анестезией через разрез 2,2 мм сначала на правом, а затем на левом глазу с интервалом в 1 неделю.

Все расчеты проводили с помощью IOL-Master 700.

Далее приводим детализацию основных анатомо-оптических параметров глаз пациента, расчетов оптической силы ИОЛ, рефракционных и функциональных результатов.

Правый глаз.

ПЗО OD — 26,15 мм.

Кератометрия по данным IOL-Master: 39,67 дптр ах 102°/40,12 дптр ах 12°/ SE 39,9.

Кератометрия по данным Galilei (TCP IOL (Ray Traced)): 37,74 дптр ах 91°/38,22 дптр ах 1°/ Mean TCP 37,98 (рис. 4).

Расчет на эметропическую рефракцию:

По кератометрии IOL-Master (SE 39,9):

Haigis-L: +20,0 дптр.

Barrett True-K: +19,5 дптр.

По скорректированной кератометрии Galilei (SE 38,0):

Haigis: +21,0 дптр.

Hoffer Q: +21,0 дптр.

Импантирована ИОЛ +20,5 дптр (A const opt. — 119,1).

Послеоперационная рефракция: sph +0,25 дптр, cyl -0,5 дптр ах 120°.

Vis OD вдаль — 0,9 б/к.

Левый глаз.

ПЗО OD — 25,72 мм.

Кератометрия по данным IOL-Master: 40,09 дптр ах 169°/40,66 дптр ах 79°/SE 40,37.

Кератометрия по данным Galilei (TCP IOL (Ray Traced)): 38,41 дптр ах 151°/39,23 дптр ах 61°/Mean TCP 38,82 (рис. 5).

Расчет на эметропическую рефракцию:

По кератометрии IOL-Master (SE 40,37):

Haigis-L: +20,5 дптр.

Barrett True-K: +20,0 дптр.

По скорректированной кератометрии Galilei (SE 38,8):

Haigis: +21,0 дптр.

Hoffer Q: +21,0 дптр.

Имплантирована ИОЛ +20,5 дптр (A const opt. — 119,1).

Послеоперационная рефракция: sph 0,0 дптр, cyl — 1,0 дптр ах 13°.

Vis OS вдаль — 0,9 б/к.

Окончательная оценка рефракционных и функциональных показателей проведена через 2 недели после факоэмульсификации катаракты на левом глазу.

Послеоперационная рефракция по данным авторефрактометра:

OD — sph 0,0 дптр, cyl — 0,75 дптр ах 152°.

OS — sph 0,0 дптр, cyl — 0,0 дптр ах 152°.

Vis OU вдаль — 1,0.

Vis OU на ближней и средней дистанции:

33 см — 0,3;

40 см — 0,6;

50 см — 0,75;

66 см — 1,0.

Оценка функциональных результатов проведена также с помощью кривой дефокуса. Построенная бинокулярная кривая дефокуса имела следующий вид (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай хирургии по поводу катаракты с имплантацией EDOF ИОЛ у пациента с LASIK в анамнезе иллюстрирует высокие функциональные возможности данного вида коррекции и варианты расчета оптической силы ИОЛ.

Использованная дифракционная модель EDOF ИОЛ показала возможность достижения высокой остроты зрения на дальней и средней дистанциях. Функциональные показатели незначительно отличались

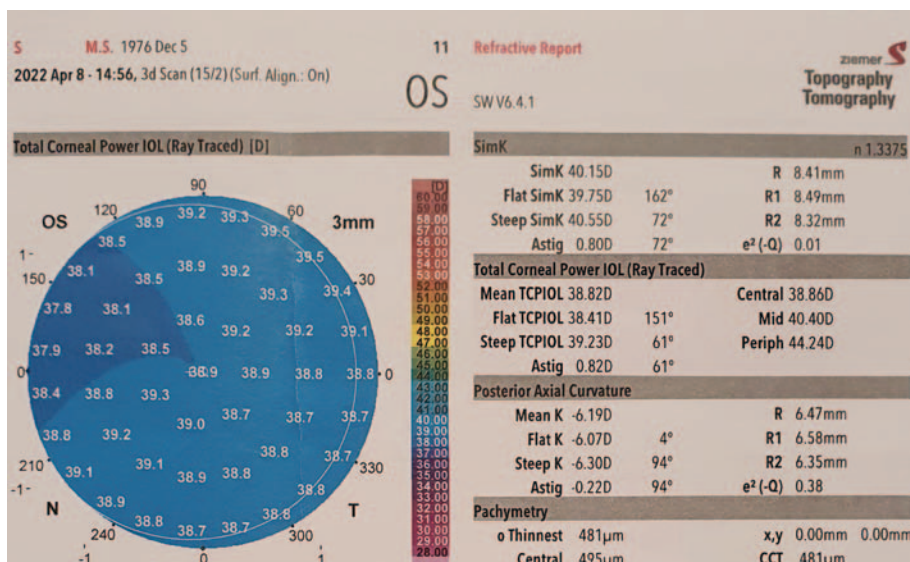


Рис. 5. Протокол "Refractive Report" OS пациента С. (Galilei)

Fig. 5. Refractive Report OS of patient S. (Galilei)

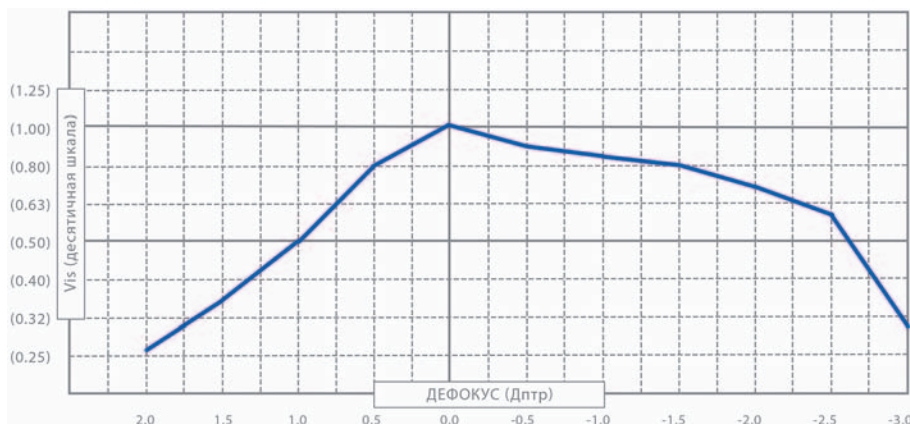


Рис. 6. Бинокулярная кривая дефокуса пациента С.

Fig. 6. Binocular defocus curve of a patient S.

при их оценке с помощью модифицированной таблицы и построения кривой дефокуса, что вполне объяснимо, учитывая относительную сопоставимость методов исследования.

Достаточная точность формул Haigis-L и Barrett True-K позволяет рекомендовать их для расчета оптической силы ИОЛ у пациентов после эксимерлазерной коррекции миопии.

Использование кератометрических данных общей преломляющей силы роговицы (Total Corneal Power (Ray Traced)), полученных с помощью Scheimpflug-кератотопографа, с последующим их введением в формулы Haigis и Hoffer Q, имеющих отличную от большинства формул, но разную специфику прогнозирования ELP, оказалось весьма многообещающим, однако требует дальнейшего осмысления и оптимизации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cochener B, Concerto SG. Clinical outcomes of a new extended range of vision intraocular lens: international multicenter concerto study. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42:1268–1275. doi: 10.1016/j.jcrs.2016.06.033.
2. Kohner T, Suryakumar R. Extended depth-of-focus technology in intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2020;46:298–304. doi: 10.1097/j.jcrs.000000000000109.
3. Rodov L, Reitblat O, Levy A. Visual outcomes and patient satisfaction for trifocal, extended depth of focus and monofocal intraocular lenses. *J Refract Surg.* 2019;35:434–440 doi: 10.3928/1081597X-20190618-01.
4. Lubiński W, Podborczyńska-Jodko K, Kirkiewicz M. Comparison of visual outcomes after implantation of AtLisa tri 839 MP and Symphony intraocular lenses. *Int Ophthalmol* 2020;40:2553–2562 doi: 10.1007/s10792-020-01435-z.
5. Tran DB, Owyang A, Hwang J. Visual acuity, quality of vision, and patient-reported outcomes after bilateral implantation with a trifocal or extended depth of focus intraocular lens. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:403–412. doi: 10.2147/OPTH.S295503.
6. Sudhir RR, Dey A, Bhattacharya S. AcrySof IQ panoptix intraocular lens versus extended depth of focus intraocular lens and trifocal intraocular lens: a clinical overview. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2019;8:335–349. doi: 10.1097/APO.0000000000000253.
7. Rampat R, Gatineau D. Multifocal and Extended Depth-of-Focus Intraocular Lenses in 2020. *Ophthalmology.* 2021 Nov;128(11):e164–e185. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.09.026.
8. Kanclerz P, Toto F, Grzybowski A. Extended depth-of-field intraocular lenses: an update. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020;9:194–202. doi: 10.1097/apo.0000000000000296.
9. Megiddo-Barnir E, Alió JL. Latest Development in Extended Depth-of-Focus Intraocular Lenses: An Update. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2023 Jan-Feb 01;12(1):58–79. doi: 10.1097/APO.0000000000000590.
10. Savini G, Hoffer KJ. Intraocular lens power calculation in eyes with previous corneal refractive surgery. *Eye Vis (Lond).* 2018 Jul 8;5:18. doi: 10.1186/s40662-018-0110-5.
11. Касьянов А.А., Рыжкова Е.Г. Расчет оптической силы ИОЛ после радиальной кератотомии. *Офтальмология.* 2022;19(2):325–333. Kasyanov AA, Ryzhkova EG. IOL Power Calculation Features after Radial Keratotomy Ophthalmology in Russia. 2022;19(2):325–333(In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2022-2-325-333.
12. Savini G, Barboni P, Zanini M. Intraocular lens power calculation after myopic refractive surgery: theoretical comparison of different methods. *Ophthalmology.* 2006 Aug;113(8):1271–1282. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.03.024.
13. Savini G, Hoffer KJ, Carbonelli M, Barboni P. Intraocular lens power calculation after myopic excimer laser surgery: clinical comparison of published methods. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:1455–1465. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.02.029.
14. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Ducoli P, Hoffer KJ. Intraocular lens power calculation after myopic excimer laser surgery: Selecting the best method using available clinical data. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41:1880–1888. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.10.026.
15. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Comparison of methods to measure corneal power for intraocular lens power calculation using a rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39:598–604. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.11.022.
16. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Accuracy of a dual Scheimpflug analyzer and a corneal topography system for intraocular lens power calculation in unoperated eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:72–76. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.08.036.
17. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Accuracy of corneal power measurements by a new Scheimpflug camera combined with Placido-disk corneal topography for intraocular lens power calculation in unoperated eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38:787–792. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.11.037.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»

Касьянов Александр Анатольевич

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0003-0193-2216>

ABOUT THE AUTHOR

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases Sciences

Kasyanov Alexander A.

MD, PhD, senior research officer

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

<https://orcid.org/0000-0003-0193-2216>

SENJU

Японская фармацевтическая компания
представляет в России свои
офтальмологические препараты



Японское качество.
Для уверенного взгляда в будущее.

НАКВАН®
Капли глазные 0,09%

КАТАЛИН®
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ РАСТВОР

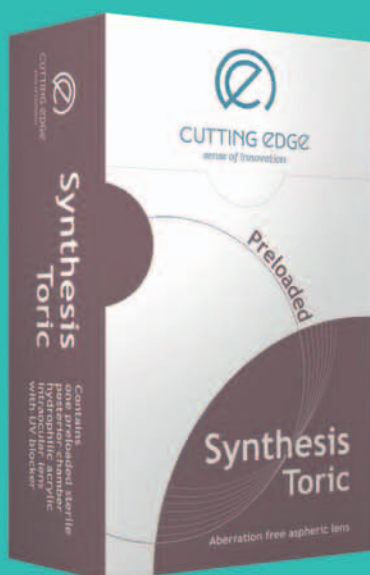
НПВС, действующее вещество - Бромфенак
(капли глазные)

Антикатарактный препарат, действующее вещество
- Пиреноксин (офтальмологический раствор)

Единая платформа Synthesis от Cutting Edge



СКОРО!!!



EDOF Торическая

Synthesis Plus Toric
(PPLUST)
от +5 до +32D
0.75/1.0/1.5/2.25/3.0/
3.75/4.5/5.25/6.00



ВПЕРВЫЕ В РФ УЛЬТРАТОНКАЯ ТОРИЧЕСКАЯ
ПРЕДЗАГРУЖЕННАЯ ИОЛ С УВЕЛИЧЕННОЙ ГЛУБИНОЙ
ФОКУСА С АСТИГМАТИЧЕСКИ НЕЙТРАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИЕЙ
ИМПЛАНТАЦИИ ЧЕРЕЗ РАЗРЕЗ 1,6 ММ - WOUND-ASSISTED
ИЛИ ЧЕРЕЗ РАЗРЕЗ 1,8 ММ "В КАМЕРУ" БЕЗ РАСШИРЕНИЯ

- Единая положительно зарекомендовавшая себя платформа Synthesis
- Материал ИОЛ проверенный временем
- Усовершенствованный дизайн



EDOF Synthesis Plus

(PYPUS/PPLUS)
от 0 до 32D
с шагом 0,25 !!!



Монофокальная

Synthesis
(SIPY/SIP)
от -10 до +40 D



- Широкий диоптрийный ряд
- Предустановленная ИОЛ
- Единственная линза, имплантируемая через разрез 1,6 мм

ВИДЕТЬ ЖИЗНЬ СВОИМИ ГЛАЗАМИ



КСАЛАТАН® (оригинальный латанопрост)

способствует стабилизации поля зрения на длительный период^{1,2}



КСАЛАКОМ® (ксалатан+тимолол)

усиленная терапия глаукомы для защиты от прогрессирования³⁻⁵

КРАТКАЯ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КСАЛАТАН® (XALATAN®)
Торговое наименование препарата: Ксалаган®. **Регистрационный номер:** ЛП-№(001635)-(P)-RU). **МНН:** латанопрост. **Лекарственная форма:** капли глазные. **Состав:** 1 мл раствора содержит: действующее вещество: латанопрост — 50 мкг; вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия дигидрофосфат моногидрат, натрия гидрофосфат безводный, бензалкония хлорид, вода для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа:** противоглаукомное средство — простагландина F_{2α} аналог синтетический. **Показания к применению:** Снижение повышенного внутриглазного давления (ВГД) у взрослых и детей в возрасте старше 1 года с открытоугольной глаукомой или повышенным офтальмотонусом. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ. **Возраст:** от 1 года (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы:** **Режим дозирования у взрослых:** По одной капле в пораженный глаз один раз в день. Оптимальный эффект достигается при применении препарата вечером. **Режим дозирования у детей:** Латанопрост применяют у детей в той же дозе, что и у взрослых. Данные о применении препарата у недоношенных (гестационный возраст 36 недель) отсутствуют. Данные у детей < 1 года сильно ограничены. **Нежелательные реакции:** Большая часть нежелательных реакций затрагивает систему органа зрения. В 5-летнем открытом исследовании безопасности латанопроста пигментация радужной оболочки развивалась у 33% пациентов. Зарегистрированы следующие нежелательные реакции, относящиеся к применению препарата: со стороны органа зрения: очень часто: гиперпигментация радужной оболочки; легкая или умеренная конъюнктивальная инъекция, раздражение глаза (чувство жжения, ощущение песка в глазах, зуд, покалывание и ощущение инородного тела); изменения ресниц и пушковых волос века (удлинение, утолщение, усиление пигментации и увеличение густоты ресниц). Часто: точечный кератит, в основном бессимптомный, блефарит, боль в глазу, фотофобия, конъюнктивит. Дети: В двух краткосрочных клинических исследованиях (≤ 12 недель) с участием 93 пациентов детского возраста профиль безопасности был сопоставим с таковым у взрослых; новых нежелательных явлений выявлено не было. Краткосрочные профили безопасности в различных популяциях детского возраста были также сопоставимы. Нежелательные эффекты, которые наблюдались чаще у пациентов детского возраста, чем у взрослых: ринофарингит и лихорадка. **Фертильность, беременность и лактация:** Безопасность применения латанопроста во время беременности у человека не установлена. Латанопрост может оказывать токсические эффекты на течение беременности, плод и новорожденного. Применение во время беременности противопоказано. Латанопрост и его метаболиты могут проникать в грудное молоко. Применение во время грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения препарата грудное вскармливание необходимо прекратить. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами:** как и при применении других офтальмологических лекарственных препаратов, возможно временное нарушение зрения; до его восстановления управлять транспортными средствами или работать с механизмами не рекомендуется. **Форма выпуска:** Капли глазные. По 2,5 мл раствора (глазных капель) во флаконе (полиэтилен низкой плотности) с наконечником-капельницей (линейный полиэтилен низкой плотности или линейный полиэтилен средней плотности) и закрывающимся и предохранительным колпачком (полиэтилен высокой плотности) без резьбы с контролем первого вскрытия; по 1 или 3 флакону с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в картонной пачке. На лицевой стороне картонной пачки, с целью контроля первого вскрытия, наносится перфорированная строчка, напоминающая очертание полуколеса; боковые поверхности пачки плотно склеиваются при упаковке препарата. **Срок годности:** 3 года. Вскрытый флакон использовать в течение 4 недель. **Условия хранения:** при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Вскрытый флакон хранить при температуре не выше 25 °С. **Перед назначением препарата ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата Ксалаган® ЛП-№(001635)-(P)-RU).**

КРАТКАЯ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КСАЛАКОМ® (XALACOM®)
Торговое наименование препарата: Ксалаком®. **Регистрационный номер:** ЛП-№(002138)-(P)-RU). **МНН:** латанопрост + тимолол. **Лекарственная форма:** капли глазные. **Состав:** 1 мл раствора содержит 0,050 мг латанопроста и 6,83 мг тимолола малата, что эквивалентно 5 мг тимолола. Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид (в виде 50% раствора). **Фармакотерапевтическая группа:** противоглаукомное средство комбинированное (простагландина F_{2α} аналог синтетический + β-адреноблокатор). **Показания к применению:** Снижение повышенного внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипотонией при недостаточной эффективности монотерапии отдельными компонентами препарата. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ. **Реактивное заболевание дыхательных путей,** в том числе бронхиальная астма или бронхиальная астма в анамнезе, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синотриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II–III степени без контроля искусственного водителя ритма, клинически выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок. **Режим дозирования:** Взрослые (в том числе лица пожилого возраста): По одной капле в пораженный(ые) глаз(а) 1 раз в сутки. В случае пропуска одной дозы следует продолжать лечение, применяя следующую дозу согласно графику. Нельзя закапывать более одной капли в пораженный глаз в сутки. **Безопасность и эффективность препарата Ксалаком® у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.** **Нежелательные реакции:** Нарушения со стороны органа зрения: очень частые — усиление пигментации радужки, катаракта; частые: нарушение зрения, блефарит, конъюнктивит, поражения конъюнктивы (фолликулы, папиллярные реакции конъюнктивы, точечные кровоизлияния и др.), поражения роговицы (эрозии, пигментация, кератит, точечный кератит и др.), нарушения рефракции, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаза (в том числе ощущение жжения и зуд в глазах), боль в глазах, фотофобия, выпадение ресниц, усиление слезоотделения. Инфекционные и паразитарные заболевания: частые — синусит, инфекции верхних отделов дыхательных путей и другие инфекции. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: частые — сахарный диабет, гиперхолестеринемия. Нарушения со стороны психики: частые — депрессия. Нарушения со стороны нервной системы: частые — головная боль. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: частые — повышение артериального давления. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частые — сыпь, кожный зуд и изменения кожи (раздражение, дерматологические и др.), заболевания кожи. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частые — артрит. Более подробно о других нежелательных явлениях, которые наблюдались при монотерапии отдельными компонентами препарата Ксалаком® (поименованы выше), необходимо ознакомиться в полной инструкции по применению препарата Ксалаком®. **Фертильность, беременность и лактация:** Адекватных контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Применение препарата Ксалаком® во время беременности возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. Латанопрост и его метаболиты могут выделяться в грудное молоко. Тимолол, при применении в форме глазных капель, также обнаруживали в грудном молоке. Учитывая риск развития серьезных нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, а также важность применения препарата для матери, следует либо прекратить грудное вскармливание, либо отменить препарат. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами:** Применение глазных капель может вызвать преходящее затуманивание зрения. Пока этот эффект не исчезнет, пациентам не следует управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой. **Характер и содержание первичной упаковки:** По 2,5 мл раствора (глазных капель) во флаконе (полиэтилен низкой плотности) с закрывающимся колпачком и предохранительным наконечником без резьбы с контролем первого вскрытия; по 1 флакону с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в картонной пачке. На лицевой стороне картонной пачки, с целью контроля первого вскрытия, наносится перфорированная строчка, напоминающая очертание полуколеса; боковые поверхности пачки плотно склеиваются при упаковке препарата. Контроль первого вскрытия обеспечивается приклеплением предохранительного колпачка к корпусу флакона пластиковыми перемычками. **Срок годности:** 3 года. Вскрытый флакон использовать в течение 4 недель. **Особые меры предосторожности при хранении:** При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Вскрытый флакон хранить при температуре не выше 25 °С. **Перед назначением препарата ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата Ксалаком® ЛП-№(002138)-(P)-RU).**

1. David F. Garway-Heath et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS) a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet. 2015; 385: 1295–1304. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Ксалаган® ЛП-№(001635)-(P)-RU). 3. Общая характеристика лекарственного препарата Ксалаком® ЛП-№(002138)-(P)-RU). 4. Konstas A.G.P. et al. Twenty-four-Hour Control With Latanoprost-Timolol-Fixed Combination Therapy vs Latanoprost Therapy. Archives of Ophthalmology. 2005; 123(7): 898–902. 5. Diesthorst M. and Larsson L-I. for the European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter, study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. Ophthalmology. 2006; 113: 70–76. 6. Terminology and guidelines for glaucoma. 5th edition, 2021.



УЧЕБНО – СИМУЛЯЦИОННЫЙ ЦЕНТР

**КУРС WETLAB «СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИИ КАТАРАКТЫ.
Продвинутый уровень», 36 часов**

11–15 марта, 8–12 апреля, 7–11 октября, 4–8 ноября 2024 г.

В Симуляционном центре Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза» проводится обучение врачей, имеющих опыт хирургии переднего отрезка глаза и желающих повысить свою квалификацию.

Обучающийся получает навыки проведения наиболее современной деликатной хирургии катаракты, работы при слабости связочного аппарата хрусталика, быстрого и безопасного подшивания ИОЛ, а также сочетанной хирургии катаракты и глаукомы.

Программа курса разработана на основе многолетнего опыта работы специалистов Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза». Она включает в себя изучение теории, самостоятельную отработку различных хирургических манипуляций на изолированных глазах животных, а также наблюдение в формате «живой хирургии» за операциями, которые проводят ведущие хирурги Центра:

- Шиловских Олег Владимирович, к. м. н., генеральный директор Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза», главный внештатный офтальмолог Свердловской области, заслуженный врач РФ,
- Иванов Дмитрий Иванович, д. м. н., заведующий II хирургическим отделением,
- Никулин Максим Евгеньевич, заведующий I хирургическим отделением.

Во время «живой хирургии» курсанты общаются с хирургами – задают вопросы, получают рекомендации. После выполняют операции в симуляционном центре под контролем специалистов.

После прохождения полного курса обучения и успешной итоговой аттестации курсантам выдается документ о повышении квалификации установленного образца с внесением сведений об образовании в Федеральную информационную систему «Федеральный реестр сведений о документах об образовании и/или о квалификации, документах об обучении».

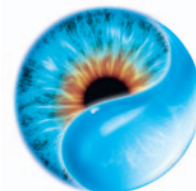


Заявку направляйте через сайт Центра:

<https://www.eyeclinic.ru/specialist/obuchenie/zayavka-na-obuchenie/>

По всем вопросам пишите на e-mail: wetlab_mntk@mail.ru

Лицензия на образовательную деятельность ЛО35-01277-66/00634269 от 28.12.2022
АО «Екатеринбургский МНТК «Микрохирургия глаза»
620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. Академика Бардина, 4а.



Постоянное использование



ХИЛО-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота

При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза»;
до и после хирургического лечения. Лидер продаж в Германии*
Препарат года с 2007 по 2015 в Германии**

До 3-й степени сухости



ХИЛОМАКС-КОМОД® 0,2% гиалуроновая кислота

Длительное интенсивное увлажнение
Высокая концентрация и высокая вязкость
При тяжелых формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости



Бережный уход и восстановление



ХИЛОЗАР-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + декспантенол

Увлажнение глаз и заживление повреждений
Дневной уход. Вместо мази в течение дня
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», способствует
заживлению повреждений глазной поверхности

До 3-й степени сухости



ХИЛОПАРИН-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + гепарин

Увлажнение и восстановление
Уход при раздражении роговицы и конъюнктивы
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», включая хроническое
воспаление роговицы

До 3-й степени сухости



ПАРИН-ПОС® Гепарин

Защищает и поддерживает роговицу, конъюнктиву и веки. Бережная помощь
при раздражении глаз. 24-х часовая быстрая и надежная защита от раздражения глаз
1-4 степень сухости



Защита в ночное время



ВИТА-ПОС® Витамин А

Защита ваших глаз в ночное время. Улучшает свойства слезной пленки
Ночной уход при всех формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости





РУ №ПН-00024



РУ №ПН-000198

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ИНФЕКЦИЙ ВЕК
И НАРУЖНЫХ
ОТДЕЛОВ ГЛАЗА,**

**вызванных чувствительными
к нетилмицину
микроорганизмами**

**Аминогликозиды широкого спектра действия
на основе нетилмицина 0,3% для терапии
инфекционно-воспалительных заболеваний у детей
старше 3 лет и взрослых в форме глазных капель**

- Широкий спектр противомикробного действия¹
- **НЕТТАЦИН и НЕТТАВИСК можно сочетать²**

¹ Инструкции по применению лекарственных препаратов Неттацин и Неттависк.

² Александрова О. И., Хорольская Ю. И., Майчук Д. Ю., Блинова М. И. Исследование общей цитотоксичности антибиотиков аминогликозидного и фторхинолонового ряда на клеточных культурах. Вестник офтальмологии. 2015; 131(5): 43–53. <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131543-53>.

Полную информацию вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; <http://bauschhealth.ru/>.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Vivinex™ multiSert™

ИОЛ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ
В УНИКАЛЬНОМ ИНЖЕКТОРЕ „4-В-1“



HOYA
SURGICAL OPTICS

Surgix

ophthalmic surgical products

Дистрибьютор ООО «Серджикс»
www.surgix.ru | +7 495 543 74 73 | info@surgix.ru



на правах рекламы

Современная ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

ПРОТИВОГЛАУКОМНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



НПВП



МИДРИАТИЧЕСКИЙ
ПРЕПАРАТ



СОСУДОСУЖИВАЮЩЕЕ,
ПРОТИВООТЕЧНОЕ СРЕДСТВО



реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Северная
ЗВЕЗДА
Нам доверяют!