

Российский офтальмологический журнал

Russian Ophthalmological Journal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2019 Том 12 № 2

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года
A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2019 Vol. 12 No. 2

Главный редактор

Владимир Владимирович НЕРОЕВ — член-корр. РАН, профессор, д-р мед. наук, директор ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, зав. кафедрой глазных болезней факультета последипломного образования МГМСУ и кафедрой непрерывного медицинского образования ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России



Заместители главного редактора

Людмила Анатольевна КАТАРГИНА — профессор, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России



Елена Наумовна ИОМДИНА — профессор, д-р биол. наук, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России



Ответственный секретарь

Ольга Валентиновна ХРАМОВА — заведующая научно-медицинской библиотекой ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ «Российский офтальмологический журнал» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации

Редакционный совет

Аветисов Сергей Эдуардович — академик РАН, профессор, д-р мед. наук, научный руководитель ФГБНУ «НИИ глазных болезней», зав. кафедрой глазных болезней 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
Алиев Абдул-Гамид Даудович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии Дагестанской государственной медицинской академии, консультант ГУ НПО «Дагестанский центр микрохирургии глаза», Махачкала
Астахов Юрий Сергеевич — профессор, д-р мед. наук, директор городского офтальмологического центра, Санкт-Петербург
Баранов Валерий Иванович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой глазных болезней Курского государственного медицинского университета, Курск
Бикбов Мухаррам Мухтарамович — профессор, д-р мед. наук, директор Уфимского НИИ глазных болезней АН Республики Башкортостан, Уфа
Бойко Эрнест Витальевич — профессор, д-р мед. наук, директор СПб филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова», Санкт-Петербург
Бровкина Алевтина Федоровна — академик РАН, д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии с курсом офтальмоонкологии и орбитальной патологии Российской академии последипломного образования, Минздрава России, Москва
Джеймс Волффсон — зам. проректора Астонского университета, профессор факультета наук о жизни и здоровье Высшей школы оптометрии Астонского университета, Бирмингем, Великобритания
Гусева Марина Раульевна — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
Хельмут Закс — приват-доцент, д-р медицины, руководитель отдела глазной клиники Фридрихштадт, Дрезден, Германия
Золотарев Андрей Владимирович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии СамГМУ, директор НИИ глазных болезней СамГМУ, Самара
Лазаренко Виктор Иванович — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии ГОУ ВПО Красноярского ГМУ им. В.Ф. Воинова-Ясеневского, ГБУЗ «Красноярская клиническая офтальмологическая больница им. П.Г. Макарова», Красноярск
Лебедев Олег Иванович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии Омской государственной медицинской академии, Омск
Ральф Михаэль — д-р медицины, научный координатор, Офтальмологический институт им. Барракера, Барселона, Испания
Моштова Лариса Константиновна — академик РАН, профессор, д-р мед. наук, и. о. ректора Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО), зав. кафедрой офтальмологии РМАПО, Москва
Фредерик Райскуп — д-р медицины, отделение офтальмологии Университетской клиники им. Карла Густава Каруса, Дрезден, Германия
Рябцева Алла Алексеевна — профессор, д-р мед. наук, зав. курсом офтальмологии при кафедре хирургии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, руководитель отделения офтальмологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
Саакян Светлана Владимировна — профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва
Тарутта Елена Петровна — профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва
Карл П.Херборт мл. — профессор, д-р медицины, Центр специализированной офтальмологической помощи, клиника Моншуази и Лозаннский университет, Президент Европейского общества офтальмоиммуноинфектологии, Лозанна, Швейцария



Пол Т.Фингер — д-р медицины, профессор офтальмологии школы медицины университета Нью-Йорка и директор службы офтальмоонкологии, Нью-Йоркский центр заболеваний глаза и уха, Нью-Йорк, США
Дамиан Чепита — профессор, д-р медицины, зав. кафедрой офтальмологии Поморского медицинского университета, Щецин, Польша
Чеснокова Наталья Борисовна — профессор, д-р биол. наук, руководитель отделения патофизиологии и биохимии ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва
Шишкин Михаил Михайлович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии государственного учреждения «Национальный медицинский хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва
Леопольд Шметтерер — профессор, д-р медицины, зав. подразделением офтальмологической фармакологии отделения клинической фармакологии и зав. отделением сосудистой визуализации Центра медицинской физики и биомедицинской техники Венского медицинского университета, Вена, Австрия
Карл Эрб — профессор, д-р медицины, медицинский директор глазной клиники Виттенбергплатц, директор Института прикладной офтальмологии, Берлин, Германия

Editor-in-Chief

Vladimir V. Neroev — Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Professor, Director of Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases and Chair in Ophthalmology, Faculty of Postgraduate Education, Moscow State Medical Stomatological University, Russia

Deputy Editors-in-Chief

Ludmila A. Katargina — Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
Elena N. Iomdina — Dr. Biol. Sci., Professor, Principal Researcher, Department of Refraction Pathology, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia

Executive Secretary

Olga V. Khramova — Chief Librarian, Medical Research Library, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia

Editorial Board

Abdul-Gamid. D. Aliev — Dr. Med. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia
Yuri S. Astakhov — Dr. Med. Sci., Professor, Director of Ophthalmological Center, St. Petersburg, Russia
Sergei E. Avelisov — Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Chief of State Research Institute of Eye Diseases, Head of Chair of Ophthalmology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
Valery I. Baranov — Dr. Med. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia
Mukharram M. Bikbov — Dr. Med. Sci., Professor, Director of Ufa Research Institute of Eye Diseases, Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia
Ernest V. Boiko — Dr. Med. Sci., Professor, Director of St. Petersburg Branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg, Russia
Alevtina F. Brovkina — Dr. Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia
Damian Czepita — M.D., Ph.D., Professor, Acting Chairman of the Department of Ophthalmology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland
Natalia B. Chesnokova — Dr. Biol. Sci., Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Biochemistry, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
Carl Erb — M.D., Professor, Medical Director of Eye Clinic Wittenbergplatz, Head of the Private Institute of Applied Ophthalmology, Berlin, Germany
Paul T. Finger — Professor of Ophthalmology at the New York University School of Medicine and Director of Ocular Oncology, The New York Eye Cancer Center, New York, USA
Marina R. Guseva — Dr. Med. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Pediatric Faculty of N.I. Pirogov Moscow State Medical University, Moscow, Russia
Carl P. Herbort — MD, PD, fMER, FEBOPhth, Centre for Specialized Ophthalmic Care, Clinic Montchoisi & University of Lausanne, President of Society for Ophthalmology-Immunoinfectiology in Europe (SOIE), Lausanne, Switzerland
Victor I. Lazarenko — Dr. Med. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk Territorial Ophthalmological Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia
Oleg I. Lebedev — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Ophthalmology Department, Omsk, Russia
Ralph Michael — Research Coordinator, Barraquer Ophthalmological Institute, Barcelona, Spain
Larisa K. Moshetova — Dr. Med. Sci., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (RAS), Rector of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia
Frederik Raiskup — M.D., Ph.D., FEBO, Department of Ophthalmology, Carl Gustav Carus University Clinic, Dresden, Germany
Alla A. Ryabtseva — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Ophthalmology of M.F. Vladimirovsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow, Russia
Svetlana V. Saakyan — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department of Ocular Oncology and Radiology, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
Helmut Sachs — P.D., Dr. med., Head of the Department, Eye Clinic Friedrichstadt, Dresden, Germany
Leopold Schmetterer — M.D., Ph.D., Head of Division of Ophthalmic Pharmacology at the Department of Clinical Pharmacology and Head of Division of Vascular Imaging at the Centre of Medical Physics and Biomedical Engineering, Medical University of Vienna, Austria
Mikhail M. Shishkin — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Ophthalmology, N.I. Pirogov National Medical Surgical Centre, Moscow, Russia
Elena P. Tarutta — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Pathology of Refraction, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
James Wolffsohn — Professor, Associate Pro-Vice Chancellor, Optometry School of Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, United Kingdom
Andrey V. Zolotarev — Dr. Med. Sci., Professor, Chief ophthalmologist of Ministry of Health of the Samara region, Samara State Medical University, Head of the Department of Ophthalmology, Director of the Research Institute of Eye Diseases Samara State Medical University, Samara, Russia

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия
ПИ № ФС77-29898 от 12 октября 2007 года © Российский офтальмологический журнал
Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, допускается только по письменному согласию редакции.

Правила оформления публикаций в «Российском офтальмологическом журнале» размещены на сайте: www.roj.igb.ru

Адрес редакции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д.14/19, МНИИ глазных болезней им.Гельмгольца Минздрава России
тел.: (495) 625-32-56 факс: (495) 623-73-53, e-mail: roj@igb.ru <https://roj.igb.ru>

Индексы подписки в каталоге агентства
«Роспечать» по России

71618 — для индивидуальных подписчиков
71619 — для предприятий и организаций

Допечатная подготовка и полиграфическое
сопровождение — Издательство «Реал Тайм»
117570 Москва, ул. Днепропетровская, д. 18 «Б»,
тел.: (901) 546-50-70
Информационная поддержка:
www.organum-visus.ru

Отпечатано в типографии
ООО «Буки Веди»
Тираж 1000 экз.

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Л.М. Балашова, Ю.Д. Кузнецова, Л.С. Коробова, Е.П. Кантаржи, В.Е. Мухин, Е.А. Черкашина, С.Н. Быковская.*
Ретинопатия недоношенных: показатели клеточного иммунитета у больных с разными стадиями заболевания 5
- А.Ш. Загидуллина, Б.М. Азнабаев, И.А. Лакман, Р.Р. Исламова, Р.Р. Саттарова.*
Преимущества применения динамической двунаправленной аппланационной тонометрии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы..... 12
- И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, С.А. Дубровская.*
Бесшовная иридокапсулярная фиксация ИОЛ при подвывихе хрусталика (предварительное сообщение).. 19
- Л.А. Катаргина, Т.Б. Круглова, Н.С. Егиян, Н.Н. Арестова.*
Особенности хирургической техники с использованием капсульного кольца при имплантации заднекамерной ИОЛ у детей с врожденным подвывихом хрусталика... 26
- Н.И. Курышева, Л.В. Лепешкина, Е.О. Шаталова.*
Предикторы неудачи селективной лазерной трабекулопластики при первичной закрытоугольной и открытоугольной глаукоме в отдаленном периоде 32
- В.В. Нероев, Т.Н. Киселева, А.Ю. Новикова, М.В. Рябина, П.А. Илюхин, К.А. Рамазанова.*
Дифференциальная диагностика капиллярных гемангиом сетчатки и вазопролиферативных опухолей 39
- Е.П. Тарутта, Н.А. Тарасова, Г.А. Маркосян, Н.В. Ходжабекян, С.Г. Арутюнян, С. Георгиев.*
Состояние и динамика волнового фронта глаза у детей с различной рефракцией на фоне регулярных занятий спортом (бадминтоном)..... 49

ПРИГЛАШАЕМ К ДИСКУССИИ

- Е.И. Губарев.*
Профилактика и лечение близорукости у школьников с первого по десятый класс методом восстановления аккомодационной функции глаз 59

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Е.Э. Иойлева, М.С. Кривошеева.*
Особенности изменения зрительного анализатора при первично-прогрессирующем типе течения рассеянного склероза (клинический случай)..... 64
- Н.В. Ходжабекян, А.В. Апаев, А.Т. Ханджян.*
Фемтосекундный суббоуменовый кератомилез на пике действия ботулотоксина А, введенного в экстраокулярные мышцы у пациента с нистагмом (клинический случай)..... 69

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- О.А. Киселева, Н.В. Балацкая, А.М. Бессмертный, В.И. Котелин.*
Возможности диагностики и мониторинга оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 1 74
- А.В. Куроедов, В.В. Бржеский, Е.А. Криницына.*
Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 1) 83
- Р.Р. Файзрахманов.*
Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике 97
- Н.С. Ходжаев, А.В. Старостина.*
К вопросу о рациональном выборе между оригинальными и дженерическими препаратами: аргументы в пользу первых 106
- Памяти Вениамина Васильевича Волкова 112**

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

- L.M. Balashova, Y.D. Kuznetsova, L.S. Korobova, E.P. Kantarzhi, V.E. Mukhin, E.A. Cherkashina, S.N. Bykovskaya.*
Retinopathy of prematurity: indicators of cellular immunity in patients with various stages of the disease 5
- A.Sh. Zagidullina, B.M. Aznabaev, I.A. Lakman, R.R. Islamova, R.R. Sattarova.*
Advantages of dynamic bi-directional applanation tonometry in primary open-angle glaucoma diagnostics 12
- I.E. Ioshin, A.I. Tolchinskaya, S.A. Dubrovskaya.*
Failure iridocapsular fixation of IOL in patients with lens subluxation (preliminary report) 19
- L.A. Katargina, T.B. Kruglova, N.S. Egyian, N.N. Arestova.*
Peculiarities of surgical technique using a capsule ring for intra-capsular fixation of IOL in children with congenital subluxation of the lens 26
- N.I. Kuryshcheva, L.V. Lepeshkina, E.O. Shatalova.*
Success predictors of selective laser trabeculoplasty in primary angle-closure glaucoma: a long-term follow-up ... 32
- V.V. Neroev, T.N. Kiseleva, A. Yu. Novikova, M.V. Ryabina, P.A. Ilyukhin, K.A. Ramazanova.*
Differential diagnosis of retinal capillary hemangiomas and vasoproliferative tumors 39
- E.P. Tarutta, N.A. Tarasova, G.A. Markossian, N.V. Khodzhbekyan, S.G. Harutyunyan, S. Georgiev.*
The state and dynamics of the wavefront of the eye in children with different refractions engaged in regular sport activities (badminton) 49

DISCUSSIONS OF TOPICAL ISSUES

- E.I. Gubarev.*
The prevention and treatment of myopia in schoolchildren from grade 1 to grade 10 by restoring the ocular accommodation function 59

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- E.E. Ioileva, M.S. Krivosheeva.*
Features of the visual analyzer change in the primary progressive type of multiple sclerosis 64
- N.V. Khodzhbekyan, A.V. Apaev, A.T. Khandzhyan.*
Femtosecond sub-Bowman keratomileusis at the peak of the action of Botulinum toxin A, introduced into extraocular muscles in a patient with nystagmus: A clinical case 69

REVIEWS

- O.A. Kiseleva, N.V. Balatskaya, A.M. Bessmertny, V.I. Kotelin.*
Facilities of diagnosis and monitoring of optic neuropathy in primary open-angle glaucoma. Part 1 74
- A.V. Kuroyedov, V.V. Brzhesky, E.A. Krinitsyna.*
Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (part 1) 83
- R.R. Fayzrakhmanov.*
Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to routine clinical practice 97
- N.S. Khodzhaev, A.V. Starostina.*
To the question about rational choice between original and generic drugs: arguments to use the first 106
- In memoriam of Veniamin Vasilievich Volkov** 112

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-5-11>

Ретинопатия недоношенных: показатели клеточного иммунитета у больных с разными стадиями заболевания

Л.М. Балашова — д-р мед. наук, заведующая НИЛ детской офтальмологии¹, врач², директор⁴
Ю.Д. Кузнецова — научный сотрудник¹, врач-офтальмолог³, заведующая детской офтальмологической службой⁴

Л.С. Коробова — врач-анестезиолог², руководитель детской анестезиологической службы⁴

Е.П. Кантаржи — канд. биол. наук, профессор, старший научный сотрудник НИЛ детской офтальмологии¹, член совета⁴

В.Е. Мухин — научный сотрудник отдела клеточных технологий и регенеративной медицины¹

Е.А. Черкашина — старший лаборант¹, заместитель директора⁴

С.Н. Быковская — д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом клеточных технологий и регенеративной медицины¹

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» департамента здравоохранения Москвы, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9

³ ФГУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, 119571, Москва, Ленинский пр-т, д. 117

⁴ НП «Международный научно-практический центр пролиферации тканей», 119034, Москва, ул. Пречистенка, д. 29/14

Цель работы — изучение роли клеточного иммунитета в развитии ретинопатии недоношенных (РН). **Материал и методы.** Обследовано 87 детей, из них 60 — с РН от III+ до V стадий и задней агрессивной РН в сроках гестации от 25 до 32 нед (гестационный возраст на момент рождения), в возрасте от 1 мес до 1 года (основная группа) и 27 доношенных, соматически здоровых детей в том же возрасте (контрольная группа). **Результаты.** Не выявлено статистически достоверных различий иммунологических показателей детей в возрасте от 1 до 3 мес, от 3,5 до 6 мес и от 6,5 мес до 1 года. Гестационный возраст в момент рождения не влиял на исследованные показатели. При увеличении тяжести РН на фоне сниженных показателей Т-регуляторных клеток происходило увеличение количества В-клеток (CD19⁺) и достоверное ($p < 0,05$) уменьшение Т-клеток — натуральных киллеров (CD3⁺/CD16⁺CD56⁺), уменьшение количества CD4⁺ Т-клеток ($p < 0,01–0,05$). **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о появлении аутоиммунных реакций и снижении уровня регуляторных Т-клеток у недоношенного ребенка, более выраженных при тяжелых стадиях РН.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, клеточный иммунитет, регуляторные Т-клетки, В-клетки (CD19⁺), иммуносупрессия, аутоиммунитет

Для цитирования: Балашова Л.М., Кузнецова Ю.Д., Коробова Л.С., Кантаржи Е.П., Мухин В.Е., Черкашина Е.А., Быковская С.Н. Ретинопатия недоношенных: показатели клеточного иммунитета у больных с разными стадиями заболевания. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 5-11.
doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-5-11

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Retinopathy of prematurity: indicators of cellular immunity in patients with various stages of the disease

L.M. Balashova — Dr. Med. Sci., head of scientific laboratory of pediatric ophthalmology¹, ophthalmologist², director⁴

Y.D. Kuznetsova — researcher¹, ophthalmologist³, head of ophthalmology department⁴

L.S. Korobova — anesthesiologist², head of pediatric anesthesiologic department⁴

E.P. Kantarzhi — Cand. Biol. Sci., Professor, senior researcher of scientific laboratory of pediatric ophthalmology¹, council member⁴

V.E. Mukhin — researcher of the department of cell technologies and regenerative medicine¹

E.A. Cherkashina — senior laboratory assistant¹, deputy director⁴

S.N. Bykovskaya — Dr. Med. Sci., Professor, head of the department of cell technologies and regenerative medicine¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianova St., 117997, Moscow, Russia

² Morozov Children City Clinical Hospital, 1/9, 4th Dobryninsky per., Moscow, 119049, Russia

³ Russian Children Clinical Hospital, 117, Leninsky prosp., 117997, Moscow, Russia

⁴ International theoretical and practical tissue proliferation center, 29/14, Prechistenka St., 119134, Moscow, Russia

rsmu@rsmu.ru, blm1962@yandex.ru

Purpose: to study the role of cellular immunity in the development of retinopathy of prematurity (ROP). **Material and methods.** 87 children were tested, including 60 with III — V stage ROP and posterior aggressive retinopathy that had gestational age from 25 to 32 weeks at birth, aged 1 month to 1 year (study group) and 27 healthy children of the same age (control group). **Results.** No statistically significant differences of immunological parameters were revealed within the groups of children aged 1 to 3 months, 3.5 to 6 months, and 6.5 to 12 months. The gestational age at birth had no effect on the parameters studied. With increasing severity of ROP amid reduced indicators of T-regulatory cells, the number of B-cells (CD19⁺) grew, T-natural killer cells (CD3⁻/CD16⁺CD56⁺) reduced significantly ($p < 0.05$), and the number of CD4⁺ T-cells reduced showing the significance of ($p < 0.01-0.05$). **Conclusion.** The obtained data testify to the emergence of autoimmune reactions and a decrease in the level of regulatory T-cells in a premature child, more pronounced in severe stages of ROP.

Keywords: retinopathy of prematurity, cellular immunity, T-regulators, B-cells (CD19⁺), immunosuppression, auto-immunity

For citation: Balashova L.M., Kuznetsova Y.D., Korobova L.S., Kantarzhi E.P., Mukhin V.E., Cherkashina E.A., Bykovskaya S.N. Retinopathy of prematurity: indicators of cellular immunity in patients with various stages of the disease. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 5-11 (In Russian).

doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-5-11

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Ретинопатия недоношенных (РН) была описана впервые в 1942 г. Т. Теггу как ретролентальная фиброплазия. У 30 % недоношенных детей нарушается нормальный ангиогенез, что сопровождается появлением ангиогенной и фиброзной, недостаточно

контролируемой пролиферации с развитием тракционной отслойки сетчатки. Для тяжелых стадий РН характерна быстрота и необратимость процесса. Подобные изменения происходят на фоне незрелости организма в целом и, в частности, иммунной

системы у глубоко недоношенных детей [1, 2]. Тем не менее мы не встретили в научной литературе публикаций, посвященных исследованию клеточного иммунитета у детей с РН, в связи с чем и была проведена данная работа.

Чрезвычайное значение в механизмах иммуносупрессии имеют регуляторные клетки с фенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{low} (T-reg). Регуляторные клетки играют существенную роль в развитии иммунного и аутоиммунного ответа [3, 4], осуществляя баланс иммунного ответа. При аутоиммунных заболеваниях наблюдается снижение количества регуляторных Т-клеток и нарушение их функции [5, 6]. В связи с повреждением при РН сосудов и сетчатки изучение функций Т-reg является важным для понимания патогенеза этого заболевания.

ЦЕЛЬЮ данной работы было изучение роли клеточного иммунитета в развитии РН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 87 детей, из них 60 — с РН от III+ до V стадии и задней агрессивной РН (ЗАРН) в сроках гестации от 25 до 32 нед (гестационный возраст на момент рождения), в возрасте от 1 мес до 1 года (основная группа) и 27 доношенных, соматически здоровых детей в том же возрасте (контрольная группа).

Основная группа была разделена на 4 подгруппы в зависимости от стадии РН. В 1-ю подгруппу вошли 20 детей с РН III+ стадии, во 2-ю подгруппу — 12 пациентов с РН IV стадии, в 3-ю — 19 больных с РН V стадии, в 4-ю — 9 детей с задней агрессивной РН (ЗАРН).

В анамнезе недоношенных детей было зарегистрировано: перинатальное поражение центральной нервной системы II–III степени, анемия недоношенных, внутриутробная пневмония с дыхательной недостаточностью I–III степени, ишемическое поражение перивентрикулярной области, внутрижелудочковые кровоизлияния II–III степени, некротизирующий энтероколит, изменение гемодинамики в связи с пороками развития сердечно-сосудистой системы. Выживание этих детей происходило с использованием кислорода от нескольких суток до месяца, в единичных случаях — дольше.

Иммунофенотипирование клеток периферической крови. Периферическую кровь отбирали в пробирки из вены до проведения анестезии перед операцией с антикоагулянтом K3EDTA (Greiner Bio One, Austria). Лизирование эритроцитов производили при помощи лизирующего буфера Red Blood Cel lLysis buffer (Life technologies, США) по протоколу производителя. Клетки в количестве 5×10^6 из осадка или после трансформации *ex vivo* ресуспендировали в 200 мкл DPBS (Life technologies). Т-reg клетки метили при помощи T-reg detection staining cocktail (Miltenyi Biotec, Германия) по протоколу производителя. Количество Т-reg определяли методом проточной цитометрии на

цитометре MACS Quant (Miltenyi Biotec). Для анализа маркеров иммунокомпетентных клеток крови использовали коктейль флюорохром-конъюгированных моноклональных антител: CD14 FITC (изотип мышиные IgG2a), CD56 PE (изотип мышиные IgG1), CD16 PE (изотип мышиные IgM), CD4 PerCP (изотип мышиные IgG2a), CD19 PE-Vio770TM (изотип мышиные IgG1), CD3 APC (изотип мышиные IgG2a), CD8 APC-Vio770 (изотип мышиные IgG2a), CD45 Vio Blue[®] (изотип IgG2a).

Мононуклеарные клетки в количестве 1×10^6 ресуспендировали в 200 мкл фосфатного буферного раствора (ФБС) и метили антителами CD4-FITC и CD25-APC (все от Miltenyi Biotec). Далее производили фиксацию и пермобилизацию клеток при помощи Transcription Factor Buffer Set (BD Pharmingen, США), мечение антителами Foxp3-PE (BD Pharmingen) и последующий анализ на проточном цитометре.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statsoft Statistica v.7. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни (сопоставление двух независимых групп данных по клиническим признакам в случае распределений, отличных от нормальных). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистически достоверных различий по иммунологическим показателям при сравнении детей в возрасте от 1 до 3 мес, от 3,5 до 6 мес и от 6,5 мес до 1 года ($p > 0,05$) не было выявлено. Гестационный возраст в момент рождения не влиял на исследованные показатели.

Данные, полученные при оценке клеточного иммунитета у больных РН и соматически здоровых доношенных детей, отражены в таблицах 1–5 и на рисунках 1–5.

Анализ результатов исследования во всех случаях показал активность процесса. Как следует из таблицы 1, существует достоверное различие ($p < 0,05–0,01$) между III+ и IV стадиями РН по показателям CD3⁺/CD16⁺CD56⁺ (%) и CD3⁺CD8⁺ (%); между III+ и V стадиями РН по показателям CD3⁺/CD16⁺CD56⁺ (%); между ЗАРН III+ и стадией РН по показателям CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{low} (%); ЗАРН и IV стадией РН по значениям CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{low} (%); между ЗАРН и V стадией РН по значениям CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{low} (%).

Данные, представленные в этой таблице, также показывают отсутствие достоверных различий по сроку гестации, общему количеству Т- (CD3⁺) и В-клеток (CD19⁺), количеству CD4⁺ Т-клеток, клеток — натуральных киллеров (CD3⁺/CD16⁺CD56⁺), индексу соотношения CD4⁺/CD8⁺. Выявлена зависимость между массой тела при рождении и стадией РН (у детей с малой массой при рождении: $985,0 \pm 317,2$ г — чаще наблюдается V стадия РН).

Таблица 1. Возраст, срок гестации, масса тела при рождении, показатели клеточного иммунитета у детей разных подгрупп, страдающих стадиями РН и ЗАРН (M ± SD)

Table 1. Age, gestational age, body mass at birth, parameters of cellular immunity of various subgroups with III+, IV, V retinopathy of prematurity (RP) stages and posterior aggressive retinopathy of prematurity (PAROP) (M ± SD)

Показатели Parameters	Подгруппа Subgroups				p
	1-я 1 st	2-я 2 nd	3-я 3 ^d	4-я 4 th	
	РН III+ стадии ROP III+ stage n = 20	РН IV стадии ROP IV stage n = 12	РН V стадии ROP V stage n = 9	ЗАРН PARP n = 9	
Возраст, мес Age, months	3,1 ± 1,4	3,4 ± 1,3	6,1 ± 3,2**	2,4 ± 1,3*	< 0,05
Срок гестации, нед Gestational age, weeks	28,7 ± 2,8	29,0 ± 2,2	27,7 ± 2,0	29,4 ± 1,6	> 0,05
Масса тела при рождении, г Body mass at birth, g	1284,5 ± 394,6	1345,0 ± 405,5	985,0 ± 317,2*	1297,1 ± 455,6	< 0,05
Иммунофенотип клеток крови, % Cellular immune fenotype, %					
CD3 ⁺	55,7 ± 10,7	59,2 ± 15,7	61,9 ± 12,6	58,1 ± 11,0	> 0,05
CD19 ⁺ (B-cells)	19,2 ± 8,5	22,4 ± 16,0	22,3 ± 13,0	23,9 ± 11,6	> 0,05
CD3 ⁻ /CD16 ⁺ CD56 ⁺	23,8 ± 10,4*	17,0 ± 4,3	13,9 ± 6,4*	17,3 ± 6,2	< 0,05
CD3 ⁺ CD4 ⁺	34,7 ± 7,0	36,3 ± 9,2	35,1 ± 12,4	38,2 ± 8,0	> 0,05
CD3 ⁺ CD8 ⁺	16,2 ± 6,6*	21,1 ± 9,5*	20,5 ± 13,2	18,3 ± 7,5	< 0,05
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,6 ± 0,9	2,0 ± 0,7	2,1 ± 1,2	2,3 ± 0,9	> 0,05
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ CD127 ^{low}	2,4 ± 1,2	2,6 ± 0,9	2,4 ± 1,0	3,6 ± 0,7**	< 0,01

Примечание. n — количество детей, * — p < 0,05; ** — p < 0,01.

Note. n — number of children, * — p < 0.05; ** — p < 0.01.

Обнаружено достоверное уменьшение клеток — натуральных киллеров от III+ к V стадии РН (23,8 ± 10,4 %, 17,0 ± 4,3 % и 13,9 ± 6,4 %); ЗАРН выявляется в более ранние сроки (2,4 ± 1,3 мес) при достаточно высоком количестве Т-рег с фенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{low} (%) по сравнению с III+, IV и V стадиями РН.

При сравнении детей с разными стадиями РН выявлено статистически достоверное различие некоторых параметров: дети с РН V стадии рождаются с меньшей массой тела (p < 0,05), наблюдается достоверное уменьшение клеток — натуральных киллеров от более легких к более тяжелым стадиям РН (p < 0,01–0,05). Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с ЗАРН заболевание наблюдается в достоверно более ранние сроки (p < 0,01–0,05) при фоновом, достаточно высоком количестве Т-рег с фенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{low}, что достоверно отличается от остальных стадий ретинопатии (p < 0,05). Создается впечатление, что ЗАРН имеет другой генез.

В результате не только по клинической картине, но и по состоянию Т-рег ЗАРН можно выделить в отдельную, отличающуюся от других форм РН.

В целом анализ данных (см. табл. 1) показал достоверность различий между подгруппами с ЗАРН и с III+ и V стадией РН (p < 0,05).

Использование критерия Манна — Уитни (см. табл. 1) позволило выявить достоверные различия между ЗАРН и III+ стадией по

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{low}; ЗАРН и V стадией по CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{low}; III+ и IV стадией по CD3⁺CD8⁺, CD3⁻/CD16⁺CD56⁺; III+ и V стадией по CD3⁻/CD16⁺CD56⁺ (p < 0,05).

Сравнение больных с ЗАРН и доношенных, соматически здоровых детей не выявило статистически достоверного различия ни по одному показателю (p > 0,05) (табл. 2, рис. 1).

Однако показатели клеточного иммунитета у детей с РН III+ стадии и у доношенных соматически здоровых детей (табл. 3) достоверно отличались по общему количеству лимфоцитов CD3⁺ (%) (p = 0,003), по натуральным киллерам (NK) CD3⁻/CD16⁺CD56⁺ (%) (p = 0,001), клеткам-



Рис. 1. Показатели клеточного иммунитета детей с ЗАРН и контрольной группы

Fig. 1. Parameters of cellular immunity of children with posterior aggressive retinopathy of prematurity and control group

Таблица 2. Показатели клеточного иммунитета (в %) у детей, страдающих ЗАРН, и доношенных, соматически здоровых детей (M ± SD)
Table 2. Parameters of cellular immunity (%) of children with posterior aggressive retinopathy of prematurity (PAROP) and full-term somatically healthy children (M ± SD)

Иммунофенотип клеток Cellular immune phenotype	Дети с ЗАРН Children with PAROP n = 9	Доношенные, соматически здоровые дети Full-term somatically healthy children n = 27	p
CD3 ⁺	58,070 ± 11,002	69,5 ± 10,6	0,108
CD19 ⁺ (B-cells)	23,94 ± 11,60	14,8 ± 8,7	0,160
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ CD56 ⁺	17,31 ± 6,20	14,3 ± 4,3	0,316
CD3 ⁺ CD4 ⁺	38,17 ± 8,01	48,6 ± 11,5	0,150
CD3 ⁺ CD8 ⁺	18,27 ± 7,60	17,9 ± 4,7	0,946
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,30 ± 1,85	2,9 ± 0,9	0,300
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ CD127 ^{low}	2,56 ± 0,65	3,5 ± 1,0	0,932

хелперам CD3⁺CD4⁺ (%) (p = 0,0001), индексу CD4⁺/CD8⁺ (p = 0,006) и по Т-рег с фенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{low} (%) (p = 0,05).

Сравнение данных РН IV стадии и доношенных, соматически здоровых детей выявило достоверное различие по количеству В-клеток (p < 0,048) и по соотношению CD4⁺/CD8⁺ (p = 0,054) (табл. 4, рис. 3).

Обнаружено статистически достоверное различие по количеству В-клеток (CD19⁺) (p = 0,054), клеткам-хелперам CD3⁺CD4⁺ (%) (p = 0,031), индексу CD4⁺/CD8⁺ (p = 0,036), Т-рег с фенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{low} (%) (p < 0,005) между группой с РН V стадии и доношенными, соматически здоровыми детьми (табл. 5, рис. 4).

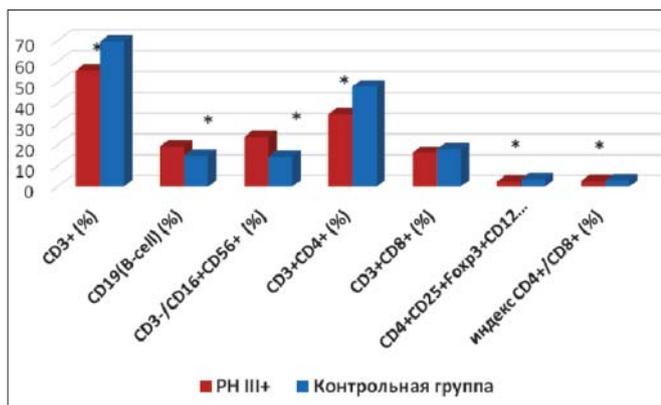


Рис. 2. Показатели клеточного иммунитета детей с РН III+ стадии и контрольной группы. * — p < 0,01–0,05
Fig. 2. Parameters of cellular immunity of children with ROP III+ stage and control group. * — p < 0.01–0.05

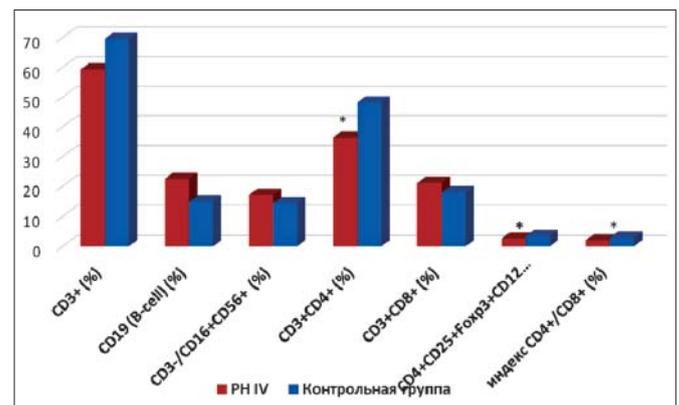


Рис. 3. Показатели клеточного иммунитета у детей с РН IV стадии и контрольной группы. * — p < 0,01–0,05
Fig. 3. Parameters of cellular immunity of children with IV ROP stage and control group. * — p < 0.01–0.05

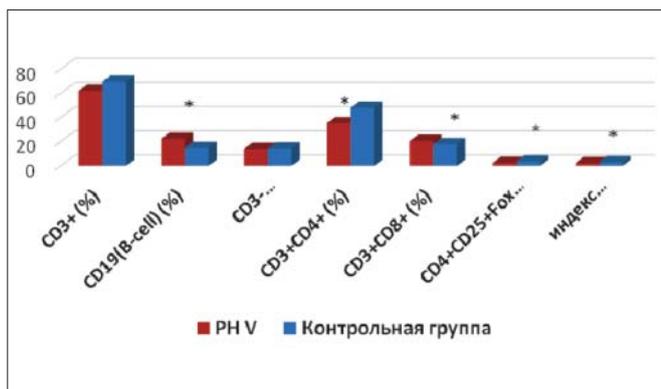


Рис. 4. Показатели клеточного иммунитета детей с РН V стадии и контрольной группы. * — p < 0,01–0,05
Fig. 4. Parameters of cellular immunity of children with V RP stage and control group. * — p < 0.01–0.05

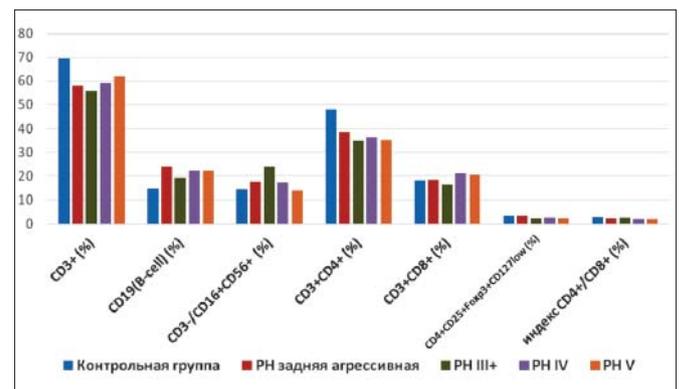


Рис. 5. Показатели клеточного иммунитета при всех формах РН и в контрольной группе
Fig. 5. Parameters of cellular immunity of children with all ROP forms and in control group

Таблица 3. Показатели клеточного иммунитета (в %) детей, страдающих III+ стадией РН, и доношенных, соматически здоровых детей (M ± SD)

Table 3. Parameters of cellular immunity (%) of children with III+ ROP stage and full-term somatically healthy children (M ± SD)

Иммунофенотип клеток Cellular immune fenotype	Дети с РН III+ стадии Children with ROP III+ stage n = 20	Доношенные, соматически здоровые дети Full-term somatically healthy children n = 27	p
CD3 ⁺	55,71 ± 10,69	69,5 ± 10,6	0,003
CD19 ⁺ (B-cells)	9,22 ± 8,48	14,8 ± 8,7	0,214
CD3 ⁻ /CD16 ⁺ CD56 ⁺	23,75 ± 10,43	14,3 ± 4,3	0,001
CD3 ⁺ CD4 ⁺	34,71 ± 6,97	48,6 ± 11,5	0,0001
CD3 ⁺ CD8 ⁺	16,22 ± 6,61	17,9 ± 4,7	0,186
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,55 ± 0,91	2,9 ± 0,9	0,006
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ CD127 ^{low}	2,41 ± 1,16	3,5 ± 1,0	0,05

Таблица 4. Показатели клеточного иммунитета (в %) детей, страдающих IVa-б стадией РН, и доношенных, соматически здоровых детей (M ± SD)

Table 4. Parameters of cellular immunity (%) of children with IVa-b ROP stage and full-term somatically healthy children (M ± SD)

Иммунофенотип клеток Cellular immune fenotype	Дети с РН IV стадии Children with ROP IV stage n = 12	Доношенные, соматически здоровые дети Full-term somatically healthy children n = 27	p
CD3 ⁺	61,46 ± 14,03	69,5 ± 10,6	0,285
CD19 ⁺ (B-cells)	22,74 ± 13,73	14,8 ± 8,7	0,048
CD3 ⁻ /CD16 ⁺ CD56 ⁺	14,440 ± 6,104	14,3 ± 4,3	0,926
CD3 ⁺ CD4 ⁺	39,20 ± 29,47	48,6 ± 11,5	0,150
CD3 ⁺ CD8 ⁺	20,78 ± 8,21	17,9 ± 4,7	0,390
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,11 ± 0,64	2,9 ± 0,9	0,054
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ CD127 ^{low}	2,89 ± 0,91	3,5 ± 1,0	0,290

Таблица 5. Показатели клеточного иммунитета (в %) детей, страдающих V стадией РН, и доношенных, соматически здоровых детей (M ± SD)

Table 5. Parameters of cellular immunity (%) of children with V ROP stage and full-term somatically healthy children (M ± SD)

Иммунофенотип клеток Cellular immune fenotype	Дети с РН V стадии Children with ROP V stage n = 19	Доношенные, соматически здоровые дети Full-term somatically healthy children n = 27	p
CD3 ⁺	61,93 ± 12,62	69,5 ± 10,6	0,108
CD19 ⁺ (B-cells)	22,32 ± 12,95	14,8 ± 8,7	0,054
CD3 ⁻ /CD16 ⁺ CD56 ⁺	13,85 ± 6,35	14,3 ± 4,3	0,765
CD3 ⁺ CD4 ⁺	35,11 ± 12,43	48,6 ± 11,5	0,031
CD3 ⁺ CD8 ⁺	20,51 ± 13,19	17,9 ± 4,7	0,907
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,11 ± 1,21	2,9 ± 0,9	0,036
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ CD127 ^{low}	2,36 ± 0,97	3,5 ± 1,0	0,005

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование функций Т-рег началось после опубликования эксперимента S. Sakaguchi в 1990 г. [7], когда после удаления у новорожденных мышей тимуса в первые 3 дня жизни развился аутоиммунный синдром. После введения этим животным Т-рег здоровых мышей аутоиммунный процесс блокировался. Так была доказана роль Т-рег в развитии аутоиммунного ответа.

У нас возникло предположение, что у недоношенных детей может быть недоразвит тимус, и в связи с этим возможен дефицит Т-рег, что может

привести к развитию аутоиммунных заболеваний, в том числе РН, прогрессирующему повреждению нервной ткани и возникновению бронхолегочной дисплазии, перивентрикулярной лейкомаляции, некротизирующего энтероколита и др.

При увеличении тяжести РН на фоне сниженных показателей Т-рег росло количество В-клеток (CD19⁺) и достоверно (p < 0,05) уменьшалось число натуральных киллеров (CD3⁻/CD16⁺CD56⁺) и CD4⁺ Т-клеток, т. е. нарушался баланс иммунитета. Полученные данные свидетельствуют о появлении аутоиммунных реакций и снижении защитных сил

организма недоношенного ребенка, более выраженных при тяжелых стадиях РН.

К нашему удивлению, при ЗАРН показатели Т- и В-клеточного иммунитета мало отличались от нормальных.

Показатели клеточного иммунитета существенно различались у доношенных, соматически здоровых детей и недоношенных, страдающих РН III+, IV и V стадий. Наиболее часто выявлялись различия по количеству Т-рег, CD4⁺ Т-клеток, индексу CD4⁺/CD8⁺ и количеству В-клеток (CD19⁺) ($p < 0,05-0,01$).

Очевидно, состояние иммунитета недоношенных детей играет значительную роль в появлении и прогрессировании тяжелой соматической патологии и РН.

ВЫВОДЫ

1. Не обнаружено статистически достоверных различий ни по одному исследованному показателю при сравнении больных ЗАРН и доношенных, соматически здоровых детей ($p > 0,05$).

2. У детей с РН обнаружено достоверное снижение числа клеток — натуральных киллеров (CD3⁺/CD16⁺CD56⁺) от более легких к более тяжелым стадиям ($p < 0,05$).

3. При сравнении показателей клеточного иммунитета между стадиями РН выявлены достоверные различия в целом между ЗАРН и III+ стадией, ЗАРН и V стадией.

4. При сравнении показателей клеточного иммунитета у доношенных, соматически здоровых детей и у детей с III+, IV, V стадиями РН наиболее часто выявлялись различия по количеству В-клеток (CD19⁺), CD4⁺ Т-клеток, индексу CD4⁺/CD8⁺, Т-рег с фенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CD127^{low} ($p < 0,05-0,01$).

5. Состояние регуляторного звена иммунитета играет значительную роль в возникновении и прогрессировании РН.

Литература/References

1. Балашова Л.М., Быковская С.Н., Кузнецова Ю.Д., Коробова Л.С., Кантаржи Е.П. Сравнительная оценка клеточного иммунитета у взрослых, пожилых людей и детей. Клиническая геронтология. 2010; 16 (11–12): 77–8.
Balashova L.M., Bykovskaya S.N., Kuznetsova Yu.D., Korobova L.S., Kantarzhi E.P. Comparative evaluation of cellular immunity in adults, elderly and children. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2010; 16 (11–12): 77–8 (in Russian).
2. Балашова Л.М. Значение Т-регуляторных лимфоцитов в поддержании иммунного баланса у взрослых, пожилых людей и новорожденных детей с осложненным течением неонатального периода. Клиническая геронтология. 2011; 17 (9–10): 61–2.
Balashova L.M. Value of T-regulatory lymphocytes in maintaining immune balance in adults, the elderly and the newborn infants with complicated passage of neonatal period. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2011; 17 (9–10): 61–2 (in Russian).
3. Насонов Е.Л., Быковская С.Н. Т-регуляторные клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях. Вестник РАМН. 2006; 9–10: 74–82.
Nasonov E.L., Bykovskaya S.N. T-regulatory cells in autoimmune rheumatic diseases. *Vestnik RAMN*. 2006; (9–10): 74–82 (in Russian).
4. Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Ходунова Т.В., Зиновьева Т.Е., Яцык Г.Н. Иммунологические особенности лимфоцитов крови новорожденных детей и экспрессия цитокиновых рецепторов. Бюллетень РАМН. 2008; 12: 74–80.
Semikina E.L., Kopyl'tsova E.A., Khodunova T.V., Zinov'yeva T.E., Yatsyk G.N. Immunologic features of newborn blood lymphocytes and expression of cytokine receptors. *Bullenen' RAMN*. 2008; 12: 74–80 (in Russian).
5. Sakaguchi S., Ono M., Setoguchi R., et al. Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺ natural regulatory T-cells in dominant self-tolerance and autoimmune diseases. *J. Immunol*. 2006; 212: 8–27.
6. Yisong Y.Y. Multitasking of helper T-cells. *Immunology*. 2010; 130(2): 166–71. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03289.x
7. Sakaguchi S. Thymus and autoimmunity: capacity of the normal thymus to produce pathogenic self-reactive T-cells and conditions required for their induction of autoimmune disease. *J. Exp. Med*. 1990; 172 (2): 537–45.

Поступила: 21.02.2018

Принята к печати: 25.03.2019

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-12-17>

Преимущества применения динамической двунаправленной аппланационной тонометрии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы

А.Ш. Загидуллина — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО¹
Б.М. Азнабаев — д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой офтальмологии с курсом ИДПО^{1, 2}
И.А. Лакман — канд. техн. наук, доцент кафедры вычислительной математики и кибернетики³
Р.Р. Исламова — аспирант кафедры вычислительной математики и кибернетики³
Р.Р. Саттарова — врач-офтальмолог²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3

² ЗАО «Оптимедсервис», 450059, Уфа, ул. 50 лет СССР, д. 8

³ ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», 450007, Уфа, ул. К. Маркса, д. 12

Цель работы — изучить особенности тонометрических показателей, измеренных с помощью различных методов, с учетом индивидуальных морфометрических показателей глаза и биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки у пациентов с начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). **Материал и методы.** Обследован 51 пациент (99 глаз) в возрасте от 48 до 82 лет с начальной (45 глаз) и развитой (54 глаза) стадиями ПОУГ. В контрольную группу вошел 31 (62 глаза) человек в возрасте от 47 до 83 лет без офтальмопатологии. Кроме стандартного офтальмологического обследования проведена тонометрия с помощью анализатора биомеханических свойств глаза (Ocular Response Analyzer, ORA, Reichert Inc., США). **Результаты.** Получены достоверные различия основных тонометрических показателей ORA пациентов с ПОУГ и группы контроля. Отмечено отсутствие достоверной разницы центральной толщины роговицы (ЦТР) между исследуемой группой с ПОУГ и контрольной группой. При сравнении показателей больных с I и II стадиями ПОУГ отдельно установлены различия в показателях ЦТР при наличии разницы в тонометрических показателях. **Заключение.** Применение динамической двунаправленной аппланационной тонометрии, позволяющей учитывать вязкоэластические свойства корнеосклеральной оболочки глаза, имеет несомненную диагностическую значимость при обследовании пациентов с различными стадиями ПОУГ.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, тонометрия по Маклакову, бесконтактная тонометрия, динамическая двунаправленная аппланационная тонометрия, Ocular Response Analyzer, центральная толщина роговицы

Для цитирования: Загидуллина А.Ш., Азнабаев Б.М., Лакман И.А., Исламова Р.Р., Саттарова Р.Р. Преимущества применения динамической двунаправленной аппланационной тонометрии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 12-7. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-12-17

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Advantages of dynamic bi-directional applanation tonometry in primary open-angle glaucoma diagnostics

A.Sh. Zagidullina — Cand. Med. Sci., associate professor, department of ophthalmology¹

B.M. Aznabaev — Dr. Med. Sci., Professor, head of the department of ophthalmology^{1, 2}

I.A. Lakman — Cand. Tech. Sci., associate professor, department of computational mathematics and cybernetics³

R.R. Islamova — postgraduate student, department of computational mathematics and cybernetics³

R.R. Sattarova — ophthalmologist²

¹ Bashkir State Medical University, 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

² Optimedservis, 8, 50 let SSSR St., Ufa, 450059, Russia

³ Ufa State Aviation Technical University, 12, K. Marx St., Ufa, 450007, Russia

aigul.zagidullina@gmail.com

Purpose. To study tonometry parameters features, measured by different methods, taking into account individual morphometric eye parameters and biomechanical properties of the corneoscleral shell in patients with the initial and the advanced stages of primary open angle glaucoma (POAG). **Material and methods.** 51 patients (99 eyes) aged 48–82, with the initial (45 eyes) and advanced stages (54 eyes) of POAG were examined. The control group consisted of 31 patients (62 eyes) aged 47–83 without ophthalmic pathology. In addition to standard ophthalmologic examination, tonometry was performed using the Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Inc., the USA). **Results.** The main tonometry parameters of ORA revealed significant differences between POAG patients and the control group. No significant difference in the central corneal thickness (CCT) was found between the POAG and the control group. Patients with I and II stages of glaucoma taken separately showed differences in CCT and tonometry parameters. **Conclusion.** Dynamic bi-directional applanation tonometry enables to take into account the changes in viscoelastic properties of the corneoscleral eye shell, and definitely has diagnostic advantages in examining patients with various stages of POAG.

Keywords: primary open-angle glaucoma, Maklakov tonometry, contactless tonometry, dynamic bi-directional applanation tonometry, Ocular Response Analyzer, central corneal thickness

For citation: Zagidullina A.Sh., Aznabaev B.M., Lakman I.A., Islamova R.R., Sattarova R.R. Advantages of dynamic bi-directional applanation tonometry in primary open-angle glaucoma diagnostics. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 12–7 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-12-17

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Регистрация повышенного уровня внутриглазного давления (ВГД) является важнейшим показателем при диагностике глаукомы и мониторинге глаукомного процесса, а снижение уровня офтальмотонуса является единственным доказанным способом профилактики и замедления прогрессирования глаукомной оптической нейропатии [1–4].

В связи с этим измерение ВГД в динамике и правильная интерпретация показателей тонометрии весьма важны как для ранней диагностики, так и для определения тактики лечения заболевания.

Центральная толщина роговицы (ЦТР), как индивидуальный анатомический параметр, в ряде исследований признана независимым фактором риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [5–7].

Показано, что пациенты с тонкой роговицей имеют высокий риск прогрессирования глаукомы. В исследовании Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) выявлено, что ЦТР является одним из важных показателей, который необходимо учитывать при проведении тонометрии [5, 7]. В результате 5-летнего наблюдения [4] установлено двукратное повышение риска прогрессирования глаукомы при истончении центральной зоны роговицы на каждые 40 мкм. В то же время в 5-летнем исследовании Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) ЦТР признана значимым прогностическим фактором прогрессирования не для всех форм глаукомы, а только для группы пациентов с исходно высоким уровнем ВГД [4]. В работах, посвященных изучению факторов риска

возникновения ПОУГ, связь между ЦТР и развитием глаукомы не обнаружена [8].

С появлением нового метода исследования биомеханических свойств роговицы — динамической двунаправленной аппланационной тонометрии с помощью Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Inc., США) появилась возможность определять такие важные параметры, как корнеальный гистерезис (КГ) и фактор резистентности роговицы (ФРП), характеризующие ее вязкоупругие свойства, ВГД по Гольдману (ВГДг), а также роговично-компенсированное ВГД (ВГДрк), которое в значительно меньшей степени зависит от свойств роговицы.

ЦЕЛЬЮ работы явилось изучение особенностей тонометрических показателей у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ, измеренных с помощью различных методов тонометрии, с учетом индивидуальных морфометрических показателей глаза и биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Центра лазерного восстановления зрения «Оптимед» (Уфа) обследован 51 пациент (99 глаз), в том числе 60,8 % женщин и 39,2 % мужчин, с ПОУГ (основная группа) в возрасте от 48 до 82 лет (средний возраст — 64,31 года), из них 20 (39,2 %) были в возрасте до 60 лет, 31 (60,8 %) пациент — в возрасте 61–82 лет. 18 (18,2 %) глаз были с миопией слабой степени, 19 (19,2 %) — с гиперметропией слабой степени. Начальная стадия ПОУГ диагностирована на 45 (45,5 %) глазах (I подгруппа), развитая — на 54 (54,5 %) (II подгруппа).

В контрольную группу вошли сопоставимые по возрасту и полу с больными ПОУГ соматически здоровые лица без офтальмопатологии — 31 человек (62 глаза), в том числе 67,7 % женщин и 32,3 % мужчин, в возрасте от 47 до 83 лет (средний возраст — 63,5 года), из них в возрасте до 60 лет — 12 (38,7 %), от 61 до 83 лет — 19 (61,3 %) человек. Миопию слабой степени диагностировали на 11 (17,7 %), гиперметропию слабой степени — на 13 (22,5 %) глазах.

Критериями исключения пациентов из проводимого исследования явились значительные аномалии рефракции (миопия и гиперметропия средней и высокой степеней, астигматизм выше 2,0 Д), неглаукомная патология зрительного нерва, выраженное помутнение оптических сред глаза, а также наличие хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, системных заболеваний, острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе. Всем лицам, включенным в исследование, хирургические или лазерные вмешательства на глазах ранее не проводились, глаукома была выявлена впервые.

Пациентам с ПОУГ и лицам контрольной группы было проведено комплексное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, бесконтактную тонометрию для измерения уровня ВГД (ВГДбк), тонометрию по Маклакову (ВГДм),

рефрактометрию, офтальмоскопию, биомикроскопию, гониоскопию, стандартную автоматическую периметрию. В комплекс специальных методов исследования была включена пахиметрия для определения ЦТР, ультразвуковая эхобиометрия для измерения передне-задней оси глаза (ПЗО), а также тонометрия с помощью анализатора биомеханических свойств глаза Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Inc., США). Участие пациентов в исследовании было регламентировано их информированным письменным согласием.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics v.21. с применением стандартных методов описательной статистики для независимых выборок с вычислением t-критерия достоверности различий, корреляционного критерия р Спирмена. Использовали критерий равенства средних для независимых выборок при отсутствии предположения о равенстве дисперсий, что подтверждалось критерием Ливиня при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические и тонометрические показатели основной и контрольной групп приведены в таблице.

Средние значения тонометрических показателей (при бесконтактной тонометрии, тонометрии по Маклакову и тонометрии с помощью ORA) в группах пациентов с I и II стадиями ПОУГ достоверно отличались от показателей контрольной группы ($p < 0,001$). По параметру ЦТР разница была достоверной лишь в сравнении глаз пациентов с развитой стадией ПОУГ и контролем ($p < 0,05$). По показателям ПЗО не выявлено достоверных различий в группах ПОУГ в сравнении и по стадиям между собой и с контролем, что можно объяснить сравнимостью групп по наличию аномалий рефракции.

При сравнении средних значений между подгруппами пациентов с I и II стадиями ПОУГ по параметру ВГД, измеренному бесконтактным методом, не было выявлено достоверной разницы. В то же время получены достоверные различия основных тонометрических показателей ORA: ВГДрк, КГ и ФРП ($p < 0,05$), а также уровня ВГД по Маклакову ($p < 0,001$).

Определена достоверная положительная корреляционная связь умеренной силы между КГ ($\rho = 0,368$, $p < 0,001$) и ЦТР как в группе пациентов с ПОУГ, так и в контрольной группе на глазах без глаукомы ($\rho = 0,375$, $p = 0,002$). В глазах с начальной стадией ПОУГ связь была более выраженной — средней силы ($\rho = 0,539$, $p < 0,001$), в глазах с развитой стадией — не являлась значимой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основными показателями, определяемыми при ORA-тонометрии, являются КГ и ФРП, которые отражают вязкоупругость корнеосклеральной

Таблица. Исследованные параметры пациентов с ПОУГ и контрольной группы, $M \pm \sigma$
Table. Parameters measured in POAG and control groups included in the study, $M \pm \sigma$

Показатели Indicators	ПОУГ POAG		Достоверность различий показателей I и II стадий Significance of the difference between I and II stages	ПОУГ POAG n = 99	Контроль Control group n = 62
	I стадия I stage n = 45	II стадия II stage n = 54			
Возраст, лет Age, years	61,40 ± 1,017	64,930 ± 1,122	p < 0,001	64,51 ± 0,98	63,53 ± 1,067
Острота зрения с коррекцией Best corrected visual acuity	0,893 ± 0,018	0,709 ± 0,038**	p < 0,001	0,793 ± 0,024**	0,920 ± 0,021
ВГДбк, мм рт. ст. Contactless tonometry IOP mm Hg	21,767 ± 0,362**	22,194 ± 0,570**	p > 0,05	22,0 ± 0,351**	16,606 ± 0,361
ВГДм, мм рт. ст. Maklakov tonometry IOP, mm Hg	26,556 ± 0,407**	27,591 ± 0,576**	p < 0,001	27,12 ± 0,366**	20,859 ± 0,304
ЦТР, мкм CCT, μ m	548,16 ± 6,096	537,63 ± 4,382*	p = 0,006	546,98 ± 3,783	549,73 ± 3,394
ПЗО, мм Axial length, mm	23,878 ± 0,204	23,447 ± 0,122	p > 0,05	23,643 ± 0,115	23,503 ± 0,103
ВГДг, мм рт. ст. IOP-ORA Goldman, mm Hg	22,1 ± 0,558**	22,956 ± 0,611**	p > 0,05	22,566 ± 0,419**	15,994 ± 0,299
ВГДрк, мм рт. ст. Corneal compensated IOP, mm Hg	23,022 ± 0,525**	24,965 ± 0,679**	p = 0,031	24,08 ± 0,449**	17,484 ± 0,272
КГ, мм рт. ст. Corneal hysteresis, mm Hg	9,336 ± 0,236**	8,382 ± 0,174**	p = 0,001	8,786 ± 0,151**	10,431 ± 0,162
ФРР, мм рт. ст. Corneal resistance factor, mm Hg	9,726 ± 0,219**	8,7 ± 0,202**	p = 0,001	9,166 ± 0,156**	10,827 ± 0,217

Примечание. n — количество глаз, * — достоверность различий по сравнению с контролем (p < 0,05), ** — достоверность различий по сравнению с контролем (p < 0,001).

Note. n — number of eyes, * — difference as compared to the control group is significant (p < 0.05), ** — difference as compared to the control group is significant (p < 0.001).

оболочки и способность смягчать флуктуации ВГД [9, 10]. Значения КГ и ФРР были достоверно ниже при начальной и развитой стадии ПОУГ, чем соответствующие показатели контрольной группы, и находились в пределах значений, полученных другими авторами. Так, Е.А. Егоров, М.В. Васина [11] выявили, что в норме КГ и ФРР имеют значительную индивидуальную вариабельность без значимых различий значений между правым и левым глазом (КГ = 10,6 ± 1,5 мм рт. ст., ФРР = 11,5 ± 1,7 мм рт. ст.), причем среднее значение ФРР, его разброс и распределение в норме были очень близки к параметрам, полученным для КГ. В наших наблюдениях, как в здоровых глазах, так и в глазах с I и II стадиями ПОУГ, значения показатели КГ и ФРР были близки между собой с высокой степенью корреляции.

Показано, что значения КГ и ФРР, отражающих вязкоэластические свойства фиброзной оболочки глаза, у пациентов с ПОУГ и лиц без глаукомы различаются. Учитывая отсутствие достоверной разницы по морфометрическим показателям между данными группами, можно предположить, что на фоне глаукомы при прочих равных условиях происходят изменения биохимического состава роговично-склеральной

оболочки. Специфические нарушения состояния соединительнотканых структур корнеосклеральной оболочки и их вязкоэластических свойств при глаукоме описаны в работах других авторов [12, 13].

Гистерезис роговицы представляет собой компонент ее динамического сопротивления. Более эластичные, или растяжимые, глазные структуры могут быть связаны с прогрессированием глаукоматозного процесса, а биомеханический статус роговицы может отражать слабость решетчатой пластинки склеры, что свидетельствует о том, что более низкий КГ может быть маркером предрасположенности зрительного нерва к глаукоматозному повреждению [14, 15]. Высказано предположение о том, что низкий КГ может увеличить риск развития глаукоматозной оптической нейропатии, вероятно, из-за сниженной способности структур зрительного нерва адекватно реагировать на флуктуации ВГД [16, 17]. Данная гипотеза подтверждена несколькими исследованиями, которые показали, что глаза с ПОУГ демонстрировали более низкий КГ по сравнению со здоровыми глазами [18–21] и глазами с офтальмогипертензией [18, 19].

Интересно, что в проведенном нами исследовании не наблюдалось достоверной разницы между

показателями бесконтактной тонометрии в подгруппах с начальной и развитой стадиями глаукомы, при наличии таковой при тонометрии по Маклакову, признанной в нашей стране золотым стандартом тонометрии. Показано, что при бесконтактной тонометрии, являющейся больше скрининговым методом, наблюдается большая погрешность в измерении и зависимость показателей от толщины роговицы. В то же время опираться только на значения ЦТР недостаточно, необходимо при комплексной диагностике ПОУГ учитывать данные тонометрических и морфометрических показателей.

В соответствии с многими другими исследованиями [18–19, 22–24] предполагается, что вязкоупругие свойства роговицы, в том числе и КГ, находятся в зависимости от ее толщины. При более тонких роговицах (< 542 мкм) среднее значение КГ составило $7,0$ мм рт. ст. для группы ПОУГ и $8,3$ мм рт. ст. для группы лиц с офтальмогипертензией, тогда как среднее значение КГ в группе с нормальными значениями толщины роговицы (542 – 572 мкм) увеличилось до $7,9$ мм рт. ст. при ПОУГ и до $9,2$ мм рт. ст. — при офтальмогипертензии. Для глаз с более толстыми роговицами (> 572 мкм) средние значения КГ повышались до $8,3$ мм рт. ст. и $9,6$ мм рт. ст. — для ПОУГ и офтальмогипертензии соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что только значение КГ без учета толщины роговицы может ошибочно предполагать или, наоборот, скрывать риск возникновения глаукомы.

В проведенном нами исследовании ЦТР имела тенденцию к снижению в общей группе пациентов с глаукомой. При рассмотрении ее значений по стадиям ПОУГ данный показатель в глаукоматозных глазах в подгруппе с развитой стадией заболевания достоверно отличался от контрольной группы. По данным Н.И. Курышевой и соавт. [25], КГ у здоровых составил в среднем $11,20 \pm 1,70$ мм рт. ст., у больных с глаукомой — $10,10 \pm 1,60$ мм рт. ст. при значениях ЦТР в среднем $549,30 \pm 30,80$ и $548,10 \pm 31,30$ мкм соответственно. J. Shin и соавт. [26] определили значения КГ, равными $10,59 \pm 1,71$ мм рт. ст. у здоровых лиц и $9,90 \pm 1,66$ мм рт. ст. у пациентов с ПОУГ, ЦТР в среднем $558,77 \pm 31,19$ и $548,30 \pm 34,82$ мкм соответственно. В исследовании K. Pillupat и соавт. [27] КГ здоровых глаз составлял в среднем $10,49 \pm 1,67$ мм рт. ст., при ПОУГ — $8,54 \pm 1,86$ мм рт. ст., ЦТР — $556,20 \pm 37,00$ и $530,60 \pm 38,40$ мкм соответственно. Значительное снижение КГ в группе глаукомы по сравнению с контролем ($MD = -1,54$ мм рт. ст., 95% ДИ $[-1,68, -1,41]$, $p < 0,0001$) отмечено в результате обобщенного анализа R. Gaspar и соавт. [28]. В этом же исследовании ЦТР была значительно ниже в группе глаукомы, чем в контрольной группе ($MD = -8,49$ мкм, 95% ДИ $[-11,36, -5,62]$, $p < 0,001$).

Отмечено отсутствие достоверной разницы ЦТР между общей исследуемой группой с ПОУГ и контрольной группой. При сравнении показателей

отдельно I и II стадий заболевания установлены достоверные различия в показателях ЦТР в глазах со II стадией при наличии разницы в тонометрических показателях. В то же время получены достоверные различия основных тонометрических показателей ORA — ВГДрк, КГ и ФРР ($p < 0,05$) между этими подгруппами. Полученные данные могут свидетельствовать о значимых изменениях вязкоэластических свойств роговично-склеральной оболочки в глазах со II стадией ПОУГ. На основании полученных данных можно заключить, что измерение уровня ВГД с помощью ORA является более точным и патогенетически оправданным как на здоровых глазах, так и на глазах с различными стадиями заболевания, в отличие от других представленных методов тонометрии.

Наши результаты согласуются с данными других авторов. Так, в исследовании В. Costin и соавт. [29] не выявлено различий в показателях ЦТР между больными с I и II стадиями ПОУГ и лицами группы контроля. Наряду с этим, отмечены достоверные различия в показателях тонометрии с использованием ORA, а также других методов (тонометрии по Гольдману, динамической контурной тонометрии Паскаля), а также в показателе КГ между группами пациентов с ПОУГ и здоровыми лицами.

Результаты проведенных наблюдений подтверждают важность изучения морфометрических и биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза на различных стадиях глаукоматозного процесса, учитывая тот факт, что индивидуальные структурные изменения этих тканей могут лежать в основе предрасположенности у отдельных пациентов к возникновению и прогрессированию болезни. Таким образом, значения ЦТР и показатели механических свойств корнеосклеральной оболочки, получаемые с помощью ORA-тонометрии, имеют при глаукоме несомненную диагностическую значимость.

ВЫВОДЫ

1. Метод динамической двунаправленной аппланационной тонометрии, в отличие от других методов тонометрии, дает информацию о механических свойствах корнеосклеральной оболочки глаза. При сравнении основных тонометрических показателей ORA: ВГДрк, КГ и ФРР — на начальной и развитой стадиях ПОУГ получены достоверные различия с показателями глаз без глаукомы, что отражает разницу вязкоэластических свойств фиброзной оболочки глаза у пациентов с ПОУГ и лиц без глаукомы.

2. Отмечено отсутствие достоверной разницы значений ЦТР между контрольной группой и основной исследуемой группой с ПОУГ. Установлены различия в показателях толщины роговицы при наличии разницы в тонометрических показателях у больных с I и II стадиями заболевания.

3. Установлена разница параметров КГ и ФРР, отражающих вязкоэластические свойства фиброзной

оболочки глаза, между группами пациентов с ПОУГ и лиц без глаукомы. Определена достоверная положительная связь умеренной силы между КГ и ЦТР ($\rho = 0,368$, $p < 0,001$) как в группе пациентов с ПОУГ, так и в контрольной группе ($\rho = 0,375$, $p = 0,002$).

4. Применение динамической двунаправленной аппланационной тонометрии, позволяющей учитывать вязкоэластические свойства корнеосклеральной оболочки глаза, имеет несомненную диагностическую значимость при обследовании пациентов с различными стадиями ПОУГ.

Литература/References

1. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. Москва: МИА; 2008. Volkov V.V. Open angle glaucoma. Moscow: MIA; 2008 (in Russian).
2. Еричев В.П. Патогенез, диагностика и лечение первичной открытоугольной глаукомы. Российский медицинский журнал. 1998; 4: 35–8. Eriчев V.P. The pathogenesis, diagnosis, and treatment of primary open-angle glaucoma. Rossijskij medicinskij zhurnal. 1998; 4: 35–8 (in Russian).
3. Нестеров А.П. Патогенез и проблемы патогенетического лечения глаукомы. Клиническая офтальмология. 2003; 4 (2): 47–9. Nesterov A.P. Pathogenesis and problems of the pathogenetic treatment of glaucoma. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2003; 4 (2): 47–9 (in Russian).
4. Краснов М.М. О целевом внутриглазном давлении. Клиническая офтальмология. 2003; 4 (2): 49–51. Krasnov M.M. About target intraocular pressure. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2003; 4 (2): 49–51 (in Russian).
5. Iester M., Mete M., Figus M., Frezzotti P. Incorporating corneal pachymetry into the management of glaucoma. J. Cataract Refract. Surg. 2009; 35 (9): 1623–8. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.05.015
6. Brandt J. Central corneal thickness, tonometry, and glaucoma risk – a guide for the perplexed. Can. J. Ophthalmol. 2007; 42 (4): 562–6. doi:10.3129/can.jophthalmol.i07-095
7. Brandt J.D., Gordon M.O., Beiser J.A., et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Changes in central corneal thickness over time. The ocular hypertension treatment study. Ophthalmology. 2008; 115 (9): 1550–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.02.001
8. Deol M., Taylor D.A., Radcliffe N.M. Corneal hysteresis and its relevance to glaucoma. Cur. Opin. Ophthalmol. 2015; 26 (2): 96–102. doi:10.1097/ICU.0000000000000130
9. Sullivan-Mee M., Billingsley S.C., Patel A.D., et al. Ocular Response Analyzer in subjects with and without glaucoma. Optom. Vis. Sci. 2008; 85 (6): 463–70. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181784673
10. Johnson C.S., Mian S.I., Moroi S., et al. Role of corneal elasticity in damping of intraocular pressure. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007; 48 (6): 2540–4. doi: 10.1167/iovs.06-0719
11. Егоров Е.А., Васина М.В. Значение исследования биомеханических свойств роговой оболочки в оценке офтальмотонуса. РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2008; 1: 1–3. Egorov E.A., Vasina M.V. The importance of studying the biomechanical properties of the cornea in the assessment of the ophthalmotonus. RMZh "Klinicheskaja Oftal'mologija". 2008; 1: 1–3 (in Russian).
12. Арутюнян Л.Л. Взаимоотношения структурно-функциональных параметров и уровня поперечной связанности коллагена склеры глаукомных глаз. Национальный журнал глаукома. 2015; 14 (4): 5–12. Arutyunyan L.L. The relationship between the structural and functional parameters and the level of sclera collagen crosslinking of the glaucoma eyes. Nacional'nyj zhurnal glaucoma. 2015; 14 (4): 5–12 (in Russian).
13. Журавлева А.Н., Андреева Л.Д., Нероев В.В. Коллагеновая теория старения и генетический код в патогенезе глаукомы. Клиническая геронтология. 2009; 15 (8–9): 78. Zhuravleva A.N., Andreeva L.D., Neroyev V.V. Collagen theory of aging and genetic code in the pathogenesis of glaucoma. Klinicheskaja gerontologija. 2009; 15 (8–9): 78 (in Russian).
14. Арутюнян Л.Л. Роль биомеханических свойств глаза в определении целевого давления. Глаукома. 2007; 6 (3): 60–7. Arutyunyan L.L. Role of the eye biomechanical properties in determination of target pressure. Glaukoma. 2007; 6 (3): 60–7 (in Russian).
15. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Катаргина Л.А., Киселева О.А., Филиппова О.М. Взаимосвязь корнеального гистерезиса и структурно-функциональных параметров зрительного нерва при разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2009; 2 (3): 17–23. Iomdina E.N., Arutyunyan L.L., Katargina L.A., Kiseleva O.A., Filip-pova O.M. Interrelation between corneal hysteresis and structural functional parameters of the optic nerve in different stages of primary open angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2009; 2 (3): 17–23 (in Russian).
16. Burgoyne C.F., Downs J.C., Bellezza A.J., Suh J.K., Hart R.T. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. Prog Retin Eye Res. 2005; 24 (1): 39–73. doi:10.1016/j.preteyeres.2004.06.001
17. Sigal I.A., Flanagan J.G., Ethier C.R. Factors influencing optic nerve head biomechanics. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005; 46(11): 4189–99. doi:10.1167/iovs.05-0541
18. Sullivan-Mee M., Billingsley S.C., Patel A.D., et al. Ocular Response Analyzer in subjects with and without glaucoma. Optom. Vis. Sci. 2008; 85 (6): 463–70.
19. Detry-Morel M., Jamart J., Pourjavan S. Evaluation of corneal biomechanical properties with the Reichert Ocular Response Analyzer. Eur. J. Ophthalmol. 2011; 21 (2): 138–48. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20853262
20. Abitbol O., Bouden J., Doan S., Hoang-Xuan T., Gatinel D. Corneal hysteresis measured with the Ocular Response Analyzer in normal and glaucomatous eyes. Acta Ophthalmol. 2010; 88 (1): 116–9. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01554.x
21. Mangouritas G., Morphis G., Mourtzoukos S., Feretis E. Association between corneal hysteresis and central corneal thickness in glaucomatous and non-glaucomatous eyes. Acta Ophthalmol. 2009; 87 (8): 901–5. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01370.x
22. Kamiya K., Hagishima M., Fujimura F., Shimizu K. Factors affecting corneal hysteresis in normal eyes. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008; 246: 1491–4. doi: 10.1007/s00417-008-0864-x
23. Touboul D., Roberts C., Keraitret J., et al. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. J. Cataract Refract. Surg. 2008; 34 (4): 616–22. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.11.051
24. Broman A.T., Congdon N.G., Bandeen-Roche K., Quigley H.A. Influence of corneal structure, corneal responsiveness, and other ocular parameters on tonometric measurement of intraocular pressure. J. Glaucoma. 2007; 16 (7): 581–8. doi:10.1097/IJG.0b013e3180640f40
25. Kurysheva N.I., Parshunina O.A., Shatalova E.O., et al. Value of structural and hemodynamic parameters for the early detection of primary open-angle glaucoma. Cur. Eye Res. 2016; 3683: 1–7. doi: 10.1080/02713683.2016.1184281
26. Shin J., Lee J.W., Kim E.A., Caprioli J. The effect of corneal biomechanical properties on rebound tonometer in patients with normal-tension glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2015; 159 (1): 144–54. doi: 10.1016/j.ajo.2014.10.007
27. Pillunat K.R., Hermann C., Spoerl E., Pillunat L.E. Analyzing biomechanical parameters of the cornea with glaucoma severity in open-angle glaucoma. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2016; 254 (7): 1345–51. doi: 10.1007/s00417-016-3365-3
28. Gaspar R., Pinto L.A., Sousa D.C. Corneal properties and glaucoma: a review of the literature and meta-analysis. Arq. Bras. Oftalmol. 2017; 80 (3): 202–6. doi: 10.5935/0004-2749.20170050
29. Costin B.R., Fleming G.P., Weber P.A., Mahmoud A.M., Roberts C.J. Corneal biomechanical properties affect Goldmann applanation tonometry in primary open-angle glaucoma. J. Glaucoma. 2014; 23 (2): 69–74. doi: 10.1097/IJG.0b013e318269804b

Поступила: 09.11.2018

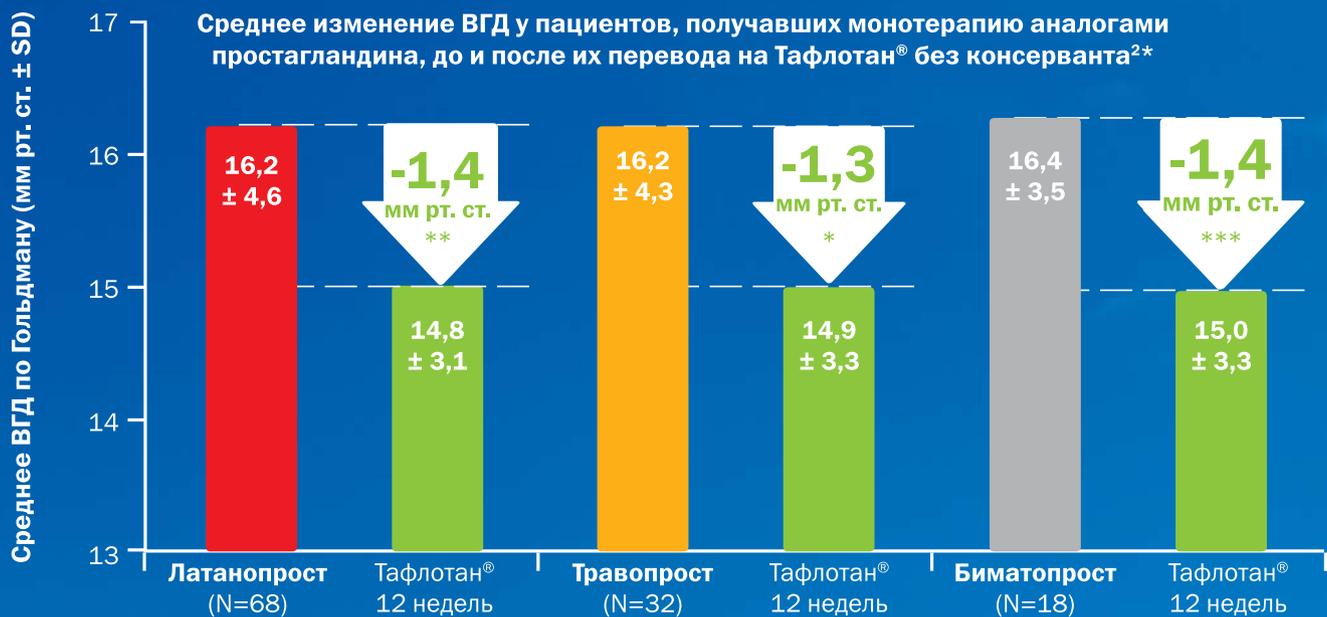
Принята к печати: 04.04.2019

Для контактов: Айгуль Шамилевна Загидуллина
E-mail: aigul.zagidullina@gmail.com



КАЖДЫЙ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ 1 ММ РТ. СТ. УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛАУКОМЫ НА 19%¹

ПЕРЕВОД ПАЦИЕНТОВ С АПГ НА ТАФЛОТАН® ДОПОЛНИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ ВГД (к 12 неделе)²



*P < 0,05, **P < 0,001, ***P = 0,252

Неинтервенционное проспективное многоцентровое обсервационное открытое исследование – 118 пациентов

ВГД – внутриглазное давление, SD, standard deviation – стандартное отклонение, АПГ – аналоги простагландинов

*График адаптирован из Hommer A and Kimnich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. Clinical Ophthalmology. 2011;5:623-631

Краткая инструкция по применению

Регистрационный номер: ЛП-002287. **Торговое название:** Тафлотан®. **Международное непатентованное название:** Тафлупрост. **Лекарственная форма:** Капли глазные. **Фармакотерапевтическая группа:** Противоглаукомные препараты и миотики, аналоги простагландина. **Механизм действия.** Тафлупрост – фторированный аналог простагландина F_{2α}. Кислота тафлупроста, являясь его биологически активным метаболитом, обладает высокой активностью и селективностью в отношении FP-простагноидного рецептора человека. Средство кислоты тафлупроста к FP-рецептору в 12 раз выше, чем средство латанопроста. Фармакодинамические исследования на обезьянах показали, что тафлупрост снижает внутриглазное давление, усиливая увеосклеральный отток водянистой влаги. **Показания к применению:** Для снижения повышенного внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. В качестве монотерапии у пациентов: которым показаны глазные капли, не содержащие консерванта; с недостаточной реакцией на препараты первой линии терапии; не переносящих препараты первой линии или имеющих противопоказания к этим препаратам. В качестве дополнительной терапии к бета-блокаторам. Тафлупрост предназначен для пациентов старше 18 лет. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к компонентам препарата. **Беременность, лактация и фертильность:** Женщины с детородным потенциалом/контрацепция. Женщинам с детородным потенциалом не следует применять Тафлотан®, если они не используют адекватные средства контрацепции. **Беременность, лактация** – Нет достаточных данных о применении тафлупроста у беременных женщин. Тафлупрост может оказывать неблагоприятное фармакологическое воздействие на течение беременности и/или на плод/новорожденного ребенка. Исследования на животных продемонстрировали токсическое воздействие на репродуктивную систему. В связи с этим Тафлотан® не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда нет других вариантов лечения. **Кормление грудью.** Неизвестно, проникает ли тафлупрост или его метаболиты в грудное молоко человека. В исследовании на крысах была установлена экскреция тафлупроста в грудное молоко после местного применения. Поэтому Тафлотан® не следует применять в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза – одна капля лекарственного препарата Тафлотан® в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) один раз в день, вечером. Дозу следует инстиллировать строго один раз в день, так как более частое применение может уменьшить эффект снижения внутриглазного давления. **Побочное действие.** В клинических исследованиях свыше 1400 пациентов были пролечены тафлупростом с консервантом – или в качестве монотерапии, или в качестве дополнительного препарата к лечению тимололом, 0,5%. Наиболее часто выявляемым побочным эффектом, связанным с лечением, была конъюнктивальная инъекция. Она отмечалась примерно у 13% пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях тафлупроста в Европе и США. В большинстве случаев конъюнктивальная инъекция была умеренной, и привела к прекращению лечения в среднем у 0,4% пациентов. В 3-месячном исследовании III фазы, в США при сравнении, состава тафлупроста 0,0015% без консерванта, с тимололом, также без консерванта, конъюнктивальная инъекция отмечалась у 4,1% (13/320) пациентов, получавших тафлупрост. **Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом!** Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: Московское представительство компании «АО Сантэн», Нижний Сусальный переулок, д. 5, стр. 19, офис 402, г. Москва, Россия 105064, тел. представительства: + 7 (495) 980-80-79; тел. горячей линии: + 7 (499) 677-60-85 (для сообщений о побочных эффектах и запроса медицинской информации профессионалами здравоохранения) адрес электронной почты: medinfo@santen.ru

Ссылки:

1. Balwantray C, Chauhan, Frederick S, Mikelberg, et al. Canadian Glaucoma Study Arch Ophthalmol. 2008;126(8):1030–1036.
2. Hommer A and Kimnich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. Clinical Ophthalmology. 2011;5:623–631.

000 «САНТЭН»: Россия, 105064, Москва, Нижний Сусальный пер., д. 5, стр. 19, офис 402, +7 (495) 980 8079. www.santen.com

Santen
A Clear Vision For Life

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-19-25>

Бесшовная иридокапсулярная фиксация ИОЛ при подвывихе хрусталика (предварительное сообщение)

И.Э. Иошин — д-р мед. наук, профессор, заведующий офтальмологическим отделением¹

А.И. Толчинская — д-р мед. наук, врач-офтальмолог¹

С.А. Дубровская — врач-офтальмолог²

¹ ФГБУ «Клиническая больница» Управделами Президента РФ, 107143, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 45

² ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управделами Президента РФ, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

Цель — представить предварительные результаты иридокапсулярной фиксации внекапсулярной ИОЛ RSP-3 у пациентов с подвывихом хрусталика в течение первого года после хирургии. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 4 пациента с катарактой на фоне исходной слабости волокон цинновой связки. Хирургическая технология: за сутки до операции проводилась ИАГ-лазерная иридэктомия. Фактоэмульсификация (ФЭ) выполнялась с учетом слабости волокон цинновой связки: передний круговой непрерывный капсулорексис диаметром около 5 мм, фиксация капсульного мешка за край капсулорексиса четырьмя ирис-капсуло-ретракторами (ИКР), ФЭ ядра и аспирация хрусталиковых масс. Имплантация внутрикапсульного кольца, затем в инъекторе через основной разрез — ИОЛ RSP-3 проводилась таким образом, что задний опорный элемент располагался в капсульном мешке, а передний — перед зрачком. После удаления ИКР проводился контроль иридэктомии. **Результаты.** Ранний послеоперационный период проходил спокойно. Из особенностей: через 10 дней отмечалось развитие у одного пациента относительного зрачкового блока с измельчением передней камеры и повышением внутриглазного давления до 28 мм рт. ст. Причиной явилось исходное расположение иридэктомии в зоне проекции заднего опорного элемента. Проведение дополнительной иридэктомии купировало ситуацию. Острота зрения от 0,3 до 1,0 обусловлена исходным состоянием зрительного нерва и сетчатки. Положение ИОЛ в течение года было стабильным, капсульный мешок оставался расправленным. **Заключение.** Возможность использования капсульного мешка хрусталика при слабости волокон цинновой связки должна рассматриваться как преимущество представленной технологии. Дополнительный передний опорный элемент служит профилактикой дислокации ИОЛ и капсульного мешка в целом. Полученные положительные результаты комбинированной иридокапсулярной фиксации ИОЛ дают основание для более широкой клинической апробации метода в случаях слабости волокон цинновой связки хрусталика.

Ключевые слова: слабость волокон цинновой связки, фактоэмульсификация, комбинированная иридокапсулярная фиксация ИОЛ

Для цитирования: Иошин И.Э., Толчинская А.И., Дубровская С.А. Бесшовная иридокапсулярная фиксация ИОЛ при подвывихе хрусталика (предварительное сообщение). Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 19-25. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-19-25

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Seamless iridocapsular fixation of IOL in patients with lens subluxation (preliminary report)

I.E. Ioshin — Dr. Med. Sci., Professor, head, ophthalmological department¹

A.I. Tolchinskaya — Dr. Med. Sci., ophthalmologist¹

S.A. Dubrovskaya — ophthalmologist²

¹ Clinical Hospital, Office of the President of Russia, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107143, Russia

² Central Clinical Hospital with Polyclinic, Office of the President of Russia, 15, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia
atolchinskaya@mail.ru

Purpose. To present the preliminary results of iridocapsular fixation of RSP-3 extracapsular IOL in patients with lens subluxation observed within the first year after surgery. **Material and methods.** 4 patients with cataracts and initial weakness of Zinn ligament fibers were followed up. YAG laser iridectomy was performed one day before phacoemulsification surgery, which took account of Zinn ligament fiber weakness: it consisted in anterior continuous circular capsulorhexis with a diameter of about 5 mm, fixation of the capsular bag over the edge of capsulorhexis with four iris-capsular retractors (ICRs), phacoemulsification of the nucleus and aspiration of lens masses. The intracapsular ring and the RSP-3 IOL (the latter in the injector through the main incision) was implanted in such a way as to locate the rear support element in the capsular bag, and the front support element, in front of the pupil. After removing the ICRs, iridectomy was monitored. **Results.** The early postoperative period was uncomplicated. After 10 days, one patient was found to develop a relative pupillary block with the anterior chamber becoming shallower and IOP increased to reach 28 mm Hg. The reason was that iridectomy initially located in the projection area of the rear support element. An additional iridectomy arrested the situation. Visual acuity varied from 0.3 to 1.0 due to the initial state of the optic nerve and retina. The position of the IOL remained stable throughout the year, the capsular bag was unfolded. **Conclusion.** The possibility to use the capsular bag of the lens under the conditions that Zinn ligament fibers are weak should be considered as an advantage of the technology presented. An additional front support element serves to prevent dislocation of the IOL and the capsular bag as a whole. The obtained positive results of combined iridocapsular fixation of the IOL justify a more extensive clinical testing of the method in cases of weak Zinn ligament fibers.

Keywords: weakness of the Zinn ligament fibers, phacoemulsification, combined iridocapsular fixation of IOL

For citation: Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Dubrovskaya S.A. Seamless iridocapsular fixation of IOL in patients with lens subluxation (preliminary report). Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 19-25 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-19-25

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Выбор метода фиксации ИОЛ при факоэмульсификации (ФЭ) хрусталика со слабостью волокон цинновой связки считается актуальной задачей, поиск решения которой продолжается и в настоящее время [1–3]. Хирургическая тактика «сохраняем капсульный мешок» для физиологичной внутрикапсульной фиксации ИОЛ при недостаточной капсульной поддержке обеспечивается высоким уровнем ФЭ, а также рядом устройств: внутрикапсульными кольцами (ВК) и ирис-капсуло-ретракторами (ИКР) различного дизайна [4–8]. Однако с учетом всего технологического обеспечения внутрикапсульной хирургии хрусталика во время ФЭ на этапах разрушения ядра, удаления хрусталиковых масс и имплантации ИОЛ с минимальным числом осложнений во время операции обеспечить в итоге долговременную

стабильную фиксацию комплекса «ИОЛ + капсульный мешок + внутрикапсульное кольцо» удается не всегда [9–12].

Неуверенность во внутрикапсульном способе фиксации ИОЛ после ФЭ при подвывихе хрусталика привела к разработке другой хирургической тактики: «удаляем капсульный мешок» на фоне слабости волокон цинновой связки с выбором внекапсульного (шовного) типа фиксации ИОЛ. Предлагаются варианты склеральной и зрачковой фиксации после внутрикапсульной ФЭ и капсулэктомии [3, 13–15]. Однако на фоне хороших результатов в первые годы после трудоемкой хирургии в литературе накопилось множество публикаций об осложнениях внекапсульной фиксации, в первую очередь дислокации ИОЛ за счет дефектов фиксирующей нити [16].

Альтернативой двум основным представленным методам фиксации ИОЛ при подвывихе хрусталика может быть комбинированный способ, когда изначально разработанная как внекапсульная ИОЛ RSP-3 фиксируется одним опорным элементом в капсульном мешке, а другим — в области зрачка без дополнительной шовной фиксации. Более чем 20-летний положительный опыт имплантации данной модели дает основание для расширения показаний к ее применению [17, 18].

ЦЕЛЬ работы — представить предварительные результаты иридокапсулярной фиксации ИОЛ — внекапсульной RSP-3 у пациентов с подвывихом хрусталика в течение первого года после хирургии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 4 пациента с катарактой на фоне исходной слабости волокон цинновой связки возрастного (дистрофического) генеза. У всех пациентов отмечен выраженный псевдоэкзофолиативный синдром (ПЭС), у двух пациентов — открытоугольная глаукома, компенсированная на гипотензивном режиме. Диагноз «подвывих хрусталика (I–II степени)» поставлен на основании иридо- и факодонеза, а также изменения глубины передней камеры глаза.

Хирургическая технология. ИОЛ RSP-3 состоит из центрального оптического цилиндра и гаптических элементов (рис. 1). Оптический цилиндр диаметром 3,2 мм имеет сферические переднюю и заднюю поверхности (основания). Передняя и задняя гаптические части являются продолжением торцевых выступов на основаниях оптического цилиндра. Форма переднего гаптического элемента — диск диаметром 6 мм, заднего — усеченный диск диаметром 10 мм и шириной усеченной части 6 мм. Толщина заднего опорного элемента — 0,12 мм. Масса ИОЛ во влаге передней камеры — 3,0 мг, в воздухе — 25 мг.

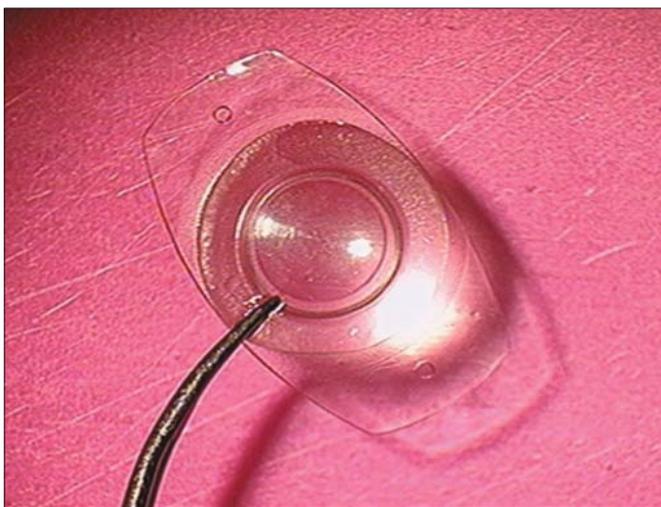


Рис. 1. ИОЛ RSP-3
Fig. 1. IOL RSP-3

ФЭ выполняется стандартно с учетом слабости волокон цинновой связки, а именно: передний круговой непрерывный капсулорексис диаметром около 5 мм имеет принципиальное значение для следующих этапов операции (рис. 2, А, Б). Далее через дополнительные парацентезы выполняется временная фиксация капсульного мешка за край капсулорексиса в 4 точках стандартными ирис-капсуло-ретракторами (в данном случае как опция ирис-ретракторы, ИКР) (рис. 2, В, Г). Далее выполняется ФЭ ядра с расколом его на фрагменты и аспирация хрусталиковых масс (рис. 2, Д, Е). ВК имплантируется до этапа аспирации либо имплантации ИОЛ после оценки стабильности капсульного свода при пробной аспирации (рис. 2, Ж, З). Затем ИОЛ помещается в картридж, далее — в инжектор (рис. 2, И, К) и через основной разрез, предварительно расширенный до 2,6 мм, имплантируется в капсульный мешок таким образом, что задний опорный элемент располагается в капсульном мешке, а передний опорный элемент — перед зрачком (рис. 2, Л, М). После удаления ИКР проверяется необходимое положение ИОЛ. Проводится контроль иридэктомии, выполненной накануне ИАГ-лазером, удаляется вискоэластик и оводняются парацентезы (рис. 2, Н, О).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ранний послеоперационный период проходил спокойно. В одном случае был зафиксирован феномен Тиндаля, у одного больного — локальный отек роговицы. Из особенностей: развитие у одного пациента относительного зрачкового блока с измельчением передней камеры через 10 дней после операции с повышением внутриглазного давления (ВГД) до 28 мм рт. ст. Причиной стало исходное расположение предварительной иридэктомии на 11 ч, в зоне проекции заднего опорного элемента. Проведение дополнительной иридэктомии на 14 ч вне зоны проекции опорного элемента купировало ситуацию, что подчеркивает важность исходного позиционирования иридэктомии. Острота зрения от 0,3 до 1,0 обусловлена исходным состоянием зрительного нерва и сетчатки. Положение ИОЛ в течение года остается стабильным (рис. 3, А, Б), состояние капсульного мешка — расправленным (рис. 4, А, Б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Успехи ФЭ с минимальной операционной травмой и редкими осложнениями позволили в свое время расширить показания к внутрикапсулярной фиксации ИОЛ при подвывихе хрусталика [1, 4, 19]. Однако конструкции современных внутрикапсулярных ИОЛ обеспечивают их стабильность только внутри капсульного пространства, а при неадекватном состоянии волокон цинновой связки данная стабильность недостаточна для высоких функциональных результатов. Нарушение положения капсульного

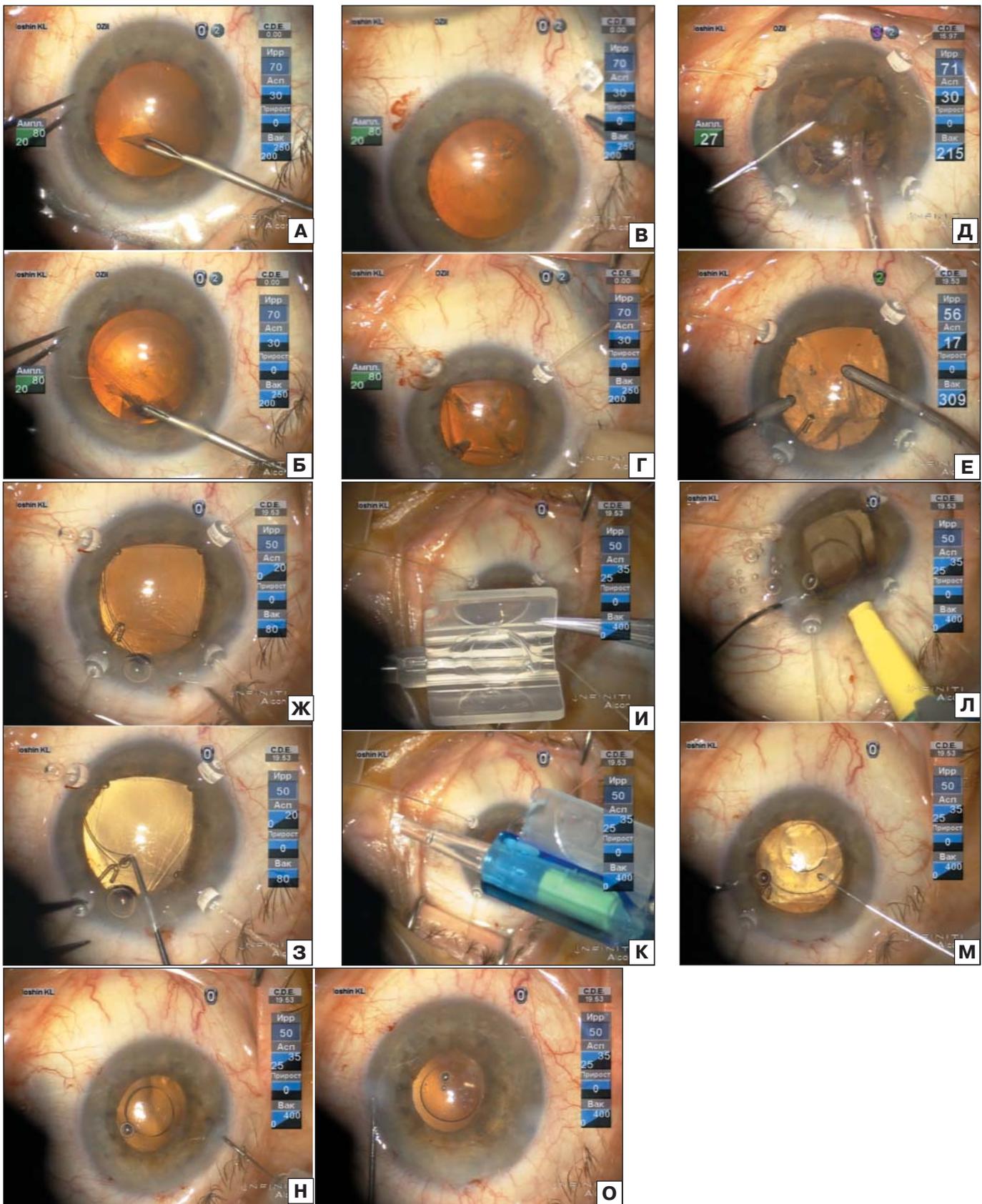


Рис. 2. Этапы проведения операции. А, Б — передний капсулорексис. В, Г — фиксация капсульного мешка за капсулорексис ИКР. Д, Е — эмульсификация ядра и аспирация хрусталиковых масс. Ж, З — имплантация внутрикапсульного кольца. И, К — заправление ИОЛ в картридж и инжектор. Л, М — имплантация ИОЛ, удаление ретракторов, заправление верхнего опорного элемента в капсульный мешок. Н, О — контроль заранее выполненной иридэктомии, оводнение парацентезов, завершение операции

Fig. 2. Stages of the operation. А, Б — anterior capsulorhexis. В, Г — capsular bag fixation for capsulorhexis of ICR. Д, Е — emulsification of the nucleus and aspiration of lens masses. Ж, З — implantation of the intracapsular ring. И, К — filling the IOL into the cartridge and injector. Л, М — IOL implantation, removal of retractors, filling the upper support element in the capsular bag. Н, О — control of pre-performed iridectomy, hydration of paracentesis, completion of the operation

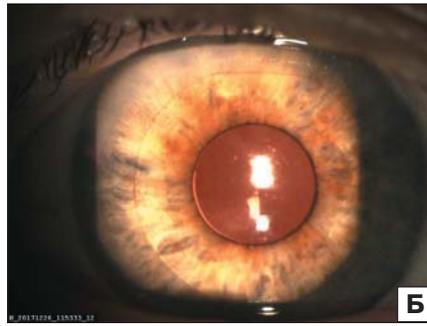
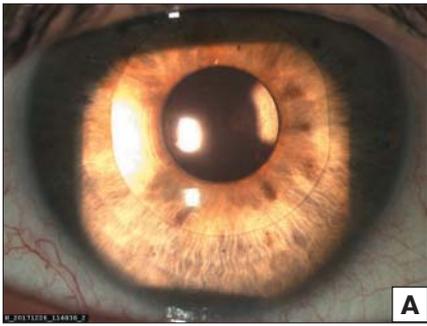


Рис. 3. Биомикроскопия. Стабильное центральное положение ИОЛ (А, Б)
Fig. 3. Biomicroscopy. Stable IOL center position (A, B)

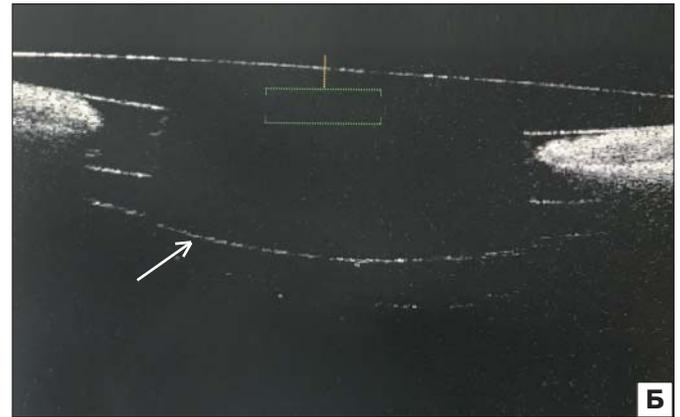
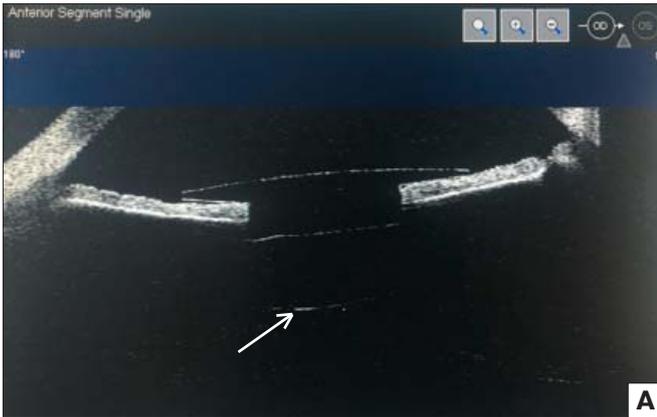


Рис. 4. Оптическая когерентная томография. Положение ИОЛ в области зрачка (А, Б). Задняя капсула расправлена (А, Б) (показано стрелками)

Fig. 4. Optical coherent tomography of the anterior segment. The position of the IOL in the pupil (A). The back capsule is straightened (B) (shown by arrows)

мешка на фоне прогрессирующего снижения прочности волокон цинновой связки еще до операции в факичном, а затем в артифакичном глазу приводит к смещению всего комплекса «капсульный мешок — ИОЛ» со снижением зрения и другими осложнениями. Более того, клинические наблюдения «ранней» дислокации капсульного мешка вместе с внутрикапсульной ИОЛ (в течение 1 года после ФЭ) дают основание полагать, что это определяется дополнительным патологическим механизмом. Край переднего капсулорексиса, особенно в случаях сопутствующего ПЭС, часто фиброзируется, приводя к сокращению передней капсулы и свода капсульного мешка в целом и в дальнейшем к дополнительному натяжению и обрыву оставшихся волокон цинновой связки [9–12].

Технологически ориентированные на внутрикапсульную симметрию самые современные внутрикапсульные ИОЛ не могут обеспечить в этих случаях стабильного положения оптики относительно зрительной оси. Дополнительные хирургические устройства (ВК и ИКР), обычно применяемые для стабилизации капсульного мешка при ФЭ хрусталика с подвывихом, предназначены для обеспечения внутрикапсульной фиксации ИОЛ только на время оперативного вмешательства. Механизм их стабилизационного эффекта отличается: ВК обеспечивает расправление капсульного мешка и, соответственно, профилактику отрыва и/или разрыва капсульного

свода с выпадением стекловидного тела во время аспирации. Кроме этого, ВК дополнительно к опорным элементам ИОЛ обеспечивает круговую симметрию капсульного мешка. В собственной практике ВК используется только после ФЭ ядра на этапах перед аспирацией хрусталиковых масс или перед имплантацией ИОЛ в зависимости от подвижности сводов капсульного мешка при пробной аспирации. Имплантация ВК перед разрушением ядра создает натяжение задней капсулы, что потенциально увеличивает риск ее повреждения при активных манипуляциях, особенно в технологии «факочоп».

Основным же приемом для удержания капсульного мешка во время хирургических манипуляций служит его временная фиксация ретракторами за края капсулорексиса (обычно в 4 точках). По завершении операции ИКР удаляются, и капсульный мешок удерживается в центральном положении только оставшимися волокнами цинновой связки.

На этом фоне и с учетом того, что в обеспечении послеоперационной стабильности артифакичного капсульного мешка возможности ВК ограничены, внекапсульная фиксация ИОЛ (радужка, склеральная борозда) становится достаточно популярным методом фиксации после ФЭ подвывихнутого хрусталика [2, 20]. Использование шовной фиксации дает шанс на более длительную стабильность ИОЛ, однако операция проходит намного дольше, технически сложнее и сопровождается

целым рядом дополнительных ранних послеоперационных осложнений (геморрагии, воспаление и др.). Кроме этого, шовный способ фиксации ИОЛ, несмотря на многочисленные поиски наиболее удачных модификаций, потенциально обременен риском деструкции, прорезания и деформации нити [13, 15, 16].

В данной работе представлен первый опыт применения внекапсульной ИОЛ RSP-3 в качестве комбинированного типа фиксации после ФЭ с сохранением капсульного мешка. Положительный опыт применения данной модели при полном отсутствии капсульного мешка доказал универсальность конструкции без дополнительных специфических осложнений [17, 18]. Представляется, что еще одна попытка использования капсульного мешка в качестве опоры для ИОЛ оправдана меньшим числом осложнений со стороны сетчатки при сохранении внутриглазного естественного барьера. Это наиболее актуально для профилактики послеоперационного макулярного отека [7, 16, 19].

Практически технология ФЭ для последующей имплантации RSP-3 повторяет собственные рекомендации для хирургии при подвывихе хрусталика: первый этап — до разрушения ядра — фиксация капсулорексиса ИКР; второй этап — перед аспирацией или имплантацией ИОЛ — введение ВК [1, 4, 6]. Имплантация ВК рекомендована как обязательная часть технологии, так как форма опорного элемента RSP-3 не позволяет обеспечить полное расправление капсульного мешка.

Необходимо отметить, что комбинированный способ фиксации ИОЛ с использованием капсулы хрусталика впервые был предложен в 80-х годах как альтернатива полностью внекапсульному типу фиксации для повышения стабильности линзы за счет дополнительного использования капсульного мешка. Оптика ИОЛ «Сатурн» [21] размещалась в задней камере, опорный элемент в виде петли — в капсульном мешке, другой дугообразный опорный

элемент в передней камере фиксировался к радужке швами (рис. 5, А). В других случаях комбинированный тип фиксации ИОЛ использовался при посттравматической патологии с частично сохраненной капсулой хрусталика как вариант индивидуального подхода при оптической реконструкции глаза. В качестве примера: оптика ИОЛ с комбинированным типом фиксации располагалась в передней камере, а опорные элементы фиксировались в капсульном мешке и к радужке (рис. 5, Б) [22]. Комбинированный иридокапсулярный способ фиксации можно также рассматривать как промежуточный (достаточно короткий) этап перехода от полностью внекапсульного к полностью внутрикапсульному типу фиксации. Такой переходной моделью была модификация ИОЛ «Спутник», дужки которой располагались в капсульном мешке, а оптика в передней камере в области зрачка (рис. 5, В) [23].

Таким образом, некоторые «внекапсульные» модели ИОЛ становились частично внутрикапсульными, однако полностью внутрикапсульная фиксация требовала расчета нового дизайна опорных элементов с учетом круговой симметрии капсульного мешка. Похожий принцип использован и в описываемой технологии, а для обеспечения круговой симметрии капсульного мешка в дополнение к конструкции внекапсульной RSP-3 использован внутрикапсульный имплантат — ВК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность использовать капсульный мешок хрусталика, тем более в нестандартной ситуации слабости волокон цинновой связки, должна рассматриваться как преимущество представленной технологии. Дополнительный передний опорный элемент в конструкции линзы предопределяет страховку от дислокации не только ИОЛ, но и капсульного мешка в целом. Несложные интраоперационные манипуляции при имплантации RSP-3 сравнимы со стандартной внутрикапсульной фиксацией ИОЛ

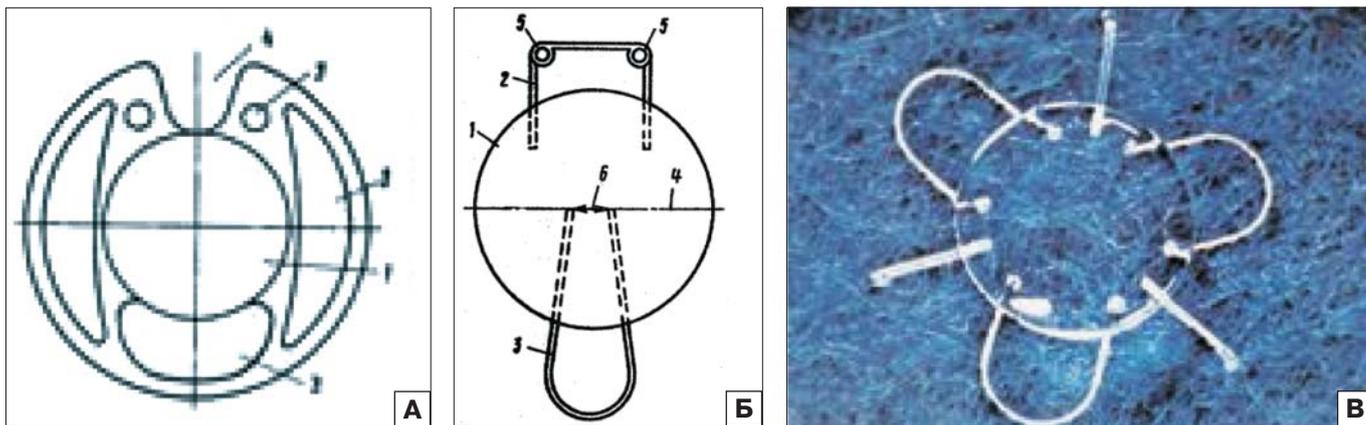


Рис. 5. Искусственный хрусталик глаза конструкции М.М. Краснова [21] (А), Н.А. Пучковской, Е.А. Голубенко [22] (Б), С.Н. Федорова и соавт. [23] (В)

Fig. 5. Design of the IOL by M. Krasnov [21] (A), N. Puchkovskaya, E. Golubenko [22] (B), S. Fedorov, et al. [23] (B)

и не увеличивают время операции. Полученные положительные результаты комбинированной иридокапсулярной фиксации ИОЛ у первых пациентов дают основание для более широкой клинической апробации метода в случаях слабости волокон цинновой связки хрусталика.

Литература/References

1. *Иошин И.Э.* Интраокулярная коррекция афакии. Москва: Апрель; 2014.
Ioshin I.E. Intraocular correction of aphakia. Moscow: Aprel'; 2014 (in Russian).
2. *Воронин Г.В., Машкова Н.А.* Современные возможности фиксации интраокулярной линзы при нарушениях связочно-капсулярного аппарата хрусталика. Вестник офтальмологии. 2012; 3: 59–62.
Voronin G.V., Mashkova N.A. Modern possibilities of fixing the intraocular lens in disorders of the ligamentous capsular apparatus of the lens. Vestnik oftal'mologii. 2012; 3: 59–62 (in Russian).
3. *Белонозженко Я.В., Сорокин Е.Л.* Стратегия подходов к диагностике и выбору хирургического вмешательства при возрастной катаракте с исходным подвывихом хрусталика. Современные технологии в офтальмологии. 2015; 2 (6): 36–9.
Belonozhenko Ya.V., Sorokin E.L. The strategy of approaches to the diagnosis and choice of surgical intervention for age-related cataract with the initial subluxation of the lens. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2015; 2 (6): 36–9 (in Russian).
4. *Иошин И.Э., Тагиева Р.Р.* Факоэмульсификация катаракты с внутрикапсулярной имплантацией ИОЛ при обширных отрывах цинновой связки. Офтальмохирургия. 2005; 1: 18–23.
Ioshin I.E., Tagieva R.R. Phacoemulsification of a cataract with intracapsular implantation of an IOL with extensive tears of the zinn ligament. Oftal'mokhirurgiya. 2005; 1: 18–23 (in Russian).
5. *Иошин И.Э., Егорова Э.В., Багров С.Н. и др.* Внутрикапсульное кольцо — профилактика осложненной экстракции катаракты при подвывихе хрусталика. Офтальмохирургия. 2002; 2: 25–8.
Ioshin I.E., Egorova E.V., Bagrov S.N., et al. Intracapsule ring - prevention of complications of cataract extraction during lens subluxation. Oftal'mokhirurgiya. 2002; 2: 25–8 (in Russian).
6. *Иошин И.Э.* Внутрикапсульное кольцо в хирургии катаракты при подвывихе хрусталика (опыт 15 лет имплантаций). Вестник офтальмологии. 2012; 2: 43–9.
Ioshin I.E. Intracapsular ring in cataract surgery for lens subluxation (experience of 15 years of implantation). Vestnik oftal'mologii. 2012; 2: 43–9 (in Russian).
7. *Малюгин Б.Э.* Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. Вестник офтальмологии. 2014; 6: 81–8.
Malyugin B.E. Cataract surgery and intraocular correction at the present stage of development of ophthalmosurgery. Vestnik oftal'mologii, 2014; 6: 81–8 (in Russian).
8. *Malyugin B., Sobolev N., Arbisser L.B., Anisimova N.* Combined use of an iris hook and pupil expansion ring for femtosecond laser-assisted cataract surgery in patients with cataracts complicated by insufficient mydriasis and an ectopic pupil. J. Cataract. Refract. Surg. 2016; 42 (8): 1112–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2016.07.001>
9. *Аветисов С.Э., Лунатов Д.В., Федоров А.А.* Морфологические изменения при несостоятельности связочно-капсулярного аппарата хрусталика. Вестник офтальмологии. 2002; 4: 22–3.
Avetisov S.E., Lipatov D.V., Fedorov A.A. Morphological changes in case of insolvency of the connective capsular apparatus of the lens. Vestnik oftal'mologii. 2002; 4: 22–3 (in Russian).
10. *Терещенко Ю.А., Кривко С.В., Сорокин Е.Л. и др.* Спонтанная дислокация заднекамерных интраокулярных линз в позднем послеоперационном периоде: частота, причины, осложнения: Клиническая офтальмология. 2010; 3: 100–2.
Tereshhenko Yu.A., Krivko S.V., Sorokin E.L., et al. Spontaneous dislocation of posterior chamber intraocular lenses in the late postoperative period: frequency, causes, complications. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2010; 3: 100–2 (in Russian).
11. *Das S., Nicholson M., Deshpande K., et al.* Results of intraocular lens implantation with capsular tension ring in subluxated crystalline or cataractous lenses in children. Indian journal of ophthalmology. 2009; 57 (6): 431–6. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.57149>
12. *Deka S., Deka A., Bhattacharjee H.* Management of posteriorly dislocated endocapsular tension ring and intraocular lens complex. J. Cataract. Refract. Surg. 2006; 32 (5): 887–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.01.077>
13. *Agrawal S.V., Singh V., Kumar S., et al.* Transscleral fixation of closed loop haptic acrylic posterior chamber intraocular lens in aphakic nonvitrectomized eyes. Indian J. Ophthalmol. 2015; 63 (8): 649–53. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.169797>
14. *Slade D.S., Hater M.A., Cionni R.J., Crandall A.S.* Ab externo sclera fixation of intraocular lens. J. Cataract. Refract. Surg. 2012; 38 (10): 1316–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.05.022>
15. *Jacqueline N., Behshad S., Farid M.* Review of surgical techniques for posterior chamber intraocular lens fixation in the absence of capsular lens support. US Ophthalmic Review. 2015; 8 (2): 86–91. <https://doi.org/10.17925/USOR.2015.08.02.86>
16. *Khan M.A., Gupta O.P., Smith R.G., et al.* Scleral fixation of intraocular lenses using Gore-Tex suture: clinical outcome and safety profile. Br. J. Ophthalmol. 2016; 100 (5): 638–43. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306839>
17. *Егорова Э.В., Иошин И.Э., Назаренко Г.Б., Толчинская А.И.* Искусственный хрусталик глаза. Патент РФ № 2066150; 1996.
Egorova E.V., Ioshin I.E., Nasarenko G.B., Tolchinskaya A.I. Artificial lens of the eye. Patent RF, 2066150; 1996 (in Russian).
18. *Иошин И.Э., Егорова Э.В., Толчинская А.И., Шахбазов А.Ф.* Иридоитреальная ИОЛ. 15-летний опыт имплантации. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4 (4): 25–9.
Ioshin I.E., Egorova E.V., Tolchinskaya A.I., Shakhbazov A.F. Iridovitreal IOL. A 15-year experience of implantation. Russian ophthalmological journal. 2011; 4 (4): 25–9 (in Russian).
19. *Юсеф С.Н., Юсеф Ю.Н., Иванов М.Н.* Некоторые особенности факоэмульсификации при подвывихе хрусталика. Вестник офтальмологии. 2013; 3: 12–5.
Yusef S.N., Yusef Yu.N., Ivanov M.N. Some features of phacoemulsification at the subluxation of the lens. Vestnik oftal'mologii. 2013; 3: 12–5 (in Russian).
20. *Кадатская Н.В., Фокин В.П., Марухненко А.М.* Сравнительный анализ результатов имплантаций различных моделей ИОЛ при коррекции афакии в осложненных случаях. Вестник ВолгГМУ. 2014; 2: 54–7.
Kadatskaya N.V., Fokin V.P., Marukhnenko A.M. Comparative analysis of the results of implantation of various models of IOL during the correction of aphakia in complicated cases. Vestnik VolgGMU. 2014; 2: 54–7 (in Russian).
21. *Краснов М.М.* Эндокапсулярная имплантация искусственного хрусталика с кольцевым опорным элементом (тип «Сатурн»). Вестник офтальмологии. 1987; 2: 26–32.
Krasnov M.M. Endocapsular implantation of an artificial lens with an annular support element (type “Saturn”). Vestnik oftal'mologii. 1987; 2: 26–32 (in Russian).
22. *Пучковская Н.А., Голубенко Е.А.* Искусственный хрусталик глаза конструкции Пучковская — Голубенко. Патент SU 1165389; 1983.
Puchkovskaya N.A., Golubenko E.A. Artificial lens of the eye of the Puchkovskaya — Golubenko design. Patent SU 1165389; 1983 (in Russian).
23. *Федоров С.Н., Егорова Э.В., Глазко В.И., Струсова Н.А.* Экстракапсулярная экстракция катаракты с иридоинтракапсулярной фиксацией интраокулярной линзы. Методические рекомендации. Москва; 1984.
Fedorov S.N., Egorova E.V., Glazko V.I., Strusova N.A. Extracapsular cataract extraction with intraocular lens irido-intracapsular fixation. Guidelines. Moscow; 1984 (in Russian).

Поступила: 19.11.2018
Принята к печати: 12.04.2019

Для контактов: Анна Ивановна Толчинская
E-mail: atolchinskaya@mail.ru

Особенности хирургической техники с использованием капсульного кольца при имплантации заднекамерной ИОЛ у детей с врожденным подвывихом хрусталика

Л.А. Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе¹

Т.Б. Круглова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей, профессор кафедры непрерывного медицинского образования¹

Н.С. Егиян — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей, зав. оперблоком¹

Н.Н. Арестова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии глаз у детей¹, доцент кафедры глазных болезней²

¹ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

² ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Цель работы — разработка дифференцированной методики хирургического лечения детей с врожденной эктопией хрусталика. **Материал и методы.** Прооперировано 15 детей (28 глаз) в возрасте 5–8 лет с врожденной эктопией хрусталика I–III степени с синдромом Марфана, Вейла — Марчезани, гомоцистинурией и изолированной патологией. Хрусталик удаляли после введения капсульного кольца методом факоаспирации и аспирации-иригации с использованием вискоэластиков. Имплантировали моноблочные модели ИОЛ «Acrysof» SN60AT и Noya iSert модель 251. Передний капсулорексис (ПКР) выполняли мануально (цистотом, игла, цанговые инструменты) и/или с использованием ИАГ-лазера. После проведения гидродиссекции хрусталиковых масс в капсульный мешок через инжектор вводилось кольцо, удалялись хрусталиковые массы и имплантировали моноблочную модель ИОЛ. **Результаты.** Техника выполнения отдельных этапов определялась степенью эктопии хрусталика. При I–II степени эктопии проводился мануальный или ИАГ-лазерный круговой ПКР. При II–III степени эктопии хрусталика применялись комбинированные методики, сочетающие как хирургические, так и лазерные этапы проведения ПКР. При III степени эктопии и наличии стекловидного тела в зоне смещения хрусталика выполняли ограниченную переднюю витрэктомию. Острота зрения до операции составляла от 0,04 до 0,1–0,15, после операции — от 0,1–0,15 до 0,6. **Заключение.** Использование дифференцированных методик проведения различных этапов операции и внутрикапсульного кольца при врожденной эктопии хрусталика позволяет провести внутрикапсулярную имплантацию ИОЛ с высоким функциональным и анатомическим результатом при низкой частоте интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: хрусталик, эктопия, врожденная, дети, капсульное кольцо, ИОЛ

Для цитирования: Катаргина Л.А., Круглова Т.Б., Егиян Н.С., Арестова Н.Н. Особенности хирургической техники с использованием капсульного кольца при имплантации заднекамерной ИОЛ у детей с врожденным подвывихом хрусталика. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 26–31. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-26-31

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Peculiarities of surgical technique using a capsule ring for intra-capsular fixation of IOL in children with congenital subluxation of the lens

L.A. Katargina — Dr. Med. Sci., Professor, deputy director¹

T.B. Kruglova — Dr. Med. Sci., senior researcher, department of children eye pathology, Professor, chair of continuing medical education¹

N.S. Egyian — Cand. Med. Sci., department of children eye pathology, head of the surgical unit¹

N.N. Arestova — Dr. Med. Sci., leading researcher, department of children eye pathology¹, associate professor, chair of ophthalmology²

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., 105062, Moscow, Russia

² Moscow Evdokimov State Medical Stomatologic University, Faculty of Postgraduate Education, 20, bild. 1, Delegatskaya st., 127473, Moscow, Russia
nairadom@mail.ru

The aim of the work is to develop a differentiated method of surgical treatment of children with congenital ectopia of the lens using a capsule ring and intra — capsule fixation of IOL. **Material and methods.** 15 children (28 eyes) at the age of 5–8 years with congenital ectopic lens I–III degree with the syndrome of Marfan, Weil — Marchesani, homocystinuria and isolated pathology were operated. The lens was removed after the introduction of the capsular ring by the method of phakoaspiration and aspiration — irrigation using viscoelastics. One-pieces models of the Acrysof IOL SN60AT and Hoya iSert model 251 were implanted. Anterior capsulorhexis was performed manually (cystotomy, needle, collet tools) and/or using an YAG laser. After hydrodissection of the lens masses, the ring was injected in the capsular bag using the injector, and then removed the lens masses and implanted a one-piece IOL. **Results.** The technique of performing individual stages was determined by the lens ectopia degree. At I–II degree of ectopia, manual or YAG-laser circular anterior capsulorhexis was performed. Limited anterior vitrectomy was performed in the zone of lens displacement at the III degree of ectopia and the presence of vitreous body. Visual acuity before surgery was from 0.04 to 0.1–0.15, after surgery — 0.1–0.15 — 0.6. **Conclusion.** The use of differentiated methods of different stages of surgery and the intra — capsule ring in congenital ectopia of the lens allows intra-capsular IOL implantation with high functional and anatomical results at a low level of intra- and postoperative complications.

Keywords: lens, ectopia, congenital, children, capsular ring, IOL

For citation: Katargina L.A., Kruglova T.B., Egyian N.S., Arestova N.N. Peculiarities of surgical technique using a capsule ring for intra-capsular fixation of IOL in children with congenital subluxation of the lens. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 26–31 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-26-31

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Эктопия хрусталика у детей наиболее часто является признаком врожденных заболеваний соединительной ткани и системных нарушений обмена веществ (синдромов Марфана, Вейла — Марчезани, Стиклера, Элерса — Данлоса, гомоцистинурии) и обусловлена деструкцией и нарушением целостности цинновых связок или аномалией развития ресничного пояса [1–5]. Нарушение положения хрусталика с возможным изменением длины глаза приводит к изменению рефракции, значительным абберациям оптической системы, невозможности коррекции аметропии с помощью очков или контактных линз. Это препятствует физиологическому формированию зрительного анализатора и приводит к развитию амблиопии [6–8].

Лечение детей с врожденным подвывихом хрусталика является наиболее трудным разделом

офтальмохирургии, что связано как со сложностями удаления прозрачного хрусталика при различных степенях его смещения, так и с методами коррекции афакии [9–16]. Достижение высоких функциональных результатов после удаления хрусталика определяется возможностью восстановления нормальных анатомо-оптических параметров глаза. Современной микрохирургической технологией считается внутрикапсулярная фиксация интраокулярной линзы (ИОЛ) как наиболее физиологичная. В то же время при врожденной эктопии хрусталика осуществить имплантацию ИОЛ в капсульный мешок по стандартной технологии крайне затруднительно. Предложено множество технических приемов для удаления эктопированного хрусталика. Так, для выполнения переднего капсулорексиса (ПКР) при подвывихе хрусталика, наиболее важного этапа в

формировании надежного капсульного мешка, используются традиционные мануальные методики, а также фемтосекундный и ИАГ-лазер [17–19]. В настоящее время нет единой эффективной тактики лечения данной патологии у взрослых пациентов. Проблема сохранения капсульного мешка на сегодняшнем этапе решается путем использования внутрикапсульного кольца, обеспечивающего сохранение его формы и объема, равномерное натяжение и стабилизацию во время удаления хрусталиковых масс [20–25].

ЦЕЛЬ работы — разработка дифференцированной методики хирургического лечения детей с врожденной эктопией хрусталика.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано и прооперировано 15 детей (28 глаз) в возрасте 5–8 лет с врожденной эктопией хрусталика I–III степени по классификации О.В. Шиловских [8] (рис. 1). Из них 9 детей (18 глаз) были с синдромом Марфана, один ребенок (2 глаза) — с синдромом Вейла — Марчезани, один ребенок (2 глаза) — с гомоцистинурией и 4 ребенка (6 глаз) — с изолированной патологией. Хрусталик у всех детей был прозрачный.

При I степени эктопии хрусталика (6 детей, 12 глаз) его экваториальный край был виден только при максимальном мидриазе, циннова связка сохранна на всем протяжении, иридофакодонез отсутствует, передняя гиалоидная мембрана стекловидного тела сохранна. При II степени эктопии хрусталика (7 детей, 13 глаз) экваториальный край хрусталика был виден при размере зрачка 3,5–4,0 мм, циннова связка перерастянута, но сохранна на всем протяжении, незначительный иридофакодонез, передняя гиалоидная мембрана стекловидного тела сохранна. При III степени эктопии хрусталика (2 ребенка, 3 глаза) экваториальный край хрусталика виден без расширения зрачка (при медикаментозно расширенном зрачке хрусталик занимал более ½ зрачка), передняя гиалоидная мембрана стекловидного тела частично разрушена, стекловидное тело частично в передней камере, хрусталик смещен в сагиттальном направлении. Всем детям проведена комплексная современная офтальмологическая диагностика, включающая визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, тонометрию, авторефрактометрию, ультразвуковые и электрофизиологические исследования. Острота зрения до операции составляла 0,04–0,05 (7 глаз), 0,08–0,09 (14 глаз) и 0,1–0,15 (7 глаз). Внутриглазное давление у всех детей нормальное. Показанием к удалению хрусталика было отсутствие возможности эффективной коррекции аметропии и развитие вследствие этого рефракционной амблиопии. Удаление хрусталика проводили методом факоаспирации или аспирации–ирригации с использованием технологии малых разрезов и вискоэластиков (Провиск, Вискот). Вскрытие

передней капсулы хрусталика выполняли мануальным (инструментальным) методом (11 детей, 21 глаз) или с использованием ИАГ-лазера (4 ребенка, 7 глаз) по усовершенствованной методике Н.Н. Арестовой, А.В. Хватовой [26, 27] под общим наркозом. Для выполнения лазерного ПКР использовали офтальмологическую YAG-лазерную установку Nidek YC-1800 (Япония): ИАГ-лазер (иттрий-алюминиевый гранат, активированный неодимом), длина волны излучения — 1064 нм, длительность импульса — 2–3 нс, диаметр фокального пятна — 30–50 мкм. Для точной фокусировки и дополнительной иммобилизации глаза ребенка использовали контактную линзу Абрахама или Манделькорна. Для сохранения капсульного мешка при эктопии хрусталика использовали внутрикапсульный имплант (кольцо) в виде разомкнутого кольца с закругленными концами, изготовленный ООО НЭП «Микрохирургия глаза» и ЗАО ЭТП «Микрохирургия глаза» [28]. Имплантация внутрикапсульного кольца проводилась с помощью инжектора после гидродиссекции и удаления хрусталиковых масс. В сформированный таким образом капсульный мешок имплантировали моноблочные модели ИОЛ «Acrysof» SN60AT и Noya iSert модель 251, оптическая сила которых была на 1,0–3,0 D меньше рассчитанной по формуле SRKT и составляла 12,0–27,0 D. При определении величины гипокоррекции рассчитывали прогнозируемую нами рефракцию цели, которая должна быть у ребенка после окончания физиологического роста глаза [29].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведение отдельных этапов операции и техника их выполнения определялись характером и степенью выраженности патологических изменений глаз при различных степенях эктопии хрусталика. Наибольшие сложности представляло проведение ПКР на прозрачном хрусталике с нарушенным натяжением капсульного мешка, при этом использовалась мануальная, ИАГ-лазерная или комбинированная методики. При использовании мануальной техники у детей с эктопией хрусталика I и II степени вскрытие капсулы проводили по традиционной методике, начиная с ее надрыва в центре цистотомом или загнутой инсулиновой иглой, затем, постепенно увеличивая отверстие до 4–5 мм с помощью цангового пинцета. При тенденции ПКР смещаться на периферию дополнительно использовали цанговые ножницы, позволяющие создать новое направление ПКР и получить непрерывное кольцо передней капсулы [30]. При подвывихе III степени хрусталик более подвижный, повышается риск его дислокации в стекловидное тело. В связи с этим, наряду с вышеописанной методикой, на 2 глазах применили щадящую технику без значительного давления на подвижный хрусталик: одновременно с выполнением роговичного тоннельного разреза ножом 1,2 мм проводили

вскрытие передней капсулы хрусталика, прокалывая ее кончиком ножа. Затем цанговыми ножницами делали небольшой (0,5 мм) разрез в сторону от прокола и завершали ПКР цанговым пинцетом по традиционной технике мануального кругового ПКР. Наряду с этим при эктопии хрусталика III степени, когда верхняя часть планируемого ПКР была прикрыта радужкой, в процессе его выполнения использовали два цанговых пинцета. Одним пинцетом поэтапно подтягивали часть уже выполненного рексиса книзу, а другим пинцетом заканчивали выполнение непрерывного кругового капсулорексиса.

Для облегчения выполнения ПКР у детей с разной степенью эктопии хрусталика переднюю капсулу вскрывали ИАГ-лазерным излучением, что исключало механическое давление на слишком подвижный хрусталик. У детей со II степенью эктопии хрусталика (5 глаз) удалось выполнить полный круговой ИАГ-лазерный ПКР. При проведении ИАГ-лазерного ПКР луч наводки ИАГ-лазера фокусировали на передней капсуле в 2,0–3,0 мм от края подвывихнутого хрусталика и выполняли полный круговой непрерывный ПКР. При III степени эктопии хрусталика ПКР чаще выполняли мануально, но для облегчения его проведения в отдельных случаях (2 глаза) переднюю капсулу вскрывали ИАГ-лазером. При этом луч наводки ИАГ-лазера фокусировали на передней капсуле подвывихнутого хрусталика в точке, наиболее приближенной к его центру. Дальнейшие манипуляции выполняли мануально цанговыми инструментами.

После проведения гидродиссекции хрусталиковых масс в переднюю камеру через роговичный разрез вводили инжектор с заправленным в него кольцом, которое подачей поршня размещалось в капсульной сумке. Затем проводили удаление хрусталиковых масс методом факоаспирации или мануальной аспирации-ирригации, вискоаспирации и имплантировали ИОЛ в капсульный мешок. На глазах с сохраненной передней гиалоидной мембраной витрэктомия не проводилась. На глазах с III степенью эктопии и наличием стекловидного тела в зоне смещения хрусталика выполняли ограниченную дозированную переднюю витрэктомию, позволяющую ИОЛ занять центральное положение. На 3 глазах была выполнена дополнительная шовная фиксация ИОЛ к склере. Операция у большинства детей (78,6 %) прошла без осложнений. Только в 6 случаях отмечены незначительные осложнения. На 2 глазах отмечали выпадение фибрина на радужке, который был удален цанговым пинцетом в ходе операции. В послеоперационном периоде на одном глазу в первые сутки после операции была отмечена гипертонзия, на 2 глазах — слабовыраженный ирит I степени, купированный на 2–4-е сутки после операции, у одного ребенка — мидриаз, сохранявшийся в течение 7 дней. Послеоперационное центральное положение ИОЛ получено на всех глазах (рис. 2, 3).

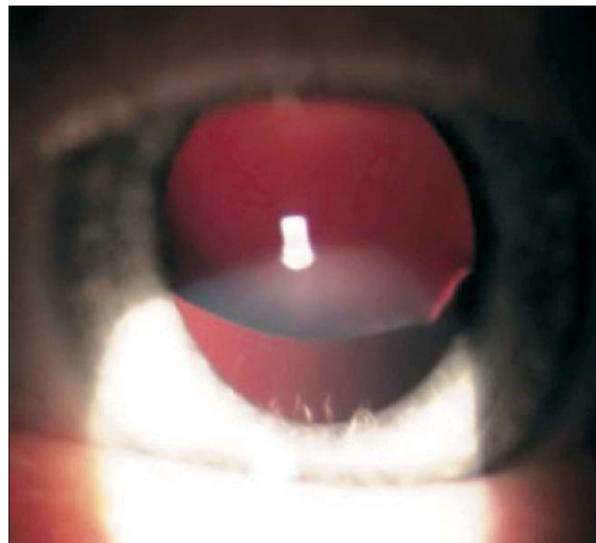


Рис. 1. Врожденная эктопия II степени и колобома хрусталика у ребенка с синдромом Марфана
Fig. 1. Congenital ectopia of the II degree and coloboma of the lens in a child with Marfan syndrome

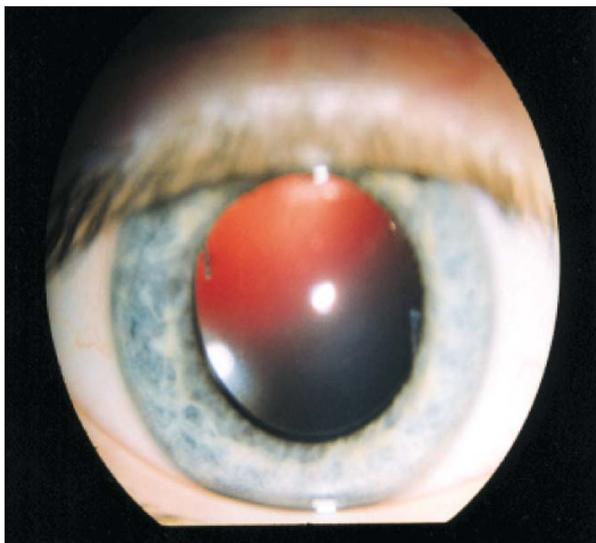


Рис. 2. Глаз ребенка после операции
Fig. 2. Child's eye after surgery

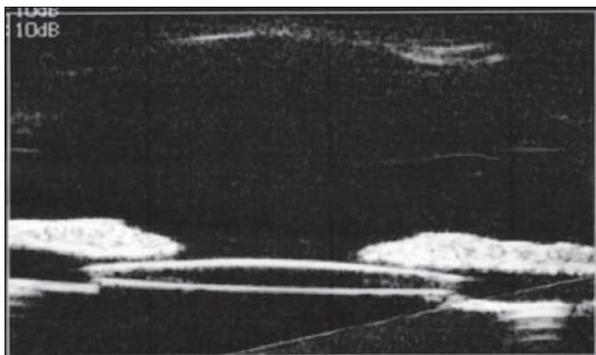


Рис. 3. Ультразвуковая микроскопия (УБМ) после операции. Положение ИОЛ правильное
Fig. 3. Ultrasound biomicroscopy (UBM) after surgery. The position of the IOL is correct

У всех детей в ранние сроки после операции острота зрения повысилась на 0,05–0,5. Острота зрения 0,1–0,15 отмечена на 4 глазах; 0,2–0,3 — на 7 глазах; 0,4 — на 6 глазах; 0,5 — на 4 глазах и 0,6 — на 7 глазах. Такой диапазон полученных показателей остроты зрения был связан с различной степенью выраженности рефракционной амблиопии и дистрофическими изменениями сетчатки у части детей с синдромной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Представленная тактика хирургического лечения детей с врожденной эктопией хрусталика различного генеза позволяет провести внутрикапсулярную имплантацию ИОЛ с высоким функциональным и анатомическим результатом при низкой частоте интра- и послеоперационных осложнений.

2. Использование внутрикапсульного кольца хорошо переносится детьми с синдромной патологией соединительной ткани, позволяет сохранить стабильность капсульного мешка на этапе удаления хрусталиковых масс и имплантации ИОЛ, служит эффективной мерой профилактики осложнений при удалении эктопированного хрусталика.

3. Применение ИАГ-лазерного ПКР у детей с разной степенью эктопии хрусталика исключает механическое давление на слишком подвижный хрусталик, что облегчает выполнение ПКР при эктопии II–III степени.

4. Удаление эктопированного хрусталика с внутрикапсулярной имплантацией ИОЛ при различных степенях его смещения на фоне системного дисгенеза соединительной ткани и наличия рефракционной амблиопии создает оптимальные условия для дальнейшей реабилитации этих детей.

Литература/References

1. Аветисов С.Э., Ковалевский Е.И., Хватова А.В. Руководство по детской офтальмологии. Москва: Медицина; 1987.
2. Avetisov S.E., Kovalevskiy E.I., Khvatova A.V. Guidelines for pediatric ophthalmology. Moscow: Meditsina; 1987 (in Russian).
3. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. Москва: Медицина; 1971.
4. Badalyan L.O., Tabolin V.A., Vel'tishchev Yu.E. Hereditary diseases in children. Moscow: Meditsina; 1971 (in Russian).
5. Боброва Н.Ф., Скрипниченко З.М. Катаракты токсические, врожденные, вторичные. Одесса: Издательский центр; 2017.
6. Bobrova N.F., Skripnichenko Z.M. Toxic, congenital and secondary cataracts. Odessa: Izdatelskiy tsentr; 2017 (in Russian).
7. Cross H., Jensen A. Ocular manifestation in the Marfan, s syndrome and homocystinuria. Am. J. Ophthalmol. 1973; 75: 405–20.
8. Fuchs J., Rosenberg T. Congenital ectopialentis. Acta Ophthalmologica Scandinavica. 1998; 76: 20–6.
9. Хватова А.В. Заболевания хрусталика глаза у детей. Ленинград: Медицина; 1982.
10. Khvatova A.V. Lens diseases in children. Leningrad: Meditsina; 1982 (in Russian).
11. Паштаев Н.П. Хирургия подвывихнутого и вывихнутого в стекловидное тело хрусталика. Чебоксары: Издательство ГОУ ИУВ; 2006.
12. Pashtayev N.P. Surgery of subluxation and luxation lens into the vitreous body. Cheboksary: Izdatel'stvo GOU IUUV; 2006 (in Russian).
13. Шиловских О.В., Иванов Д.И. Классификация и выбор хирургической тактики лечения врожденных эктопий хрусталика. Офтальмохирургия. 2005; 4: 19–23.
14. Shilovskikh O.V., Ivanov D.I. Classification and selection of surgical tactics for the treatment of congenital ectopies of the lens. Oftalmokhirurgiya. 2005; 4: 19–23 (in Russian).
15. Зубарева Л.Н., Овчинникова А.В., Коробкова Г.В., Марченкова Т.Е., Гаврилюк А.С., Хватов В.Н. Клиника и лечение врожденных подвывихов хрусталика у детей. Российская педиатрическая офтальмология. 2007; 3: 24–7.
16. Zubareva L.N., Ovchinnikova A.V., Korobkova G.V., Marchenkova T.Ye., Gavriilyuk A.S., Khvatov V.N. Clinic and treatment of congenital lens subluxations in children. Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya. 2007; 3: 24–7 (in Russian).
17. Боброва Н.Ф., Хмарук А.Н., Пашенгор Т.Е. Особенности клиники и хирургического удаления сублюксированных хрусталиков при синдроме Марфана. Офтальмологический журнал. 2001; 4: 27–33.
18. Bobrova N.F., Khmaruk A.N., Pashengor T.E. Features of the clinic and surgical removal of lens subluxations in Marfan syndrome. Oftal'mologicheskij zhurnal. 2001; 4: 27–33 (in Russian).
19. Зайдуллин И.С., Азнабаев Р.А., Абсалымов М.Ш. Интрасклерально-интракапсулярная фиксация гибких ИОЛ при подвывихах хрусталика у детей. Вестник офтальмологии. 2009; 4: 27–9.
20. Zaydullin I.S., Aznabayev R.A., Absalyamov M.Sh. Intrasclearal-intracapsular fixation of flexible IOLs in lens subluxation in children. Vestnik oftal'mologii. 2009; 4: 27–9 (in Russian).
21. Малугин Б.Э., Покровский Д.Ф., Семкина А.С. Клинико-функциональные результаты иридокапсулярной фиксации ИОЛ при дефектах связочного аппарата хрусталика. Офтальмохирургия. 2017; 1: 10–5.
22. Malugin B.E., Pokrovskiy D.F., Semakina A.S. Clinical and functional results of iridocapsular fixation of IOL with defects in the ligamentous apparatus of the lens. Oftal'mokhirurgiya. 2017; 1: 10–15 (in Russian).
23. Сенченко Н.Я. Оптимизация методов хирургического лечения эктопии хрусталика различной степени у детей с синдромом Марфана. Офтальмохирургия. 2014; 3: 26–31.
24. Senchenko N.Ya. Optimization of lens ectopia surgical treatment methods in children with Marfan syndrome. Oftal'mokhirurgiya. 2014; 3: 26–31 (in Russian).
25. Шиловских О.В., Фечин О.Б., Дерябин В.В. Новая технология интраокулярной коррекции при синдроме Марфана. Офтальмохирургия. 2003; 2: 7–9.
26. Shilovskikh O.V., Fechin O.B., Deryabin V.V. New technology of intraocular correction in Marfan syndrome. Oftal'mokhirurgiya. 2003; 2: 7–9 (in Russian).
27. Hoffman R.S., Snyder M.E., Devgan U., et al. Management of the subluxated crystalline lens. J. Cataract. Refract. Surg. 2013; 39: 1904–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.09.005>
28. Rodrigo B.J, Paulina L.E, de R.Frances M., Eduardo T.J., Alejandro N. Intraocular lens subluxation in Marfan syndrome. The Open Ophthalmol. J. 2014; 8: 48–50. doi: 10.2174/1874364101408010048
29. Катаргина Л.А., Круглова Т.Б., Арестова Н.Н., Егиян Н.С. Мануальный и ИАГ-лазерный передний капсулорексис в хирургии врожденной эктопии хрусталика у детей. Российская педиатрическая офтальмология. 2018; 13 (1): 26–30.
30. Katargina L.A., Kruglova T.B., Arestova N.N., Egian N.S. Manual and YAG-laser anterior capsulorhexis in surgery of congenital ectopia of the lens in children. Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya. 2018; 13 (1): 26–30 (in Russian).
31. Паштаев Н.П., Куликов И.В. Хирургия катаракты с подвывихом хрусталика. Практическая медицина. 2017; 2 (9): 155–8. <http://pmarchive.ru/xirurgiya-katarakty-s-podvyvixom-xrustalika/>
32. Pashtayev N.P., Kulikov I.V. Cataract surgery with lens subluxation. Prakticheskaya meditsina. 2017; 2 (9): 155–8 (in Russian). Available at: <http://pmarchive.ru/xirurgiya-katarakty-s-podvyvixom-xrustalika/>
33. Chee S.P., Wong M.H., Jap A. Management of severely subluxated cataracts using femtosecond laser-assisted cataract surgery. Am. J. Ophthalmol. 2017; 173 (Jan.): 7–15. doi: 10.1016/j.ajo.2016.09.021

20. *Иошин И.Э.* Внутрикапсульное кольцо в хирургии катаракты при подвывихе хрусталика (опыт 15 лет имплантации). Вестник офтальмологии. 2012; 2: 45–9.
Ioshin I.E. Intracapsular ring in cataract surgery for lens subluxation (experience of 15 years implantation). Vestnik oftal'mologii. 2012; 2: 45–9 (in Russian).
21. *Малюгин Б.Э., Головин А.В., Узунян Д.Г., Исаев М.А.* Особенности техники и результаты микроинвазивной факоэмульсификации с использованием оригинальной модели внутрикапсульного кольца у пациентов с обширными дефектами связочного аппарата хрусталика. Офтальмохирургия. 2011; 3: 22–6.
Malyugin B.E., Golovin A.V., Uzunyan D.G., Isayev M.A. Features of the technique and the results of microinvasive phacoemulsification using the original model of the intracapsular ring in patients with extensive defects in the ligamentous apparatus of the lens. Oftal'mokhirurgiya. 2011; 3: 22–6 (in Russian).
22. *Гринева А.Г.* Использование внутрикапсульных колец различного дизайна в хирургии катаракты. Пермский медицинский журнал. 2008; 3: 48–53.
Grineva A.G. The use of intracapsular rings of various designs in cataract surgery. Permskij medicinskij zhurnal. 2008; 3: 48–53 (in Russian).
23. *Фокин В.П., Джаши Б.Г.* Результаты применения капсульных колец в хирургии осложненных катаракт. Современные технологии в офтальмологии. 2014; 3: 103–4.
Fokin V.P., Dzhashi B.G. Results of the use of capsular rings in surgery for complicated cataracts. Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii. 2014; 3: 103–4 (in Russian).
24. *Cionni R.I., Ocher R.H.* Management of profound zonular dialysis or weakness with a new endocapsular ring designed for sclera fixation. J. Cataract Refract. Surg. 1998; 24 (10): 1299–306.
25. *Jacob S., Agarwal A., Agarwal A., et al.* Efficacy of a capsular tension ring for phacoemulsification in eyes with zonular dialysis. J. Cataract. Refract. Surg. 2002; 29 (2): 315–21.
26. *Арестова Н.Н., Хватова А.В.* Комбинированный лазерно-микрохирургический способ лечения врожденного подвывиха хрусталика у детей. Патент РФ, № 2197927; 2000.
Arestova N.N., Khvatova A.V. Combined laser-microsurgical method for the treatment of congenital lens subluxation in children. Patent RF 2197927; 2000 (in Russian).
27. *Нероев В.В., Арестова Н.Н.* Лазерные реконструктивные операции при заболеваниях глаз у детей. Москва: Изд-во РАН; 2018.
Neroev V.V., Arestova N.N. Laser reconstructive surgery for diseases of the eye in children. Moskva: Izdatel'stvo RAS; 2018 (in Russian).
28. *Егорова Э.В., Иошин И.Э., Толчинская А.И., Виговский А.В., Латышов И.А.* Устройство для расширения капсульного мешка. Свидетельство на полезную модель RU, № 14505U1; 2000.
Yegorova E.V., Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Vigovskiy A.V., Latyshov I.A. Device for expanding the capsular bag. Application for utility model 2000103918/20; 2000 (in Russian).
29. *Круглова Т.Б., Кононов Л.Б.* Особенности расчета оптической силы интраокулярной линзы, имплантируемой детям первого года. Вестник офтальмологии. 2013; 4: 66–9.
Kruglova T.B., Kononov L.B. Features of the calculation of the optical power of an intraocular lens implanted in children of the first year. Vestnik oftal'mologii. 2013; 4: 66–9 (in Russian).
30. *Катаргина Л.А., Круглова Т.Б., Егиян Н.С., Кононов Л.Б.* Экстракция врожденных катаракт с имплантацией ИОЛ при осложненных формах хрусталика. Практическая медицина. Офтальмология. 2012; 2 (4): 28–30.
Katargina L.A., Kruglova T.B., Yegiyani N.S., Kononov L.B. Extraction of congenital cataracts with IOL implantation in complicated lens forms. Prakticheskaya meditsina. Oftal'mologiya. 2012; 2 (4): 28–30 (in Russian).

Поступила: 27.12.2018

Принята к печати: 08.04.2019

Для контактов: Наира Семеновна Егиян
<http://orcid.org/0000-0001-9906-4706>
 E-mail: nairadom@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-32-38>

Предикторы неудачи селективной лазерной трабекулопластики при первичной закрытоугольной и открытоугольной глаукоме в отдаленном периоде

Н.И. Курышева — д-р мед. наук, профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела¹

Л.В. Лепешкина — врач-офтальмолог¹

Е.О. Шаталова — врач-офтальмолог²

¹ Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кафедра офтальмологии Института повышения квалификации ФМБА России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 15

² Клиника доктора Шаталова, 142613, Московская область, Орехово-Зуево, Набережная, д. 10а

Цель работы — оценить эффективность и прогностические факторы неудачи селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) в отдаленном периоде у больных с начальной стадией первичной закрытоугольной (ПЗУГ) и открытоугольной глаукомы (ПОУГ). **Материал и методы.** Под наблюдением в течение 6 лет находились 65 пациентов (65 глаз) с ПЗУГ и 65 пациентов (65 глаз) с ПОУГ. Под эффективностью СЛТ понимали снижение ВГД $\geq 20\%$ при отсутствии дополнительного гипотензивного лечения в виде инстилляций антиглаукомных капель и/или любого гипотензивного вмешательства (повторной СЛТ, антиглаукомной операции, факосмульсификации катаракты). Для определения прогностических факторов, влияющих на неудачу СЛТ, использован однофакторный регрессионный анализ пропорциональных (относительных) рисков (ОР) Кокса. **Результаты.** Гипотензивный эффект СЛТ достигал 82 и 84 % спустя год после операции, 62 и 68 % через 2 года, 59 и 63 % через 3 года, 34 и 42 % через 4 года, 26 и 38 % через 5 лет и 4 и 8 % спустя 6 лет для ПЗУГ и ПОУГ соответственно (log rank тест, $p = 0,234$). Выявлены общие для обеих форм глаукомы предикторы неудачи СЛТ: ВГД > 24 мм рт. ст. (ОР = 1,186, $p = 0,029$ для ПЗУГ и ОР = 1,14, $p = 0,010$ для ПОУГ), толщина роговицы ≤ 540 мкм (ОР = 1,586, $p = 0,021$ для ПЗУГ и ОР = 1,648, $p = 0,030$ для ПОУГ), корнеальный гистерезис $< 9,5$ мм рт. ст. (ОР = 1,441, $p = 0,022$ для ПЗУГ и ОР = 1,486, $p = 0,030$ для ПОУГ), снижение толщины слоя нервных волокон сетчатки (≤ 90 мкм), вызванное глаукомой (ОР = 1,231, $p = 0,014$ для ПЗУГ и ОР = 1,194, $p = 0,027$ для ПОУГ), и возраст больных > 68 лет (ОР = 1,152, $p = 0,018$ для ПЗУГ и ОР = 1,167, $p = 0,000$ для ПОУГ). Дополнительными предикторами неудачи для ПЗУГ оказались протяженность лазерного воздействия $< 180^\circ$ (ОР = 1,686, $p = 0,004$) и толщина хрусталика $> 4,86$ мм (ОР = 4,841, $p = 0,001$). Наличие гипертонической болезни и сахарного диабета, а также степень пигментации угла передней камеры и вид антиглаукомных капель перед операцией не влияли на отдаленный прогноз СЛТ ни при одной форме глаукомы. **Заключение.** СЛТ является эффективным методом лечения начальной стадии ПОУГ и ПЗУГ после лазерной иридотомии. На эффективность СЛТ в отдаленном периоде при обеих формах глаукомы влияют исходное ВГД, степень глаукомного поражения, толщина роговицы и возраст больных. При ПЗУГ наиболее важную роль играют протяженность воздействия СЛТ и размеры хрусталика.

Ключевые слова: селективная лазерная трабекулопластика, первичная открытоугольная и закрытоугольная глаукома, предикторы неудачи СЛТ

Для цитирования: Курышева Н.И., Лепешкина Л.В., Шаталова Е.О. Предикторы неудачи селективной лазерной трабекулопластики при первичной закрытоугольной и открытоугольной глаукоме в отдаленном периоде. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 32–8. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-32-38

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

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

Failure Predictors of Selective Laser Trabeculoplasty in Primary Angle-Closure Glaucoma: a long-term follow-up

N.I. Kuryшева — Dr. Med. Sci., Professor, head of consultative and diagnostic department¹
L.V. Lepeshkina — ophthalmologist¹
E.O. Shatalova — ophthalmologist²

¹ A.I. Burnazyan Ophthalmological Center, 15, Gamalei St., Moscow, 123098, Russia

² Dr. Shatalov's clinic, 10A Naberezhnaja St., Orekhovo-Zuevo, Moscow Region, 142613, Russia
e-natalia@list.ru

Purpose. To evaluate the effectiveness and the factors predictive of long-term failure of selective laser trabeculoplasty (SLT) in patients with the initial stage of primary angle-closure (PACG) and primary open angle glaucoma (POAG). **Materials and methods.** 65 PACG patients (65 eyes) and 65 POAG patients (65 eyes) were observed for 6 years. SLT was considered to be successful if its hypotensive effect consisted in an IOP decrease $\geq 20\%$ achieved without any additional hypotensive treatment by antiglaucoma drop instillations or any hypotensive intervention (repeated SLT, antiglaucoma surgery, cataract phacoemulsification). The effectiveness was assessed using the Kaplan — Meier survival analysis. To determine the factors predictive of SLT, one-factor Cox proportional hazards regression analysis was used. **Results.** The hypotensive effect of SLT achieved was, for PACG and POAG, respectively, (1) 82 and 84 % one year after surgery; (2) 62 and 68 % two years thereafter, (3) 59 and 63 %, three years thereafter, (4) 34 and 42 %, four years thereafter, (5) 26 and 38 %, five years thereafter, (6) 4 and 8 % thereafter (log rank test, $p = 0.234$). The predictors of SLT failure were common for both forms of glaucoma in Cox regression analysis, namely: initial IOP > 24 mm Hg (OR = 1.184, $p = 0.029$ for PACG and OR = 1.156, $p = 0.010$ for POAG), corneal hysteresis $< 9,5$ mm Hg (OR = 1.441, $p = 0.022$ for PACG and OR = 1.486, $p = 0.030$ for POAG), corneal thickness < 540 μ m (OR = 1.586, $p = 0.021$ for PACG and OR = 1.648, $p = 0.030$ for POAG), reduced thickness of the retinal nerve fiber layer < 90 μ m (OR = 1.231, $p = 0.014$ for PACG and OR = 1.194, $p = 0.027$ for POAG) and age > 68 years (OR = 1.162, $p = 0.040$ for PACG and OR = 1.167, $p = 0.000$ for POAG). The additional failure predictors for PACG were the span of exposure to SLT $< 180^\circ$ (OR = 1.686, $p = 0.004$) and lens thickness > 4.86 mm (OR = 4.841, $p = 0.001$). Hypertension, diabetes mellitus, trabecular pigmentation degree and the type of antiglaucoma drugs taken before SLT were not found to be significant predictors of SLT effectiveness. **Conclusion.** SLT is an effective method of treating initial POAG and PACG after laser iridotomy. The long-term effect of SLT in both forms of glaucoma is affected by the initial IOP, glaucoma stage, and the patient's age. The most important role in PACG is played by the span of SLT exposure and the size of the lens..

Keywords: selective laser trabeculoplasty, primary angle-closure glaucoma, primary open angle glaucoma, predictive factors of SLT failure

For citation: Kuryшева N.I., Lepeshkina L.V., Shatalova E.O. Failure predictors of selective laser trabeculoplasty in primary angle-closure glaucoma: a long-term follow-up. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 32–8 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-32-38

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ) — современный метод гипотензивного лечения глаукомы, показавший свою высокую эффективность в лечении первичной открытоугольной (ПОУГ) [1, 2] и закрытоугольной (ПЗУГ) глаукомы после лазерной иридотомии (ЛИТ) [3–6]. Факторы, влияющие на результаты лазерной трабекулопластики (ЛТ), были изучены в ряде исследований [7–13], включая таковые при СЛТ [3, 4, 6, 9, 14–27]. Среди факторов, влияющих на результаты СЛТ, отмечены: возраст больных [14, 18], степень пигментации [28], вид глаукомы [9], исходный уровень внутриглазного давления (ВГД) [3, 6, 9, 14, 15, 17–25, 27], а также количество местных гипотензивных препаратов до операции [9, 14–16]. Однако выводы данных исследований неоднозначны. Факторы, оказывающие влияние на эффективность ЛТ в лечении ПЗУГ, упоминаются лишь в единичных работах, и эти данные также противоречивы. Одни авторы полагают, что имеют значение параметры лазерного воздействия (его протяженность и энергия) и наличие гониосинехий [8, 12, 13], другие придают большее значение исходному ВГД [3, 6]. Вместе с тем данный вид лечения заслуживает особого внимания, поскольку даже в случае открытия угла передней камеры (УПК) в течение ближайшего года после ЛИТ 69 % глаз нуждаются в местной гипотензивной терапии, а 31 % — в фистулизирующих операциях [29]. Эффективность того или иного гипотензивного лечения ПЗУГ во многом определяется биометрическими параметрами глаза, такими как размеры передне-задней оси (ПЗО), УПК, хрусталика, а также особенностями роговицы [30–32]. В этой связи можно предположить, что факторы гипотензивной эффективности СЛТ при ПОУГ и ПЗУГ будут отличаться друг от друга.

ЦЕЛЬ работы — оценить эффективность и прогностические факторы успеха СЛТ в отдаленном периоде у больных с начальной стадией ПЗУГ и ПОУГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

СЛТ выполнена на 65 глазах с начальной ПЗУГ и 65 — с начальной ПОУГ. Клиническое исследование было проведено в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской Декларацией и отраженными в правилах качественной клинической практики (GCP) и нормативных требованиях.

Предоперационное обследование включало авторефрактометрию, визометрию, гониоскопию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) с определением толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), пахиметрию (SP-100 Tomey, Германия) с целью определения толщины роговицы в центральной части (ЦТР), биометрию с помощью ультразвукового А-сканирования с использованием прибора А-Scan Plus («Accutome», США) в режиме 10 МГц, определение размеров УПК с помощью ультра-

звуковой биомикроскопии («Accutome», США) в режиме 48 МГц, периметрию на периметре Humphrey (Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA) SITA Standard 24-2, биомикроскопию. ВГД исследовано с помощью анализатора биомеханических свойств роговицы ORA (Reichert, USA) до СЛТ, а также через сутки, 1 неделю и 1 месяц после СЛТ и в отдаленном периоде (ежегодно до 6 лет).

У больных ПЗУГ первым этапом проводилась ЛИТ. СЛТ осуществлялась не ранее, чем через 2 месяца после ЛИТ при условии открытого УПК не менее, чем на 180°, а также отсутствия гониосинехий, что подтверждалось данными гониоскопии. Критериями исключения являлись: развитая и далекозашедшая стадия глаукомы, закрытие УПК на протяжении более 180°, недостаточно прозрачные оптические среды глаза, отсутствие устойчивой фиксации, миопия, гиперметропия и астигматизм более 3,0 дптр, а также дистрофические заболевания роговицы.

СЛТ осуществляли по стандартной методике: по 20–25 лазерных аппликаций наносили в каждом из доступных квадрантов трабекулярной сети, применяя ND:YAG лазер Laserex Solo (Ellex Medical Lasers Limited, Adelaide, Австралия), длина волны — 532 мкм, размер пятна — 400 мкм, экспозиция — 3 нс с использованием гониолинзы Latina SLT (Ocular Instruments, Bellevue, WA); уровень энергии импульса варьировал от 0,6 до 1,0 мДж в зависимости от степени пигментации трабекул. Предоперационная подготовка включала однократную инстилляцию фотила (по показаниям). Срок наблюдения за больными составил 6 лет.

Статистический анализ. У-критерий Манна — Уитни использовался для выявления различия между группами пациентов. Эффективность СЛТ оценивали с использованием анализа выживаемости Каплана — Мейера. Неудачу СЛТ определяли как снижение ВГД < 20% при условии отсутствия дополнительного гипотензивного лечения в виде инстилляций антиглаукомных капель и/или любого гипотензивного вмешательства: повторной СЛТ, антиглаукомной операции, фактоэмульсификации катаракты (ФЭК). Для определения прогностических факторов, влияющих на неудачу СЛТ, использован однофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Оценивались возраст, пол, протяженность воздействия СЛТ на трабекулу, ЦТР, количество и вид гипотензивных капель до операции, исходный уровень ВГД, биометрические параметры глаза, толщина СНВС, периметрические индексы MD, PSD и степень пигментации УПК, а также наличие сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии и сахарного диабета. Числовые данные представлены как среднее \pm SD. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартного пакета программ статистического анализа SPSS 16.0 for Windows. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы больных с ПОУГ и ПЗУГ были однородны по возрасту ($p = 0,175$), полу ($p = 0,092$), количеству капель до СЛТ ($p = 0,113$), толщине СНВС ($p = 0,630$), МД ($p = 0,092$) и PSD ($0,517$), размерам хрусталика ($p = 0,162$) и степени пигментации УПК ($p = 0,489$). При ПОУГ ПЗО составила $24,08 \pm 1,49$ мм, размер передней камеры – $3,33 \pm 0,36$ мм, УПК в верхнем сегменте – $28,7 \pm 5,19^\circ$. ПЗУГ характеризовалась меньшей длиной ПЗО – $22,39 \pm 0,79$ мм ($p = 0,000$), размером передней камеры $2,76 \pm 0,44$ мм ($p = 0,001$), размером УПК в верхнем секторе ($13,76 \pm 4,94^\circ$ при ПЗУГ, $p = 0,003$), а также другими параметрами СЛТ (табл. 1).

Гипотензивный эффект СЛТ достигал 82 и 84 % спустя год после операции, 62 и 68 % — через 2 года, 59 и 63 % — через 3 года, 34 и 42 % — через 4 года, 26 и 38 % — через 5 лет и 4 и 8 % спустя 6 лет для ПЗУГ и ПОУГ соответственно (log rank тест, $p = 0,234$).

Общими для обеих форм глаукомы предикторами неудачи СЛТ явились следующие параметры: ВГД > 24 мм рт. ст. и, как следствие, большее количество гипотензивных препаратов, требуемых для его снижения (более 3 препаратов), толщина роговицы ≤ 540 мкм, корнеальный гистерезис $< 9,5$ мм рт. ст., степень поражения СНВС, вызванного глаукомой (толщина СНВС ≤ 90 мкм), и возраст больных > 68 лет (табл. 2).

Наличие гипертонической болезни и сахарного диабета, а также степень пигментации УПК, вид антиглаукомных капель перед операцией, исходные периметрические индексы не влияли на отдаленный прогноз СЛТ ни при одной форме глаукомы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе впервые был проведен сравнительный анализ предикторов успеха СЛТ при двух формах глаукомы (ПОУГ и ПЗУГ после

ЛИТ) в отдаленном периоде. Результаты показали более высокую эффективность СЛТ при ПОУГ по сравнению с ПЗУГ, что было особенно заметно к концу третьего года после операции, а также выявили различие в факторах, влияющих на эффективность СЛТ при указанных формах глаукомы. Так, для ПЗУГ риск неудачи был связан с размерами хрусталика, глубиной передней камеры и протяженностью воздействия СЛТ на трабекулу. Иными словами, играли роль все те факторы, которые были связаны с анатомическими условиями для проведения СЛТ после ранее выполненной ЛИТ в глазах с закрытым УПК. По-видимому, объяснить менее высокую эффективность СЛТ при ПЗУГ можно тем, что чем мельче передняя камера и чем больше размер хрусталика, тем менее доступны структуры УПК для лазерного воздействия, и, следовательно, оно выполняется на меньшем протяжении. Это предположение согласуется с данными других авторов. Так, в одном из многоцентровых исследований, посвященных эффективности СЛТ при ПЗУГ в сравнении с лечением аналогами простагландинов, авторы отметили, что эта эффективность, хотя и сопоставима, но в группе СЛТ больные нуждались в повторных вмешательствах, что, по мнению авторов, может быть связано с анатомическими особенностями глаз с ПЗУГ, когда протяженность воздействия СЛТ на структуры УПК меньше, чем при ПОУГ [4]. Примечательно, что в этом исследовании срок наблюдения за больными после СЛТ ограничивался полугодом. Тем не менее даже за столь короткий период у 28 % больных возникла потребность в проведении повторной СЛТ, что не совпадает с результатами нашего исследования. Наши наблюдения за больными в течение 6 лет показали, что необходимость в повторных СЛТ при ПЗУГ и ПОУГ в первый год была значительно меньше (см. табл. 1).

Таблица 1. Параметры СЛТ и виды операций в отдаленном периоде в обследуемых группах

Table 1. Selective laser trabeculoplasty (SLT) parameters and hypotensive treatment in long-term follow-up period of patients with primary open angle glaucoma (POAG) and primary angle close glaucoma (PACG)

Параметры Parameters	ПОУГ POAG	ПЗУГ PACG
Количество аппликаций Number of spots	$56,52 \pm 8,60$	$54,5 \pm 7,2$
Средняя энергия, мДж Mean energy, MJ	$0,92 \pm 0,11$	$0,86 \pm 0,19$
ФЭК после СЛТ, % Phaco after SLT, %	7,69	16,95
Количество повторных СЛТ в первый год, % Repeated SLT at first year, %	15,38	13,85
Количество повторных СЛТ > 1 года, % Repeated SLT > 1 year, %	23	26,15
АГО после СЛТ, % Antiglaucoma surgery after SLT, %	1,54	1,54

Таблица 2. Прогностические факторы, связанные с неудачей СЛТ при ПЗУГ и ПОУГ
Table 2. Prognostic factors for fail of SLT in PACG and POAG

Переменная Parameter	Однофакторный анализ (ПЗУГ) Univariate analysis (PACG)			Однофакторный анализ (ПОУГ) Univariate analysis (POAG)		
	ОР OR	ДИ 95 % CI 95 %	Р-значение P-value	ОР OR	ДИ 95 % CI 95 %	Р-значение P-value
Возраст, лет Age, yrs ≤ 68 > 68	1 1,136	1,01–1,27	0,025	1 1,142	1,06–1,23	0,009
Протяженность воздействия The extent of the laser impact < 180° 180° > 180°	1,610 1,381 1	1,035–2,503 1,064–1,659	0,034 0,028	1,784 1,465 0,462	0,98–2,68 1,010–1,688 0,234–1,002	0,104 0,052 0,056
Исходное ВГД, мм рт. ст. Initial IOP, mm Hg ≤ 24 > 24	1 1,167	1,057–1,486	0,020	1 1,128	1,064–1,298	0,011
ЦТР, мкм Central corneal thickness (CCT), µm > 540 ≤ 540	1 1,461	1,243–2,649	0,016	1 1,563	1,182–2,864	0,025
Толщина СНВС, мкм RNFL thickness, µm > 90 ≤ 90	1 1,214	1,011–1,287	0,018	1 1,181	1,007–1,394	0,036
Глубина передней камеры, мм Anterior chamber depth, mm ≤ 2,6 > 2,6	2,573 1	1,865–3,270	0,017	1,374	0,695–1,916	0,461
Толщина хрусталика, мм Lens thickness, mm ≤ 4,86 > 4,86	1 4,173	2,475–6,260	0,010	1 2,598	0,942–1,468	0,297
Количество капель до СЛТ Number of drops before SLT 1 2 3	1,454 1,621 1,517	0,920–2,004 1,002–2,421 1,106–3,802	0,079 0,046 0,030	1,250 1,421 1,642	0,988–1,482 0,994–2,328 1,006–3,274	0,085 0,068 0,034
КГ < 9,5 мм рт. ст. СН < 9,5 mm Hg	1,441	1,192–3,058	0,022	1,486	1,028–2,942	0,030

Примечание. ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ОР = 1: между переменными нет связи; ОР < 1: снижение риска неудачи СЛТ; ОР > 1: увеличение риска неудачи СЛТ.

Note. OR — odds ratio; CI — confidence interval; OR = 1: no connection between the variables; OR < 1: reducing risk of SLT failure; OR > 1: increased risk of SLT failure.

Общим для обеих форм глаукомы фактором, повышающим риск неудачи СЛТ в отдаленном периоде, оказалась исходная степень истончения СНВС. Наши данные противоречат результатам J. Lee и соавт. [17], согласно которым риск неудачи СЛТ ассоциировался с менее выраженным исходным глаукомным поражением, что мы объясняем более коротким сроком наблюдения за больными в указанной работе.

Еще одним фактором неудачи СЛТ, общим для ПОУГ и ПЗУГ, оказался возраст пациентов выше 68 лет, что совпадает с наблюдениями других авторов [14, 18]. По мнению М. Ayala, E. Chen [18], более кратковременный эффект СЛТ у пожилых пациентов объясняется возрастными изменениями тканей

дренажной системы глаза и ограничением выработки простагландинов в ответ на СЛТ, а также ростом выраженности глаукомного поражения с возрастом.

Наиболее противоречивыми следует считать данные литературы о влиянии исходного ВГД и количества местных гипотензивных препаратов для его снижения на результаты СЛТ в отдаленном периоде. Большинство авторов считают, что чем выше исходное ВГД, тем более выражен гипотензивный эффект СЛТ [3, 6, 15, 17, 19, 20–23, 25]. Предполагается, что это может быть связано с более высоким градиентом давления, который в конечном итоге способствует более эффективному трабекулярному оттоку после СЛТ [22]. Точно также этот эффект выше при исходно большем количестве препаратов, которые

больные вынуждены закапывать перед СЛТ для снижения ВГД [17]. Наши результаты показали, что как для больных с ПЗУГ, так и при ПОУГ исходно более высокое ВГД и большее количество капель до операции ассоциировалось с более высоким риском неудачи СЛТ в отдаленном периоде (см. табл. 2). Эти наблюдения согласуются с рядом других исследований, авторы которых в отдаленном периоде (от 6 мес до 5 лет) отмечали, что эффективность СЛТ выше у пациентов с исходно менее высоким ВГД [9, 14, 18, 24] и тех больных, кто применял меньшее количество гипотензивных препаратов до лазерного лечения [9, 14–16]. Полученные результаты имеют большое практическое значение, так как позволяют предположить, что высокое ВГД и необходимость максимального гипотензивного режима являются относительным противопоказанием к СЛТ и обосновывают целесообразность хирургического лечения глаукомы, причем этот вывод относится как к ПЗУГ, так и к ПОУГ.

Кроме того, многие исследования показали, что пол и степень пигментации УПК никак не влияют на успех СЛТ [9, 19, 24]. Эти данные совпадают с нашими наблюдениями. Лишь в единичных работах успех СЛТ ассоциировался со степенью пигментации УПК [19] и уровнем энергии во время операции: по данным М. Ayala, Е. Chen [18] и J. Lee и соавт. [26], чем ниже этот уровень, тем ниже эффект, другие авторы, однако, не нашли этой связи [3, 19].

В литературе имеется лишь одно исследование, где эффективность СЛТ при ПЗУГ сравнивалась с таковой при ПОУГ: по наблюдениям А. Aljasim и соавт. [6], при ПЗУГ она была выше, чем при ПОУГ (84 и 79 % соответственно). Такое расхождение с нашими результатами, несмотря на очень близкие к нашим критерии эффективности СЛТ, мы объясняем более ограниченным сроком наблюдения после СЛТ (6 мес против 6 лет в нашем исследовании), когда еще не возникало потребности в проведении повторных СЛТ или других гипотензивных вмешательств. Другая причина: у некоторых пациентов с ПЗУГ ранее имела место ФЭК или эндоскопическая циклокоагуляция, что не могло не повлиять на поддержание гипотензивного эффекта после СЛТ. В отличие от нашей работы, в исследовании А. Aljasim и соавт. [6] больные имели более продвинутую стадию глаукомы. Возможно, этим объясняется большое количество послеоперационных осложнений в этом исследовании. Послеоперационная гипертензия у больных с ПЗУГ возникала в 2 раза чаще, чем при ПОУГ.

Важное наблюдение А. Aljasim и соавт. [6] состояло в том, что максимальная эффективность СЛТ (92 %) была достигнута в глазах с ПЗУГ, в которых раньше была выполнена ФЭК. Для сравнения: при ПОУГ эффективность достигала 75 %. Эти данные подтверждают наше наблюдение о том, что наличие хрусталика в глазу с ПЗУГ оказывает существенное

влияние на гипотензивный эффект СЛТ в отдаленном периоде.

Результаты настоящего исследования показали, что протяженность воздействия лазера менее 180° увеличивает риск неудачи СЛТ в отдаленном периоде, но только при ПЗУГ. Эти данные совпадают с результатами других авторов [3, 6]. Так, А. Aljasim и соавт. [6], сравнивая результаты СЛТ при ПЗУГ с таковыми в исследовании С. Но и соавт. [3], подчеркивают, что в этой работе СЛТ выполнялась на меньшей протяженности (90°), и это могло оказаться определяющим. В нашей работе количество больных, получивших СЛТ на протяжении более 180°, было примерно одинаковым при ПЗУГ и при ПОУГ. В то же время при ПЗУГ количество пациентов, получивших лечение менее чем на 180°, было в 2 раза выше, что, возможно, объясняет более низкую эффективность СЛТ при ПЗУГ, чем при ПОУГ.

Согласно некоторым исследованиям, центральная толщина роговицы была связана с успехом СЛТ через 12 мес: чем тоньше роговица, тем меньше снижение ВГД [14]. С. Hirneiss и соавт. [27] показали, что биомеханические свойства роговицы являются важными факторами, влияющими на ВГД после СЛТ. Это согласуется с нашими данными, причем при обеих изучаемых формах глаукомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что в случаях начальной стадии ПЗУГ с ранее выполненной ЛИТ имеется больше факторов, повышающих риск неудачи СЛТ в отдаленном периоде, чем при ПОУГ. При этом главными из них являются анатомические предпосылки, не позволяющие в полной мере на более широком протяжении выполнить СЛТ. В то же время высокая эффективность СЛТ при обеих формах глаукомы в первые 3 года показывает важную роль СЛТ как этапа лечения начальной стадии ПЗУГ и ПОУГ.

Литература/References

1. *Latina M.A., Sibayan S.A., Shin D.H., et al.* Q-switched 532-nm Nd:YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty): a multicenter, pilot, clinical study. *Ophthalmology*. 1998; 105: 2082–8. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91129-0
2. *Wong M.O., Lee J.W., Choy B.N., Chan J.C., Lai J.S.* Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Surv. Ophthalmol.* 2015; 60: 36–50. doi: 10.1016/j.survophthal.2014.06.006
3. *Ho C.L., Lai J.S., Aquino M.V., et al.* Selective laser trabeculoplasty for primary angle closure glaucoma with persistently elevated intraocular pressure after iridotomy. *J. Glaucoma*. 2009; 18 (7): 563–6. doi: 10.1097/IJG.0b013e318193c2d1
4. *Narayanaswamy A., Leung C. K., Istantoro D.V., et al.* Efficacy of selective laser trabeculoplasty in primary angle-closure glaucoma: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133 (2): 206–12. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.4893
5. *Matos A.G., Asrani S.G., Paula J.S.* Feasibility of laser trabeculoplasty in angle closure glaucoma: a review of favorable histopathological findings in narrow angles. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017; 28: doi: 10.1111/ceo.12938
6. *Ali Aljasim L., Owaidhah O., Edward D.P.* Selective laser trabeculoplasty in primary angle-closure glaucoma after laser peripheral

- iridotomy: a case-control study. *J. Glaucoma*. 2016; 25 (3): e253–8. doi: 10.1097/IJG.0000000000000282
7. Forbes M., Bansal R.K. Argon laser goniophotocoagulation of the trabecular meshwork in open-angle glaucoma. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1981; 79: 257–75.
 8. Shirakashi M., Iwata K., Nakayama T. Argon laser trabeculoplasty for chronic angle-closure glaucoma uncontrolled by iridotomy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989; 67: 265–70.
 9. Miki A., Kawashima R., Usui S., Matsushita K., Nishida K. Treatment outcomes and prognostic factors of selective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma receiving maximal-tolerable medical therapy. *J Glaucoma*. 2016; 25 (10): 785–9. doi: 10.1097/IJG.0000000000000411
 10. Brooks A.M., Gillies W.E. Do any factors predict a favourable response to laser trabeculoplasty? *Aust. J. Ophthalmol.* 1984; 12:149–53.
 11. Tuulonen A., Airaksinen P.J., Kuulasmaa K. Factors influencing the outcome of laser trabeculoplasty. *Am. J. Ophthalmol.* 1985; 99: 388–91.
 12. Wishart P.K., Nagasubramanian S., Hitchings R.A. Argon laser trabeculoplasty in narrow angle glaucoma. *Eye*. 1987; 567–76.
 13. Weiss H.S., Shingleton B.J., Goode S.M., Bellows A.R., Richter C.U. Argon laser gonioplasty in the treatment of angle-closure glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1992; 114 (1): 14–8.
 14. Shah M., Eliassi-Rad B. Predictive factors of selective laser trabeculoplasty (SLT) outcome in open-angle glaucoma patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53: 5964. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2359663>
 15. Barretto G.C., Biteli L.G., Moreno P.A., Prata T.S. Selective laser trabeculoplasty: predictors of short-term surgical outcomes in open-angle glaucoma patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52: 2624.
 16. Woo D.M., Healey P.R., Graham S.L., Goldberg I. Intraocular pressure-lowering medications and long-term outcomes of selective laser trabeculoplasty. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 43 (4): 320–7.
 17. Lee J.W., Liu C.C., Chan J.C., Lai J.S. Predictors of success in selective laser trabeculoplasty for normal tension glaucoma. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec; 93 (28): e236. doi: 10.1097/MD.0000000000000236
 18. Ayala M., Chen E. Predictive factors of success in selective laser trabeculoplasty (SLT) treatment. *Clin. Ophthalmol.* 2011; 5: 573–6. doi: 10.2147/OPHTH.S19873
 19. Mao A.J., Pan X.J., McIlraith I., et al. Development of a prediction rule to estimate the probability of acceptable intraocular pressure reduction after selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J. Glaucoma*. 2008; 17 (6): 449–54. doi: 10.1097/IJG.0b013e31815f52cb
 20. Singh D., Coote M.A., O'Hare F., et al. Topical prostaglandin analogues do not affect selective laser trabeculoplasty outcomes. *Eye (Lond)*. 2009; 23 (12): 2194–9. doi: 10.1038/eye.2009.1
 21. Hodge W.G., Damji K.F., Rock W., et al. Baseline IOP predicts selective laser trabeculoplasty success at 1 year post-treatment: results from a randomized clinical trial. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89 (9): 1157–60. doi:10.1136/bjo.2004.062414
 22. Pillunat K.R., Spoerl E., Elfes G., Pillunat L.E. Preoperative intraocular pressure as a predictor of selective laser trabeculoplasty efficacy. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94 (7): 692–6. doi: 10.1111/aos.13094
 23. Bruen R., Lesk M.R., Harasymowyc P. Baseline factors predictive of SLT response: a prospective study. *Journal of Ophthalmology*. 2012 Volume 2012, Article ID 642869, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2012/642869>
 24. Kano K., Kuwayama Y., Mizoue S., Ito N. Clinical results of selective laser trabeculoplasty. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1999; 103: 612–6.
 25. Martow E., Hutnik C. M., Mao A. SLT and adjunctive medical therapy: a prediction rule analysis. *J. of Glaucoma*. 2011 Apr; 20 (4): 266–70. doi:10.1097/IJG.0b013e3181e3d2c1
 26. Lee J.W., Wong M.O., Liu C.C., Lai J.S. Optimal selective laser trabeculoplasty energy for maximal intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *J. Glaucoma*. 2015; 24 (5): 128–31. doi: 10.1097/IJG.0000000000000215
 27. Hirmeiss C., Sekura K., Brandlhuber U., Kampik A., Kernt M. Corneal biomechanics predict the outcome of selective laser trabeculoplasty in medically uncontrolled glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013; 251 (10): 2383–8. doi: 10.1007/s00417-013-2416-2.17
 28. Gracner T., Naji M., Hudovernik M., Gracner B., Pahor D. Predictive factors of successful selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2007 Dec; 224 (12): 922–6. doi: 10.1055/s-2007-963744
 29. Rosman M., Aung T., Ang L.P., et al. Chronic angle-closure with glaucomatous damage: long-term clinical course in a North American population and comparison with an Asian population. *Ophthalmology*. 2002; 109: 2227–31.
 30. Alsbirk P.H. Anterior chamber depth and primary angle closure glaucoma. An epidemiologic study in Greenland Eskimos. *Acta Ophthalmol Copenh.* 1975; 53: 89–104.
 31. Lee D.A., Brubaker R.F., Ilstrup D.M. Anterior chamber dimensions in patients with narrow angles and angle-closure glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1984; 102: 46–50.
 32. Congdon N.G., Youlin Q., Quigley H., et al. Biometry and primary angle-closure glaucoma among Chinese, white, and black populations. *Ophthalmology*. 1997; 104: 1489–95.

Поступила: 01.02.2018

Принята к печати: 07.09.2019

Для контактов: Наталия Ивановна Курышева
E-mail: e-natalia@list.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-39-47>

Дифференциальная диагностика капиллярных гемангиом сетчатки и вазопролиферативных опухолей

В.В. Нероев — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор

Т.Н. Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований

А.Ю. Новикова — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

М.В. Рябина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

П.А. Илюхин — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

К.А. Рамазанова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

Цель работы — представить основные дифференциально-диагностические критерии капиллярной гемангиомы сетчатки (КГС) и вазопролиферативной опухоли (ВПО) для повышения эффективности диагностики этих заболеваний. **Материал и методы.** Проведено комплексное офтальмологическое обследование 19 (26 глаз) пациентов в возрасте 19–66 лет (в среднем $31,89 \pm 11,30$ года) с сосудистыми новообразованиями сетчатки периферической локализации, включавшее, помимо стандартных методов, фундус-фоторегистрацию, флюоресцентную ангиографию (ФАГ), оптическую когерентную томографию сетчатки и комплексное ультразвуковое исследование с использованием режимов В-сканирования, эходенситометрии, цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии (ИД). **Результаты.** На основании анализа особенностей клинической картины и результатов выполненных исследований выявлены следующие дифференциально-диагностические критерии: возраст развития КГС и ВПО, их локализация на глазном дне, значение акустической плотности образования, вовлеченность парного глаза, величина максимальной систолической скорости кровотока в центральной вене сетчатки. **Заключение.** Дифференциальная диагностика КГС и ВПО требует комплексного подхода и должна основываться не только на данных анамнеза и клинической картине, но и на результатах инструментальных методов исследования: ФАГ, эхографии и ЦДК.

Ключевые слова: капиллярная гемангиома сетчатки, болезнь Гиппеля — Линдау, вазопролиферативные опухоли, внутриглазные сосудистые опухоли, цветовое доплеровское картирование

Для цитирования: Нероев В.В., Киселева Т.Н., Новикова А.Ю., Рябина М.В., Илюхин П.А., Рамазанова К.А. Дифференциальная диагностика капиллярных гемангиом сетчатки и вазопролиферативных опухолей. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 39-47. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-39-47

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Differential diagnosis of retinal capillary hemangiomas and vasoproliferative tumors

V.V. Neroev — Corresponding member of RAS, Dr. Med. Sci., Professor, director

T.N. Kiseleva — Dr. Med. Sci., Professor, head of ultrasound diagnostic department

A.Yu. Novikova — Ph. D. student, department of retinal and optic nerve pathology

M.V. Ryabina — Cand. Med. Sci., Senior researcher, department of retinal and optic nerve pathology

P.A. Ilyukhin — Cand. Med. Sci., Researcher, department of retinal and optic nerve pathology

K.A. Ramazanova — Cand. Med. Sci., Researcher, ultrasound diagnostic department

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

paulilukhin@gmail.com

Purpose. To propose the major differential diagnostic criteria of retinal capillary hemangioma (RCH) and vasoproliferative tumor (VPT) aimed at increasing the efficiency of the diagnosis of these diseases. **Material and methods.** A comprehensive ophthalmologic examination of 19 (26 eyes) patients, aged 19 to 66 (ave. 31.89 ± 11.30 yrs), with vascular neoplasms of peripheral localization included, beside the standard techniques, fundus photoregistration, fluorescein angiography (FAG), optical coherence tomography of the retina and a combined ultrasound testing using B scanning, echographic densitometry, colour Doppler imaging (CDI), and pulse Doppler imaging. **Results.** Based on the analysis of the clinical picture and the results of the tests performed, the following differential diagnostic criteria were proposed: the age at which RCH and VPT developed, their localization in the eye fundus, and the value of the maximal systolic blood flow velocity in the central vein of the retina. **Conclusion.** Differential diagnostics of RCH and VPT requires combined approaches and should take into account, in addition to case history and the clinical picture, also the results of instrumental testing techniques: FAG, echography and CDI.

Keywords: retinal capillary hemangioma, Hippel — Lindau disease, vasoproliferative tumors, intraocular vascular tumors, color Doppler imaging

For citation: Neroev V.V., Kiseleva T.N., Novikova A.Yu., Ryabina M.V., Ilyukhin P.A., Ramazanova K.A. Differential diagnosis of retinal capillary hemangiomas and vasoproliferative tumors. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 39-47 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-39-47

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Капиллярная гемангиома сетчатки (КГС) является доброкачественной опухолью, гистологическая структура которой представлена капилляроподобными сосудистыми каналами, окруженными вакуолизированными стромальными клетками, а также более мелкими опухолеподобными клетками, экспрессирующими маркеры стволовых клеток [1, 2]. В 75 % случаев КГС возникает спорадически, а в 25 % ассоциируется с болезнью Гиппеля — Линдау [3]. Этот редкий наследственный опухольный синдром характеризуется возникновением ряда доброкачественных и злокачественных опухолей, а также кист различных локализаций, таких как гемангиобластомы центральной нервной системы и сетчатки, карциномы и кисты почек, феохромоцитомы, нейроэндокринные опухоли и кисты поджелудочной железы, опухоли внутреннего уха, кисты печени, цистаденомы придатка яичка и широкой связки матки [4–7]. КГС у пациентов с болезнью Гиппеля — Линдау

является наиболее частым и ранним проявлением заболевания. По данным литературы, частота ее возникновения варьирует от 49 до 85 %, а средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет около 25 лет [6, 8]. Таким образом, постановка офтальмологом своевременного и правильного диагноза имеет большое значение, как для прогноза зрительных функций, так и для жизни пациента.

Офтальмоскопическая картина КГС зависит от локализации, размера и характера роста опухоли. Классическая клиническая картина КГС характеризуется наличием округлого образования оранжево-красного цвета, чаще локализующегося на периферии глазного дна в верхнем или нижнем височных квадрантах [5, 9, 10]. Кроме того, особенностью КГС периферической локализации является наличие питающих, извитых артериальных и венозных сосудов, диаметр которых увеличивается по мере роста опухоли [11, 12].

Осложнения, связанные с ростом КГС, могут иметь экссудативный или тракционный характер [4, 11]. Наиболее часто наблюдаются макулярный отек, отложение твердого экссудата в макуле, экссудативная отслойка сетчатки [11]. Вторичная глиальная пролиферация приводит к возникновению тракционной отслойки, формированию эпиретинального фиброза [11, 12]. Реже может возникать гемофтальм, суб- и эпиретинальные кровоизлияния [11, 13]. Развитие этих осложнений может привести к необратимой потере зрения, а также создает дополнительные трудности в диагностике КГС, когда отслойка сетчатки и/или фиброглиальная пролиферация частично или полностью скрывают опухоль, изменяют ее контур и цвет. В таких случаях КГС необходимо дифференцировать с такими заболеваниями, как ретинит Коатса, врожденная артериовенозная мальформация сетчатки, увеальная меланома, ретинобластома [14–16]. Кроме того, дифференциальная диагностика проводится с такими сосудистыми новообразованиями сетчатки, как кавернозная гемангиома и вазопротрофиеративная опухоль (ВПО) [17, 18]. Последнее заболевание вызывает наибольшие трудности для диагностики.

ВПО относятся к очень редким доброкачественным образованиям сетчатки, которые были выделены в отдельную нозологическую группу лишь в 1982 г. [19]. Патогенез данного заболевания остается до конца неизученным. Однако изучение гистологической структуры ВПО привело к предположению о том, что образование является не истинной опухолью, а, вероятно, представляет собой реактивную пролиферацию [20]. Так, Р. Hiscott и Н. Mudhar [20] с помощью иммуногистохимического исследования выявили в составе опухоли пигментные эпителиальные клетки сетчатки, глиальные и сосудистые элементы. Это позволило им предположить, что ВПО на самом деле является проявлением пролиферативной витреоретинопатии [20, 21].

Ретинальные ВПО в 74 % случаев являются идиопатическими, а в 26 % — вторичными по отношению к таким заболеваниям и состояниям, как пигментный ретинит, увеит, ретинопатия недоношенных, ретинит Коатса, токсоплазмоз, токсокароз, синдром Ваарденбурга, серповидноклеточная анемия, хирургия отслойки сетчатки, травмы глазного яблока [17, 22–25].

Офтальмоскопическая картина ВПО характеризуется наличием на периферии сетчатки, чаще в нижнем височном квадранте, шаровидного или куполообразного желто-розового образования с видимой сетью мелких телеангиэктатических сосудов на поверхности. В большинстве случаев питающие опухоль сосуды имеют нормальный или слегка увеличенный калибр. Более чем в половине вторичных ВПО по краю опухоли наблюдается гиперплазия пигментного эпителия [25, 26].

Прогноз для зрительных функций при ВПО так же серьезен, как и при КГС, так как опухоль часто

осложняется экссудативной отслойкой сетчатки, эпиретинальным фиброзом, гемофтальмом, макулярным отеком [25].

Несмотря на то, что в литературе (преимущественно зарубежной) представлено достаточно подробное описание клинической картины КГС и ВПО, нередко на практике диагностика данных патологий вызывает немалые трудности.

ЦЕЛЬ клинического наблюдения — представить практикующим офтальмологам основные дифференциально-диагностические критерии КГС и ВПО и повысить эффективность диагностики этих заболеваний.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 19 (26 глаз) пациентов, в том числе 12 (63,2 %) женщин и 7 (36,8 %) мужчин, в возрасте 19–66 лет (в среднем $31,89 \pm 11,30$ года) с сосудистыми новообразованиями сетчатки периферической локализации. Монокулярное поражение было отмечено в 10 (52,6 %) случаях, бинокулярное — в 9 (47,4 %).

На момент обращения к офтальмологу диагноз «болезнь Гиппеля — Линдау» ранее был поставлен у 3 (15,8 %) пациентов. Системные проявления заболевания характеризовались наличием гемангиобластомы мозжечка и/или спинного мозга, кист почек и поджелудочной железы, карциномы почки. У 4 (21,1 %) пациентов имелись анамнестические данные о наследственном характере заболевания. В остальных случаях пациенты либо впервые самостоятельно обратились в МНИИ ГБ им. Гельмгольца с жалобами на снижение зрения, появление плавающих «точек», искажение изображения, либо были направлены из поликлиник по месту жительства со следующими диагнозами: «новообразование хориоидеи» — 4 (21,1 %) случая, «ретинит Коатса» — 3 (15,8 %) случая, «гемофтальм неясной этиологии» — 2 (10,5 %) случая, «хориоретинит» — 2 (10,5 %) случая, «нейроретиноваскулит» — 1 (5,3 %) случай.

Диагноз «КГС сетчатки» или «ВПО» устанавливался на основании анамнеза и данных клинико-инструментальных стандартных и специальных офтальмологических методов исследования. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, которое включало: визометрию, тонометрию, рефрактометрию, статическую периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, фундус-фоторегистрацию, флюоресцентную ангиографию (ФАГ), оптическую когерентную томографию сетчатки и комплексное ультразвуковое исследование с использованием режимов В-сканирования, эходенситометрии, цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии (ИД).

Метод ЦДК использовали для визуализации кровотока в ретробульбарных сосудах: глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), медиальных и

латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), верхней глазной вене (ВГВ). С помощью ИД определяли спектр доплеровского сдвига частот (СДСЧ) и основные количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость (V_{syst}), конечную диастолическую скорость (V_{diast}) кровотока и индекс резистентности (RI). Учитывая наличие монофазного минимального пульсирующего кровотока в ЦВС, в этом сосуде регистрировали лишь V_{syst} . Кроме того, метод ЦДК применялся для выявления собственной васкуляризации образования, а также качественной и количественной оценки кровотока в ретинальных сосудах, питающих опухоль.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием прикладных компьютерных программ Microsoft Excel 2010, BioStat. Проводился расчет среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического (σ), минимального и максимального значения. При сравнении частот встречаемости признака использовался точный критерий Фишера. Достоверными признавались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов исследования все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 11 (19 глаз) пациентов, среди которых 7 (63,6 %) женщин и 4 (36,4 %) мужчин в возрасте 19–38 лет (в среднем $26,73 \pm 5,64$ года). Острота зрения с коррекцией у этих пациентов варьировала от 0,01 до 1, составляя в среднем $0,7 \pm 0,4$. Бинокулярный характер поражения выявлен в 8 (72,7 %) случаях.

В данной группе при офтальмоскопии у 10 пациентов наблюдалась классическая клиническая картина КГС. На периферии глазного дна обнаруживались опухоли в виде красновато-оранжевого округлого образования с расширенными и извитыми афферентными и эфферентными сосудами (рис. 1). В одном случае из-за наличия выраженной фиброглиальной пролиферации не удавалось четко визуализировать опухоль, однако также отмечалось наличие расширенных и извитых питающих сосудов (рис. 2). Кроме того, характерное изменение сосудов сетчатки выявлялось даже при небольших размерах капиллярной гемангиомы. Так, в литературе расширение и извитость сосудов сетчатки отмечались при диаметре опухоли всего 1,5 мм [27].

Капиллярные гемангиомы локализовались как на средней, так и на крайней периферии сетчатки и в 7 (63,6 %) случаях имели множественный характер. Наиболее частая локализация образования у обследуемых па-

циентов — наружные отделы сетчатки, особенно верхненааружный (72,7 %) и нижненааружный (54,5 %) квадранты. Это согласуется с результатами исследований, в которых поражение данных отделов сетчатки также указывается как наиболее распространенное [5, 28].

Во всех глазах с КГС выявлялись осложнения экссудативного характера. Так, в 3 (15,8 %) глазах определялась распространенная экссудативная отслойка сетчатки, в 10 (52,6 %) — локальная отслойка в области локализации опухоли. Макулярный отек диагностирован в 4 (21,1 %) глазах. Кроме того, во всех случаях отмечалось отложение твердого экссудата различной степени выраженности в разных секторах глазного дна, при этом в 3 (15,8 %) глазах выявлено массивное отложение экссудата в макулярной зоне. Кроме экссудативных проявлений КГС, в 13 (68,4 %) глазах имелись признаки глиальной пролиферации в виде эпиретинального фиброза различной степени выраженности в зоне локализации самой опухоли, а также в 3 (15,8 %) глазах — макулярной эпиретинальной мембраны. По данным литературы геморрагические осложнения при КГС встречаются редко и составляют всего 3 % [5]. В нашем наблюдении только в 1 (5,3 %) случае выявлялись геморрагии в зоне ангиоматозного узла.

Для ранней и дифференциальной диагностики КГС важную роль играет метод ФАГ, позволяющий в различные фазы исследования четко различить приводящий и отводящий сосуды, а также выявить мелкие опухоли, неразличимые офтальмоскопически [10]. На ангиограммах с флюоресцеином у всех пациентов данной группы отмечалось характерное контрастирование КГС в раннюю артериальную фазу с нарастанием диффузии красителя за ее пределы по ходу исследования (рис. 3).

Помимо ФАГ, значимый вклад в диагностику внутриглазных образований и связанных с ними осложнений вносят ультразвуковые методы иссле-



Рис. 1. Цветная фотография глазного дна: капиллярная гемангиома сетчатки с расширенными и извитыми питающими сосудами

Fig. 1. Colour photography of the ocular fundus: retinal capillary hemangioma with feeding vessels



Рис. 2. Цветная фотография глазного дна: капиллярная гемангиома сетчатки, прикрытая фиброзной тканью

Fig. 2. Colour photography of the ocular fundus: retinal capillary hemangioma covered with fibrous tissue

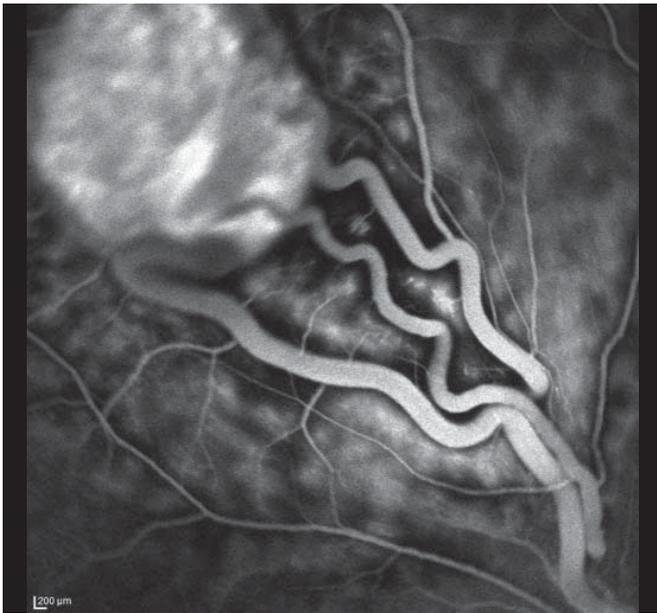


Рис. 3. Флюоресцентная ангиограмма пациента с капиллярной гемангиомой сетчатки

Fig. 3. Fluorescent angiogram of a patient with retinal capillary hemangioma

дования, получившие широкое применение в офтальмологии из-за неинвазивности, безопасности, отсутствия необходимости предварительной подготовки пациента, а также возможности использования при непрозрачности оптических сред [29].

На основании ультразвукового исследования в В-режиме был выполнен анализ размеров и акустической плотности капиллярной гемангиомы. Во всех случаях определялись одиночные или множественные правильной формы гиперэхогенные очаги с неоднородной структурой. Размеры капиллярной гемангиомы в среднем составляли: проминенция — $1,5 \pm 0,6$ мм (от 0,5 до 2,7 мм), диаметр основания — $5,6 \pm 2,4$ мм (от 1,0 до 11,5 мм). Акустическая плотность опухоли в режиме двухмерных тканевых гистограмм варьировала в широких пределах: от 44 до 176 (в среднем $112,6 \pm 31,3$) усл. ед.

Исследование гемодинамики в орбитальных сосудах у пациентов данной группы выявило повышенное значение V_{syst} кровотока в ЦВС (рис. 4), которое в среднем составляло $8,3 \pm 2,7$ см/с, что превышало представленное ранее в литературе среднее значение этого показателя [30]. Минимальный размер КГС, при котором с помощью ЦДК и ИД удавалось регистрировать кровотоки в питающих опухоль ретинальных сосудах, составил 1,1 мм. Показатели V_{syst} в питающих сосудах артериального типа варьировали от 5,5 до 13,3 см/с (среднее значение — $9,2 \pm 2,6$ см/с), что отличается от данных, представленных A. Gulani и соавт. [31], согласно которым в питающих артериях имеет место высокоскоростной кровотоки (в среднем 20,5 см/с). Средние показатели V_{syst} в питающих сосудах венозного типа находились в пределах 3,41–5,59 см/с (в среднем $4,2 \pm 0,7$ см/с) (рис. 5).

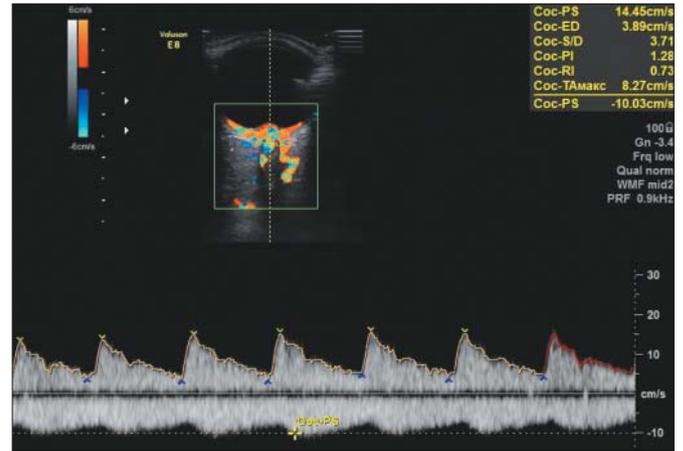


Рис. 4. Спектр доплеровского сдвига частот кровотока в ЦВС у пациента с капиллярной гемангиомой сетчатки

Fig. 4. Doppler frequency shift spectrum of blood flow in the central retinal vein in a patient with retinal capillary hemangioma

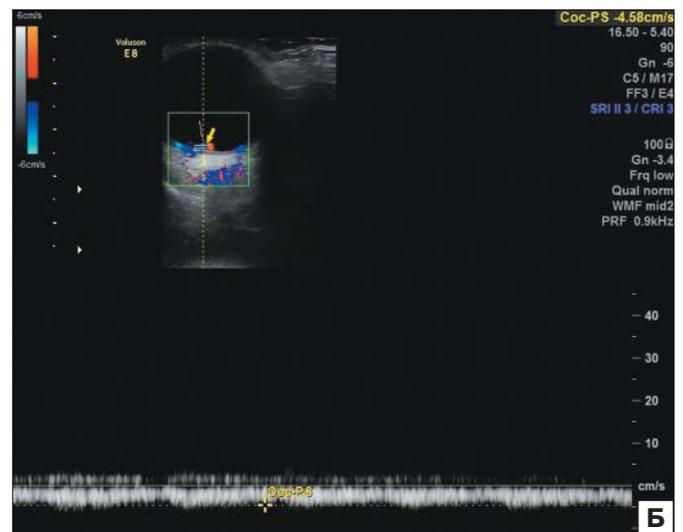
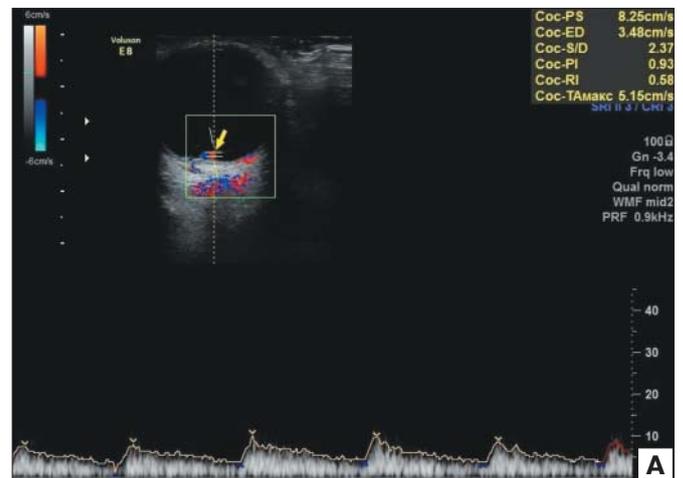


Рис. 5. Спектр доплеровского сдвига частот кровотока в сосудах, питающих капиллярную гемангиому. А — в сосуде артериального типа (стрелка). Б — в сосуде венозного типа (стрелка)

Fig. 5. Doppler frequency shift spectrum of blood flow in the vessels feeding retinal capillary hemangioma. A — in the artery (arrow). B — in the vein (arrow)

Таким образом, представленные эхографические особенности КГС и гемодинамические изменения в ЦВС могут быть использованы как дополнительные дифференциально-диагностические критерии.

На основании проведенного комплексного клинического обследования пациентам был поставлен диагноз: «КГС». У 2 пациентов, изначально обратившихся к офтальмологу, при дальнейшем обследовании у невролога и проведении компьютерной томографии головного и спинного мозга были выявлены кистозные образования с солитарным узлом, что соответствовало картине гемангиобластомы центральной нервной системы. Таким образом, данным пациентам был поставлен диагноз: «болезнь Гиппеля — Линдау».

Во вторую группу вошло 8 (9 глаз) пациентов, в том числе 5 (62,5 %) женщин и 3 (37,5 %) мужчин, с клинической картиной ВПО, в возрасте 24–66 лет (в среднем $39,1 \pm 13,4$ года), характерном для данного заболевания. Так, по результатам исследования С. Shields и соавт. [17, 26], ВПО в основном встречаются у людей в возрасте от 40 до 60 лет ($M = 44$ года) и чаще являются первичными, а в 26 % случаев — вторичными по отношению к врожденным, воспалительным, сосудистым, травматическим, дистрофическим и дегенеративным глазным заболеваниям. В нашем наблюдении один пациент ранее перенес токсоплазмозный хориоретинит. Острота зрения с коррекцией пациентов этой группы варьировала от 0,01 до 1,0 и составляла в среднем $0,6 \pm 0,3$.

Согласно данным литературы, ВПО имеют тенденцию к локализации в нижних отделах на крайней периферии глазного дна, особенно в нижнетемпоральном сегменте (42 %). При первичных ВПО выявляются, как правило, солитарные опухоли, а характер поражения — монокулярный, в то время как вторичные ВПО чаще являются мультифокальными и двусторонними [17, 21, 26].

Среди обследованных нами пациентов в 6 (66,7 %) глазах опухоли локализовались в нижневисочном квадранте сетчатки, в 2 (22,2 %) — в верхневисочном, в 1 (11,1 %) — в нижненосовом. У 7 (87,5 %) пациентов отмечался монокулярный характер поражения.

Несмотря на периферическую локализацию, ВПО представляет серьезную угрозу для зрения в связи с развитием осложнений. Наиболее частыми (до 80 %) являются экссудативные осложнения: суб- и интратретинальное отложение твердого экссудата, экссудативная отслойка сетчатки [17]. Кроме того, по сравнению с КГС у пациентов нередко выявляются суб- и интратретинальные геморрагии, гемофтальм [32]. К потере зрения также могут привести ассоциированные поражения макулярной области: эпиретинальный фиброз (31 %) или макулярный отек (18 %) [17, 20]. Поэтому всегда должно проводиться

тщательное исследование периферии сетчатки в случае выявления макулярной эпиретинальной мембраны или макулярного отека, чтобы исключить наличие ВПО.

В нашем наблюдении из возможных осложнений отмечались: в 6 (66,7 %) глазах — отложение твердого экссудата в зоне локализации опухоли, в 2 (22,2 %) глазах — субтотальная экссудативная отслойка сетчатки, в 3 (33,3 %) глазах — геморрагии в зоне ВПО различной степени выраженности, в 2 (22,2 %) глазах — частичный гемофтальм, в 3 (33,3 %) глазах — макулярный отек и в 2 (22,2 %) глазах — макулярная эпиретинальная мембрана.

Офтальмоскопически на крайней периферии глазного дна выявлялись образования сетчатки желто-розового или серо-белого цвета. Такое различие в цвете опухоли может быть связано с количеством глиального компонента в ее составе. Питающие сосуды имели нормальный диаметр или были слегка увеличены, в отличие от изменений сосудов при КГС (рис. 6). В 2 случаях образование частично было скрыто преретинальными геморрагиями, а в одном случае вокруг опухоли отмечались участки атрофии и гиперплазии пигментного эпителия сетчатки (рис. 7).

ФАГ часто технически затруднена или даже невозможна, учитывая периферический характер расположения большинства ВПО. В случаях, где возможно провести исследование, на ангиограммах отмечается быстрое заполнение опухоли флуоресцеином в раннюю артериальную фазу с последующим нарастанием гиперфлуоресценции и диффузным просачиванием красителя в поздней фазе. Аневризмы и расширенные сосуды на поверхности и внутри ВПО становятся более выраженными при ангиографии (рис. 8). Кроме того, в одном случае на ангиограммах нами было отмечено наличие сосудистых аномалий вокруг самой опухоли (рис. 9).

Ультразвуковое В-сканирование показало у пациентов наличие гиперэхогенного солидного образования правильной формы с неоднородной структурой. Размеры ВПО в среднем составляли: проминенция — $1,6 \pm 0,5$ мм (от 1,2 до 2,3 мм), диаметр основания — $4,5 \pm 1,2$ мм (от 3,0 до 6,2 мм). Акустическая плотность опухоли варьировала от 42 до 155 (в среднем $95,1 \pm 28,4$) усл. ед.

Анализ параметров кровотока в сосудах глаза у пациентов с ВПО не выявил каких-либо изменений гемодинамики. Так, максимальная систолическая скорость кровотока в ЦВС составила в среднем $5,9 \pm 0,8$ см/с, что соответствует нормальному диапазону. При сравнении V_{syst} кровотока в ЦВС пациентов из первой и второй группы выявлено, что ее повышение у пациентов с КГС является статистически значимым ($p < 0,05$).

Из-за локализации опухолей на крайней периферии не удалось выполнить оценку кровотока в питающих сосудах.

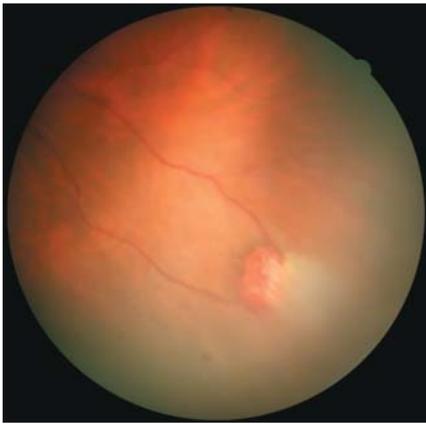


Рис. 6. Цветная фотография глазного дна: вазопролиферативная опухоль желто-розового цвета с геморрагиями на поверхности и незначительным расширением питающих сосудов

Fig. 6. Colour photograph of the ocular fundus: yellow-pink vasoproliferative tumor with hemorrhages on the surface and a slight expansion of the feeding vessels

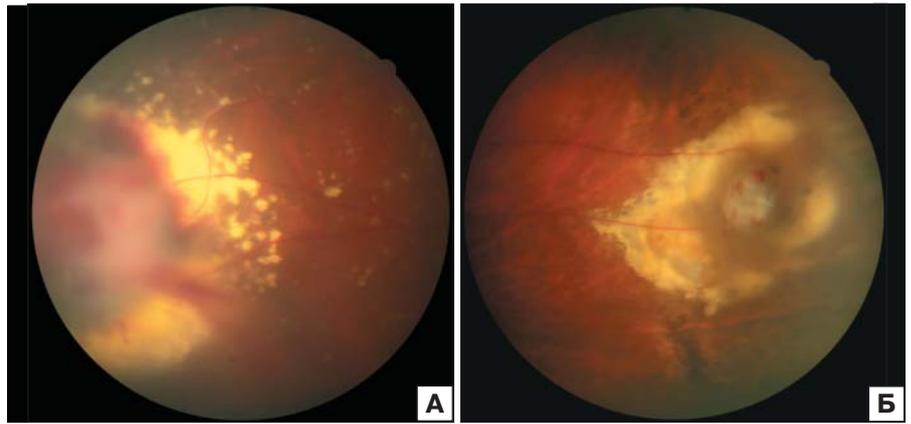


Рис. 7. Цветные фотографии глазного дна. А — массивные геморрагии в зоне вазопролиферативной опухоли, отложение суб- и интратетинального твердого экссудата. Б — отложение твердого экссудата, участки атрофии и гиперплазии пигментного эпителия вокруг опухоли

Fig. 7. Color photographs of the fundus. A — massive hemorrhages in the area of vasoproliferative tumor, deposition of sub- and intraretinal solid exudate. Б — deposition of solid exudate, areas of atrophy and hyperplasia of the pigment epithelium around the tumor

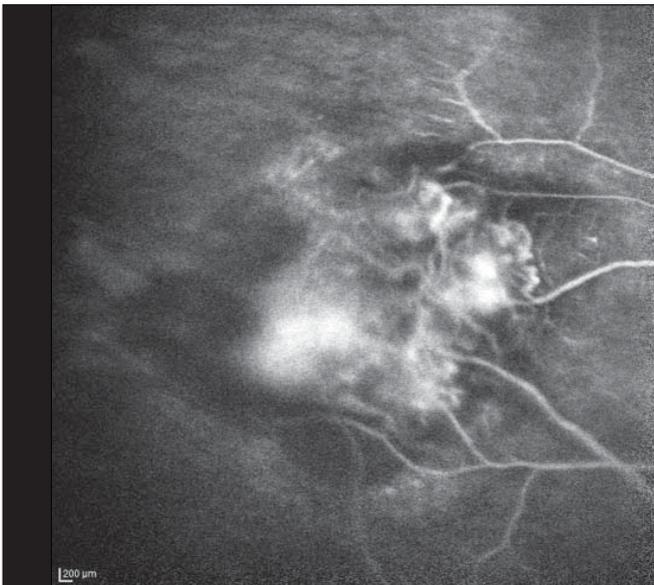


Рис. 8. Флюоресцентная ангиограмма пациента с вазопролиферативной опухолью: контрастирование расширенных сосудов внутри опухоли, позднее просачивание флюоресцеина

Fig. 8. Fluorescent angiogram of a patient with a vasoproliferative tumor: contrasting of the dilated vessels inside the tumor, late leakage of fluorescein

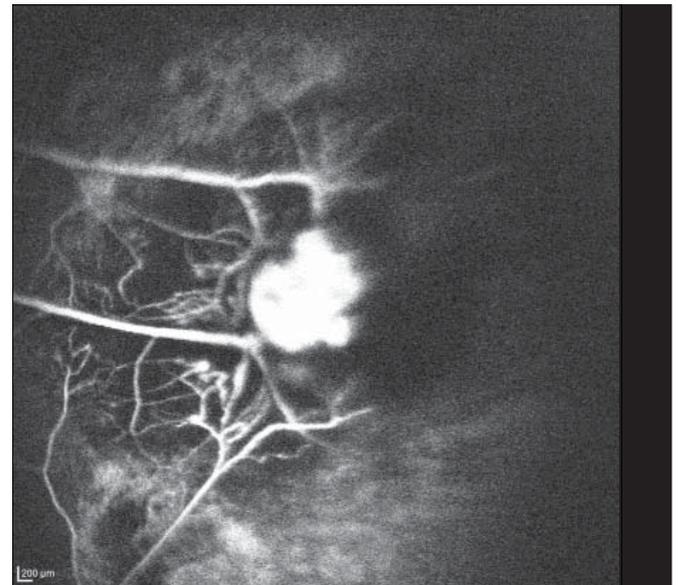


Рис. 9. Флюоресцентная ангиограмма: вазопролиферативная опухоль, окруженная сосудистыми аномалиями (телеангиоэктазии)

Fig. 9. Fluorescent angiogram: a vasoproliferative tumor surrounded by vascular anomalies (telangiectasia)

Таким образом, анализ особенностей клинической картины, данных ангиографии, эхографии, ЦДК и ИД дают возможность провести дифференциальную диагностику между этими двумя заболеваниями. Основные дифференциально-диагностические критерии КГС и ВПО представлены в таблице.

ВЫВОДЫ

1. Дифференциальная диагностика КГС и ВПО требует комплексного подхода и должна основываться не только на данных анамнеза, клинической

картине, но и на данных инструментальных методов исследования: ФАГ, эхографии и ЦДК.

2. Своевременная диагностика КГС, ассоциированной с болезнью Гиппеля — Линдау, определяет прогноз не только для зрительных функций, но зачастую и для жизни пациента. Поэтому наблюдение этих больных требует участия различных специалистов.

3. Впервые выявлено достоверное различие максимальной систолической скорости кровотока в ЦВС у пациентов с КГС и ВПО. Таким образом, уве-

Таблица. Дифференциально-диагностические критерии капиллярной гемангиомы сетчатки и вазопролиферативной опухоли
Table. Differential diagnostic criteria for retinal capillary hemangioma and vasoproliferative tumor

Критерий оценки Evaluation criterion	Капиллярная гемангиома сетчатки Retinal capillary hemangioma	Вазопролиферативная опухоль Vasoproliferative tumor
Средний возраст пациентов, лет Average age of patients, years	26,73 ± 5,64	39,1 ± 13,4
Преимущественная локализация Preferred localization	Средняя и/или крайняя периферия сетчатки Чаще верхненааружный, нижненааружный квадранты Middle and / or extreme periphery of the retina Often the upper outer, lower outer quadrants	Крайняя периферия, нижние отделы сетчатки Чаще нижненааружный квадрант Extreme periphery, lower parts of the retina More often lower external quadrant
Вовлеченность парного глаза Fellow eyes involvement	Монокулярная или бинокулярная Monocular or binocular	Чаще монокулярная More often monocular
Количество образований Number of formations	Одиночная или множественная Solitary or multiple	Чаще одиночная More often solitary
Семейный анамнез Family history	Наличие у родственников капиллярных гемангиом различной локализации The presence of relatives with capillary hemangiomas of various localization	Не отягощен Not burdened
Связь с другими глазными заболеваниями Relationship with other eye diseases	Нет No	Возможна при вторичных опухолях Possible with secondary tumors
Клиническая картина Clinical picture	Округлое образование оранжево-красного цвета с резко расширенными и извитыми питающими сосудами Rounded formation of orange-red color with sharply extended and convoluted feeding vessels	Образование желто-розового или серо-белого цвета Питающие сосуды нормального калибра или незначительно расширены Formation of yellow-pink or gray-white color Feeding vessels are of normal caliber or slightly dilated
Характер осложнений Nature of the complications	Экссудативный или тракционный, редко наблюдаются геморрагические осложнения Exudative or traction, rarely observed hemorrhagic complications	Экссудативный, тракционный, геморрагический Exudative, traction, hemorrhagic
Ангиографическая картина Angiographic picture	Контрастирование опухоли и расширенных питающих сосудов в артериальную фазу ангиографии с нарастанием гиперфлюоресценции и диффузией красителя на поздних фазах Contrasting of the tumor and dilated feeding vessels in the arterial phase of angiography with the increase of hyperfluorescence and leakage of dye in the late phases	Визуализация аномальных сосудов опухоли и сопредельных с ней областей сетчатки в ранние фазы исследования с диффузным просачиванием красителя на поздних фазах Visualization of abnormal tumor vessels and adjacent areas of the retina in the early phases of the study with diffuse dye leakage in the late phases
Эхографические признаки Echographic features	Правильной формы гиперэхогенные очаги с неоднородной структурой Среднее значение акустической плотности 112,6 ± 31,3 усл. ед. Hyperechoic foci with regular shape and heterogeneous structure The average value of acoustic density 112.6 ± 31.3 R.U.	Правильной формы гиперэхогенное солидное образование с неоднородной структурой Среднее значение акустической плотности 95,1 ± 28,4 усл. ед. Hyperechoic solid formation with regular shape and heterogeneous structure The average value of acoustic density 95.1 ± 28.4 R.U.
Кровоток в центральной вене сетчатки Blood flow in the central retinal vein	Увеличение показателя максимальной систолической скорости кровотока Increase of the maximal systolic blood flow velocity	Не изменен Unchanged

личение скорости кровотока в ЦВС при КГС может использоваться как дополнительный дифференциально-диагностический критерий, что позволит повысить точность диагностики данных заболеваний.

Литература/References

1. Chan C-C., Chew E.Y., Shen D., Hackett J., Zhuang Z. Expression of stem cells markers in ocular hemangioblastoma associated with von Hippel-Lindau (VHL) disease. *Mol Vis.* 2005; 11: 697–704.

2. *Vortmeyer A.O., Chan C.-C., Chew E.Y., et al.* Morphologic and genetic analysis of retinal angioma associated with massive gliosis in a patient with von Hippel — Lindau disease. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1999; 237: 513–7. <https://doi.org/10.1007/s004170050>
3. *Neumann H.P., Eggert H.R., Weigel K., et al.* Hemangioblastomas of the central nervous system. A 10-year study with special reference to von Hippel — Lindau syndrome. *J. Neurosurg.* 1989; 70 (1): 24–30. doi: 10.3171/jns.1989.70.1.0024
4. *Lonser R.R., Glenn G.M., Walther M., et al.* von Hippel — Lindau disease. *Lancet.* 2003; 361 (9374): 2059–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13643-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13643-4)
5. *Webster A.R., Maher E.R., Moore A.T.* Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel — Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117 (3): 371–8. doi: 10.1001/archophth.117.3.371
6. *Chan C.-C., Collins A.B., Chew E.Y.* Molecular pathology of eyes with von Hippel — Lindau (VHL) disease: a review. *Retina.* 2007; 27 (1): 1–7. doi: 10.1097/01.iae.0000244659.62202.ee
7. *Singh A.D., Shields C.L., Shields J.A.* von Hippel — Lindau disease. *Surv. Ophthalmol.* 2001; 46 (2): 117–42. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(01\)00245-4](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(01)00245-4)
8. *Maher E.R., Yates J.R., Harries R., et al.* Clinical features and natural history of von Hippel — Lindau disease. *QJ Med.* 1990; 77 (283): 1151–63.
9. *Huang C., Tian Z., Lai K., et al.* Long-term therapeutic outcomes of photodynamic therapy-based or photocoagulation-based treatments on retinal capillary hemangioma. *Photomed Laser Surg.* 2018; 36 (1): 10–7. doi: 10.1089/pho.2017.4296
10. *Козн С.-И., Квинтель Г.* Флюоресцентная ангиография в диагностике патологии глазного дна. *Нероев В.В., Рябина М.В.* ред. Москва: Рейтар; 2005.
Koen S.-I., Kvintel' G. Fluorescence angiography in the diagnosis of fundus pathology. *Neroev V.V., Ryabina M.V., eds.* Moscow: Reytar; 2005 (in Russian).
11. *Webster A.R., Maher E.R., Moore A.T.* Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel — Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117: 371–8. doi: 10.1001/archophth.117.3.371
12. *Laatikainen L., Immonen I., Summanen P.* Peripheral retinal angioma like lesion and macular pucker. *Am. J. Ophthalmol.* 1989; 108 (5): 563–6. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(89\)90434-0](https://doi.org/10.1016/0002-9394(89)90434-0)
13. *Gass J.D.M.* Stereoscopic atlas of macular diseases. St. Louis etc.: CV Mosby Co.; 1977
14. *Peyman G.A., Rednam K.R., Mottow-Lippa L., Flood T.* Treatment of large von Hippel tumors by eye wall resection. *Ophthalmology.* 1983; 90: 840–7. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(83\)34481-X](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(83)34481-X)
15. *Shields J.A., Shields C.L.* Atlas of intraocular tumors. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
16. *Shields J.A., Joffe L., Guibor P.* Choroidal melanoma clinically simulating a retinal angioma. *Am. J. Ophthalmol.* 1978; 85 (1): 67–71. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)76667-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)76667-X)
17. *Shields C.L., Shields J.A., Barrett J., De Potter P.* Vasoproliferative tumors of the ocular fundus. Classification and clinical manifestations in 103 patients. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113: 615–23.
18. *Lewis R.A., Cohem M.H., Wise G.N.* Cavernous hemangioma of the retina and optic disc: a report of three cases and review of the literature. *Br. J. Ophthalmol.* 1975; 59: 422–34.
19. *Baines P., Hiscott P., McLeod D.* Posterior non-vascularized proliferative extraretinopathy and peripheral nodular retinal telangiectasis. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.* 1982; 102: 487–91.
20. *Hiscott P., Mudhar H.S.* Is vasoproliferative (reactive retinal gliosis) part of the spectrum of proliferative vitreoretinopathy? *Eye.* 2009; 23: 1851–8. doi: 10.1038/eye.2008.351
21. *Irvine F., O'Donnell N., Kemp E., Lee W.R.* Retinal vasoproliferative tumors: surgical management and histological findings (comment). *Arch. Ophthalmol.* 2000; 118 (4): 563–9. doi: 10.1001/archophth.118.4.563
22. *Barr C.C., Rice T.A., Michels R.G.* Angioma-like mass in a patient with retrolental fibroplasia. *Am. J. Ophthalmol.* 1980; 89 (5): 647–50. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(80\)90281-0](https://doi.org/10.1016/0002-9394(80)90281-0)
23. *Shields J.A., Shields C.L., Honavar S.G., Demirci H.* Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am. J. Ophthalmol.* 2001; 131 (5): 561–71. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(00\)00883-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00883-7)
24. *Rundle P., Shields J.A., Shields C.L., Singh A.D., Peairs R.* Vasoproliferative tumour of the ocular fundus associated with Waardenburg's syndrome. *Eye.* 2000; 14: 105–6. doi: 10.1038/eye.2000.27
25. *Poole Perry L.J., Jakobiec F.A., Zakka F.R.* Reactive retinal astrocytic tumors (so-called vasoproliferative tumors): histopathologic, immunohistochemical, and genetic studies of four cases. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 155 (3): 593–608. doi: 10.1016/j.ajo.2012.09.002
26. *Shields C.L., Kaliki S., Al-Dahmash S., et al.* Retinal vasoproliferative tumors: comparative clinical features of primary vs secondary tumors in 334 cases. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131 (3): 328–34. doi: 10.1001/2013.jamaophthol.524
27. *Welch R.B.* Von Hippel — Lindau disease: the recognition and treatment of early angiomas of the retina and the use of cryosurgery as an adjunct to therapy. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1970; 68: 367–424.
28. *Schmidt D., Natt E., Neumann H.P.* Long-term results of laser treatment for retinal angiomas in von Hippel — Lindau disease. *Eur. J. Med. Res.* 2000; 5 (2): 47–58.
29. *Катькова Е.А.* Ультразвуковая диагностика объемных процессов органа зрения. Москва: Стром; 2011.
Kat'kova E.A. Ultrasound diagnosis of bulk processes of the organ of sight. Moscow: Strom; 2011. (in Russian).
30. *Нероев В.В., Киселева Т.Н., Сарыгина О.И., Толстик С.И.* Особенности гемодинамики глаза у пациентов с ретинотенной отслойкой сетчатки в раннем послеоперационном периоде. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011; 5: 112–4.
31. *Neroev V.V., Kiseleva T.N., Sarygina O.I., Tolstik S.I.* Features of hemodynamics of the eye in patients with rhegmatogenous retinal detachment in the early postoperative period. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2011; 5: 112-4 (in Russian).
32. *Gulani A.C., Morparia H., Bhatti S.S., Jehangir R.P.* Colour Doppler sonography: a new investigative modality for intraocular space-occupying lesions. *Eye.* 1994; 8: 307–310. doi: 10.1038/eye.1994.62
33. *Turell M.E., Singh A.D.* Vascular tumors of the retina and choroid: diagnosis and treatment. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2010; 17 (3): 191–200. doi: 10.4103/0974-9233.65486

Поступила: 21.12.2018

Принята к печати: 08.04.2019

Для контактов: Павел Андреевич Илюхин
E-mail: paulilukhin@gmail.com

**Оптический когерентный
томограф iOCT,
интегрированный
в микроскоп**

Haag-Streit Hi-R NEO 900A



Получение срезов переднего и заднего сегментов глаза в режиме реального времени непосредственно в ходе операции

- ◆ Индивидуальная конфигурация микроскопа
- ◆ Впечатляющее качество оптики Haag-Streit
- ◆ Высокая маневренность и точность позиционирования в пространстве
- ◆ Экономически выгодное решение (микроскоп + интраоперационный ОКТ)
- ◆ Эргономичность конструкции (все в одном)

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-49-58>

Состояние и динамика волнового фронта глаза у детей с различной рефракцией на фоне регулярных занятий спортом (бадминтоном)

Е.П. Тарутта — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргономики¹

Н.А. Тарасова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргономики¹

Г.А. Маркосян — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргономики¹

Н.В. Ходжабекян — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики¹

С.Г. Арутюнян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹, старший научный лаборант²

С. Георгиев — студент³

¹ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

² ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Целью настоящей работы явился сравнительный анализ уровня аберраций, структуры волнового фронта, его реакции на циклоплегию у детей с различной рефракцией до и через год после регулярных занятий спортом (бадминтоном). **Материал и методы.** Обследовано 40 детей (80 глаз) с аномалиями рефракции от +6,63 до -6,75 дптр (в среднем $-1,28 \pm 2,28$ дптр) в возрасте от 7 до 11 лет (в среднем $9,24 \pm 1,06$ года) до, через 6 мес (38 детей, 72 глаза) и 1 год (27 детей, 54 глаза) занятий бадминтоном. Всем пациентам проводили аберрометрию волнового фронта до и после циклоплегии на аберрометре OPD-Scan III (Nidek). Анализировали коэффициенты Цернике до 12-го порядка включительно: вертикальный и горизонтальный наклон (tilt 1, tilt 2), вертикальный и горизонтальный трейfoil (trefoil 6, trefoil 9), вертикальную и горизонтальную кому (coma 7, coma 8), сферическую аберрацию (SA), среднеквадратичное отклонение от идеального волнового фронта (RMS). **Результаты.** Установлено, что SA при миопии отрицательная, при гиперметропии положительная; tilt 1, tilt 2, trefoil 9, coma 7 при миопии достоверно выше, а coma 8 достоверно ниже, чем при гиперметропии. Наклон волнового фронта (tilt 1, tilt 2) в условиях циклоплегии достоверно снижается в гиперметропических глазах и не изменяется в миопических. Последнее свидетельствует о недостаточном натяжении цинновых связок миопического глаза. На фоне регулярных занятий бадминтоном отмечаются достоверные изменения аберраций волнового фронта, свидетельствующие об укреплении связочного аппарата хрусталика и нормализации тонуса цилиарной мышцы. **Заключение.** Структура волнового фронта у детей с различной рефракцией достоверно различается. Занятия бадминтоном способствуют укреплению связочного аппарата хрусталика.

Ключевые слова: миопия, гиперметропия, аберрации, бадминтон

Для цитирования: Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А., Ходжабекян Н.В., Арутюнян С.Г., Георгиев С. Состояние и динамика волнового фронта глаза у детей с различной рефракцией на фоне регулярных занятий спортом (бадминтоном). Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 49-58. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-49-58

Конфликт интересов: отсутствует.

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

The state and dynamics of the wavefront of the eye in children with different refractions engaged in regular sport activities (badminton)

E.P. Tarutta — Dr. Med. Sci., Professor, head, department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics¹

N.A. Tarasova — Cand. Med. Sci., senior researcher, department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics¹

G.A. Markosian — Dr. Med. Sci., leading researcher, department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics¹

N.V. Khodzhbekyan — Cand. Med. Sci., leading researcher, department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics¹

S.G. Harutyunyan — Cand. Med. Sci., ophthalmologist¹, senior research assistant²

S. Georgiev — student³

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., 105062, Moscow, Russia

² Moscow Evdokimov State Medical Stomatological University, Faculty of Postgraduate Education, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia tar221@yandex.ru

The paper is **aimed** at comparing the level of aberrations, structure of the wavefront, and its response to cycloplegia in children with different refractions before they started practicing badminton regularly and after a year's duration of this practice. **Material and methods.** 40 children (80 eyes) with refractive errors from +6.63 to -6.75 D (average -1.28 ± 2.28 D) aged 7 to 11 years (average 9.24 ± 1.06 years) were examined before the practice, 6 months after practice start (38 children, 72 eyes) and after 1 year of badminton playing (27 children, 54 eyes). All patients underwent wavefront aberrometry before and after cycloplegia on an OPD-Scan III (Nidek) aberrometer. We analyzed Zernike coefficients up to the 12th order inclusive: vertical and horizontal slope (tilt 1, tilt 2), vertical and horizontal trefoil (trefoil 6, trefoil 9), vertical and horizontal coma (coma 7, coma 8), spherical aberration (SA), mean square deviation from the ideal wavefront (RMS). **Results.** SA in myopia was found to be negative, in hyperopia positive; tilt 1, tilt 2, trefoil 9, coma 7 in myopia were significantly higher, and coma 8 significantly lower than in hyperopia. The slope of the wavefront (tilt 1, tilt 2) in cycloplegia falls significantly in hyperopic eyes and does not change in myopic ones. The latter fact points to insufficient tension of Zinn ligaments in the myopic eye. Regular badminton practice results in significant changes in wavefront aberrations, indicating a strengthening of the ligaments of the lens and the normalization of the ciliary muscle tone. **Conclusions.** The structure of the wavefront in children with different refractions shows significant differences. Badminton helps strengthen the ligaments of the lens.

Keywords: myopia, aberrations, badminton

For citation: Tarutta E.P., Tarasova N.A., Markosian G.A., Khodzhbekyan N.V., Harutyunyan S.G., Georgiev S. The state and dynamics of the wavefront of the eye in children with different refractions engaged in regular sport activities (badminton). Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 49-58 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-49-58

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Частота миопии в последние десятилетия неуклонно увеличивается и составляет 30–40 % среди лиц молодого возраста в нашей стране, в США и европейских странах и 70–96 % в регионе Юго-Восточной Азии [1–5].

По данным А.И. Дашевского [6], дети 4–7 лет в норме должны иметь гиперметропическую рефракцию (порядка 1,0 дптр). К сожалению, повышение зрительных нагрузок, компьютеризация всех аспектов жизни современных детей, увеличение требований к новым программам в школе, снижение физической нагрузки и гиподинамия привели к ранней эметропизации (в возрасте 4–6 лет) и возникновению близорукости в школьном возрасте [7]. В последние годы в развитии приобретенной миопии все большую роль отводят снижению физической активности, особенно на открытом пространстве, и для минимизации патогенного действия неблагоприятных факторов окружающей среды рекомендуют занятия спортом. В этом отношении идеальным видом спорта, в котором гармонично сочетаются слежение за движущимся объектом (тренировка аккомодации), повороты головы и туловища (активизация гемодинамики), глубокое дыхание (оксигенация крови), является бадминтон.

Согласно современным воззрениям, в развитии приобретенной близорукости, помимо наследственной обусловленности, значительную роль играют факторы внешней среды и прежде всего — оптические погрешности формирования ретинального изображения. В экспериментах показано, что как центральная, так и периферическая гиперметропическая дефокусировка изображения стимулирует рост глаза и миопизацию рефракции. В свою очередь, фокусировка изображения на сетчатке определяется точностью (адекватностью) и устойчивостью аккомодационного ответа, а также аберрациями волнового фронта глаза. Последние тесно взаимосвязаны с аккомодацией и периферической рефракцией. С одной стороны, аберрации определяют качество ретинального изображения и являются стимулом к его фокусировке. Известно, что отрицательная сферическая аберрация (СА) и кома стимулируют аккомодационный ответ; напряжение аккомодации, в свою очередь, усиливает отрицательную СА [8, 9]. С другой стороны, высокий уровень аберраций, в частности положительной СА, увеличивает глубину фокусной области, облегчает зрительную работу вблизи без участия аккомодации (так называемая псевдоаккомодация) и может снижать аккомодационный ответ, что приводит к отставанию аккомодации (accommodation lag) и формированию гиперметропического дефокуса на сетчатке.

По предположению М. Collins и С. Wildsoet, индивидуальные аберрации, такие как СА, могут нарушить процесс эметропизации. По мнению авторов, отрицательная СА индуцирует миопический рост глаза, а положительная, наоборот, замедляет [10].

В ряде работ сообщается о высоких значениях аберраций 4-го, 5-го и более высоких порядков у лиц с миопией по сравнению с эметропами [11]. В глазах с быстрым прогрессированием миопии наблюдался более высокий уровень как общих аберраций (total HOAs) и среднеквадратичного отклонения от идеального волнового фронта (RMS), так и аберраций 3-го порядка и комы, чем в глазах с медленным прогрессированием миопии [12–15]. Изменение СА при близорукости связывают с изменением хрусталика во время роста глаза [16, 17]. Более высокий уровень аберраций, снижающих качество ретинального изображения, может играть роль в развитии миопии [13, 18, 19].

В то же время в некоторых исследованиях в миопических глазах зарегистрирован, наоборот, более низкий, чем в эметропических, уровень аберраций 4-го порядка [10], СА [20–22], аберраций 3-го и высших порядков [20, 23, 24]. В других работах не обнаружено различий в параметрах волнового фронта в разных рефракционных группах [25–28].

В естественных условиях существует физиологический тонус аккомодации, обеспечивающийся балансом между симпатической и парасимпатической иннервацией [29]. Благодаря этому тону (в основном) внутренняя оптика глаза стремится компенсировать роговичные аберрации, что приводит к снижению общих (глазных) HOAs и улучшению ретинального образа. У детей и молодых лиц с миопией и гиперметропией общие HOAs ниже роговичных [30, 31].

Изменения волнового фронта выявляются и при циклоплегии в сравнении с нециклоплегическими условиями [32].

Представляет особый интерес сравнение аберраций волнового фронта и их изменений под действием циклоплегии в глазах с миопией и гиперметропией. Согласно полученным нами ранее данным, в естественных условиях при ширине зрачка 3 мм уровень аберраций tilt 1, горизонтальный трейлоид и вертикальная кома достоверно выше при миопии, чем при гиперметропии, а их изменения в ответ на циклоплегию существенно ниже или отсутствуют. Нам представляется, что эти особенности можно связать с состоянием связочного аппарата хрусталика и цилиарной мышцы. Повышенный уровень аберраций, связанных с наклоном хрусталика, его смещением, децентрацией оптических элементов глаза, может свидетельствовать о слабом натяжении связок (возможно, связанном с избыточным тонусом цилиарной мышцы). Это подтверждается и при циклоплегии: изменение тонуса цилиарной мышцы, натяжения цинновых связок и положения хрусталика при миопии недостаточны для существенных изменений волнового фронта [33].

Помимо аккомодации и центрального дефокуса, роль аберраций велика и в формировании периферического ретинального дефокуса. По ряду

сообщений, положительная СА способствует формированию относительной периферической миопии, а отрицательная — гиперметропии. Не только экспериментальные, но и клинические наблюдения убедительно показывают тормозящее влияние миопического дефокуса на процесс прогрессирования близорукости [34].

Перечисленные факты объясняют повышенный интерес к изучению волнового фронта глаза, отмечаемый в научной литературе последних лет. Роль aberrаций в постнатальном рефрактогенезе представляется несомненной, однако результаты многочисленных исследований неоднозначны. Связь общего уровня aberrаций с рефракцией, прогрессированием близорукости, отставанием аккомодации подтверждается в одних работах и не находит подтверждения в других.

ЦЕЛЬЮ настоящей работы явился сравнительный анализ уровня aberrаций, структуры волнового фронта, его реакции на циклоплегию у детей с различной рефракцией до и через год после регулярных занятий спортом (бадминтоном).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 40 детей (80 глаз) в возрасте от 7 до 11 лет (в среднем $9,24 \pm 1,06$ года) с аномалией рефракции от $+6,63$ до $-6,75$ дптр (в среднем $-1,28 \pm 2,28$ дптр), из них с миопией 34 ребенка (67 глаз), в том числе слабой степени — 26 детей (51 глаз), средней — 6 детей (12 глаз), высокой — 2 ребенка (4 глаза), с гиперметропией и эмметропией — 7 детей (13 глаз) соответственно. Из общего числа участников исследования была выделена группа со спазмом аккомодации (СпА) и привычно-избыточным напряжением аккомодации (ПИНА): 11 детей (20 глаз), из них с миопией 4 ребенка (7 глаз), с гиперметропией — 3 ребенка (6 глаз) и эмметропией — 4 ребенка (7 глаз). Через 6 мес занятий бадминтоном обследовано 38 детей (76 глаз). Через год обследовано 27 детей (54 глаза) в возрасте от 8 до 12 лет (в среднем $9,42 \pm 1,10$ года) с различной рефракцией (в среднем $-1,62 \pm 1,81$ дптр), из них с миопией — 23 ребенка (46 глаз): слабой степени — 19 детей (37 глаз), средней — 4 ребенка (7 глаз), высокой — 1 ребенок (2 глаза), а также с гиперметропией и эмметропией — 4 ребенка (8 глаз), и выделена группа пациентов (7 детей, 14 глаз) со СпА и ПИНА, имеющих миопию (3 ребенка, 6 глаз), гиперметропию (2 ребенка, 4 глаза) и эмметропию (2 ребенка, 4 глаза). Всем пациентам проводили aberрометрию волнового фронта в затемненной комнате до и после медикаментозной циклоплегии (применяли 1 % циклопентолат дегидрохлорид дважды, с интервалом 10 мин, aberрометрию проводили через 40 мин после первого закапывания) на aberрометре OPD-Scan III (Nidek). Поскольку действие циклоплектиков сопровождается и мидриазом, увеличивающим уровень многих aberrаций, мы проводили анализ волно-

вого фронта до и после инстилляций циклопентолата при фиксированной ширине зрачка, чтобы оценить влияние на него только циклоплегии, а не мидриаза. Aberrации анализировали при ширине зрачка 3 мм как без циклоплегии, так и в условиях циклоплегии (в последнем случае — с помощью выбора 3-мм зоны). Анализировали коэффициенты Цернике до 12-го порядка включительно: вертикальный и горизонтальный наклон (tilt 1, tilt 2), вертикальный и горизонтальный трейфол (trefoil 6, trefoil 9), вертикальную и горизонтальную кому (coma 7, coma 8), СА и RMS.

Занятия бадминтоном проводились по методике В.И. Турманидзе [35].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показывает анализ таблиц 1–4, при миопии и гиперметропии выявляются достоверные различия следующих aberrаций: СА, tilt 1, tilt 2, trefoil 9, coma 7 при миопии достоверно выше, а coma 8 — достоверно (в 10 раз) ниже, чем при гиперметропии. СА при миопии имеет отрицательные значения, а при гиперметропии — положительные.

Реакция на циклоплегию также весьма характерна. СА и при миопии, и при гиперметропии показывала сдвиг в сторону положительных значений: в первом случае в 2 раза уменьшалась отрицательная СА, во втором — увеличивалась положительная. При спазме и ПИНА положительная СА увеличивалась в 5 раз! Эти изменения укладываются в изменения формы хрусталика под циклоплегией — его уплощение со снижением преломляющей силы центральных отделов (см. табл. 2).

Наклон волнового фронта (tilt 1, tilt 2) в глазах с гиперметропией под циклоплегией снижался (tilt 2 в 25 раз!), а при миопии уменьшался недостоверно (в 1,5 раза) или даже увеличивался. Trefoil 9 при гиперметропии под циклоплегией увеличивался в 5 раз, а при миопии не изменялся (см. табл. 1–3).

Указанные изменения в ответ на циклоплегию перечисленных aberrаций, связанных с наклоном волнового фронта, согласуются с описанными нами ранее и укладываются в предложенное объяснение [33]. Натяжение цинновых связок под действием циклоплектика в глазах с гиперметропией достаточно для изменения формы и положения хрусталика, а при миопии — недостаточно, что, очевидно, вызвано слабостью связочного аппарата и/или привычным гипертонусом цилиарной мышцы.

Изменения волнового фронта в ответ на циклоплегию в глазах с ПИНА и спазмом аккомодации были неоднозначны. Сферическая aberrация и tilt 1 вели себя так же, как в глазах с гиперметропией (каковыми они в среднем и являлись): т. е. первая увеличивалась в 5 раз в сторону положительных значений (в соответствии с уплощением хрусталика), а второй снижался (см. табл. 1, 2).

Таблица 1. Структура волнового фронта у детей с различной рефракцией до и после занятий бадминтоном: RMS и tilt 1 ($M \pm \sigma$)
Table 1. Wavefront structure in children with different refraction before and after badminton classes: RMS and tilt 1 ($M \pm \sigma$)

Рефракция Refraction	RMS						Tilt 1					
	до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year		до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year	
	до цикло- плетгии before cycloplegia	после цикло- плетгии after cycloplegia										
В среднем по группе Averaging over the group n = 54	0,1788 ± 0,1000	0,19833 ± 0,10000	0,23178 ± 0,15000	0,19167 ± 0,09000	0,08621 ± 0,03000	0,08164 ± 0,03000	0,00839 ± 0,03000	0,0091 ± 0,0600	0,0125 ± 0,0600	0,0096 ± 0,0600	0,0146 ± 0,0600	0,0184 ± 0,0600
Миопия Myopia n = 46	0,1822 ± 0,1000	0,19545 ± 0,11000	0,22764 ± 0,15000	0,195 ± 0,090	0,08187 ± 0,03000	0,081 ± 0,030	0,011834 ± 0,060000*	0,0149 ± 0,0600*	0,0182 ± 0,0600*	0,0202 ± 0,0600*	0,0219 ± 0,0500*	0,0167 ± 0,0600*
Миопия слабой степени Low myopia n = 37	0,1631 ± 0,0800	0,18343 ± 0,08000	0,22389 ± 0,17000	0,18257 ± 0,08000	0,08187 ± 0,03000	0,081 ± 0,020	0,0186 ± 0,0600*	0,0134 ± 0,0600*	0,015 ± 0,060*	0,0189 ± 0,0500*	0,0219 ± 0,0600*	0,0167 ± 0,0500*
Миопия средней степени Moderate myopia n = 7	0,2943 ± 0,1500	0,28857 ± 0,16000	0,25143 ± 0,08000	0,27143 ± 0,13000	0,079 ± 0,030	0,08333 ± 0,03000	0,03486 ± 0,05000*	0,0247 ± 0,0700*	0,0304 ± 0,0900*	0,0264 ± 0,0800*	0,0062 ± 0,0600*	0,0033 ± 0,0600*
Миопия высокой степени High myopia n = 2	0,125 ± 0,050	0,08 ± 0,03	0,21 ± 0,10	0,145 ± 0,060	0,0465 ± 0,0100	0,066 ± 0,000	-0,044 ± 0,030	0,007 ± 0,010	0,032 ± 0,010*	0,021 ± 0,100*	0,015 ± 0,010*	0,0135 ± 0,0700*
Гипер- метропия и эметро- пия Hyperopia and emmetropia n = 8	0,20 ± 0,08	0,25 ± 0,05	0,22 ± 0,03	0,23 ± 0,10	0,068 ± 0,020	0,0735 ± 0,0200	-0,0528 ± 0,0400	-0,0423 ± 0,0600	-0,0383 ± 0,0400	-0,049 ± 0,060	-0,059 ± 0,040	-0,0428 ± 0,0700
Спазм и ПИНА Spasm and seudomyopia n = 14	0,1613 ± 0,0900	0,18615 ± 0,0500	0,23 ± 0,14	0,14923 ± 0,05000	0,13 ± 0,04	0,08767 ± 0,02000	-0,0134 ± 0,0300	0,005 ± 0,040	-0,0069 ± 0,0500	-0,0169 ± 0,0300	0,019 ± 0,040	0,0427 ± 0,0600

Примечание. n — количество глаз; * — $p < 0,05$ — достоверно относительно показателей пациентов с гиперметропией и эметропией.
Note. n — number of eyes; * — $p < 0,05$ — significant with respect to patients with hyperopia and emmetropia.

Таблица 2. Структура волнового фронта у детей с различной рефракцией до и после занятий бадминтоном: tilt 2 и сферические аберрации ($M \pm \sigma$)
Table 2. Wavefront structure in children with different refraction before and after badminton classes: tilt 2 and spherical aberrations ($M \pm \sigma$)

Рефракция Refraction	Tilt 2						CA Sph					
	до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year		до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year	
	до цикло- плетии before cycloplegia	после цикло- плетии after cycloplegia										
В среднем по группе Averaging over the group n = 54	0,0306 ± 0,2900	0,0217 ± 0,2900	-0,0157 ± 0,0400	-0,0139 ± 0,0400	-0,0115 ± 0,0500	-0,0269 ± 0,0400	-0,0198 ± 0,1400	-0,00926 ± 0,15000	0,003019 ± 0,010000	0,021981 ± 0,050000	0,002458 ± 0,040000	0,001071 ± 0,050000
Миопия Myopia n = 46	0,0383 ± 0,3200*	0,0263 ± 0,3200*	-0,0174 ± 0,0400	-0,0185 ± 0,0400*	-0,0209 ± 0,0500	-0,0172 ± 0,0400	-0,02545 ± 0,16000*	-0,01405 ± 0,16000*	0,00175 ± 0,01000	0,013977 ± 0,040000	-0,00253 ± 0,04000*	0,001333 ± 0,05000
Миопия слабой степени Low myopia n = 37	-0,0031 ± 0,0400	-0,0169 ± 0,0400*	-0,0139 ± 0,0400	-0,0096 ± 0,0400	-0,0209 ± 0,0500	-0,0172 ± 0,0300	-0,0022 ± 0,0100*	0,0122 ± 0,0400	0,001857 ± 0,010000	0,013971 ± 0,050000	-0,00253 ± 0,04000*	0,001333 ± 0,050000
Миопия средней степени Moderate myopia n = 7	0,2703 ± 0,800*	0,242 ± 0,820*	-0,0247 ± 0,0300	-0,0554 ± 0,0600	-0,0072 ± 0,0700	-0,0703 ± 0,0600	-0,14814 ± 0,40000*	-0,14914 ± 0,40000*	0,001571 ± 0,010000	0,018143 ± 0,020000	0,0182 ± 0,0400	-0,004 ± 0,040
Миопия высокой степени High myopia n = 2	-0,0495 ± 0,0100	-0,0525 ± 0,0100	-0,0085 ± 0,0900	0,027 ± 0,020	-0,0465 ± 0,0400	-0,032 ± 0,030	-0,003 ± 0,010*	-0,0005 ± 0,0100*	0,0005 ± 0,0100	-0,0005 ± 0,0100	-0,0155 ± 0,0100	-0,037 ± 0,030
Гиперметропия и эмметропия Hyperopia and emmetropia n = 8	-0,002 ± 0,030	-0,0008 ± 0,0500**	-0,0028 ± 0,0200	-0,0002 ± 0,0400**	0,0115 ± 0,0400	0,0073 ± 0,0300**	0,00725 ± 0,01000	0,025 ± 0,020**	0,0075 ± 0,0100	0,0445 ± 0,0400**	0,0035 ± 0,0100	0,01075 ± 0,01000**
Спазм и ПИНА Spasm and pseudomyopia n = 14	0,0049 ± 0,0400	0,0022 ± 0,0400	-0,0045 ± 0,0300	0,0067 ± 0,0300	-0,0003 ± 0,0500	-0,0110 ± 0,0300	0,004 ± 0,010	0,023077 ± 0,050000**	0,006385 ± 0,010000	0,060923 ± 0,090000**	0,0596 ± 0,0700	0,003333 ± 0,08000**

Примечание. n — количество глаз; * — $p < 0,05$ — достоверно относительно показателей у пациентов с гиперметропией и эмметропией; ** — $p < 0,05$ — достоверно относительно показателей до циклоплетии.

Note. n — number of eyes; * — $p < 0,05$ — significant with respect to parameters with hyperopia and emmetropia; ** — $p < 0,05$ — significant with respect to parameters before cycloplegia.

Таблица 3. Структура волнового фронта у детей с различной рефракцией до и после занятий бадминтоном: trefoil 6 и trefoil 9 (M ± σ)
Table 3. Wavefront structure in children with different refraction before and after badminton classes: trefoil 6 and trefoil 9 (M ± σ)

Рефракция Refraction	Тrefoil 6						Тrefoil 9					
	до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year		до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year	
	до цикло- плетии before cycloplegia	после цикло- плетии after cycloplegia										
В среднем по группе Averaging over the group n = 54	-0,0274 ± 0,0500	-0,02376 ± 0,04000	-0,031 ± 0,060	-0,0118 ± 0,0400	-0,01813 ± 0,04000	-0,02093 ± 0,04000	0,023593 ± 0,260000	-0,00407 ± 0,03000	-0,00419 ± 0,03000	-0,01167 ± 0,03000	0,002571 ± 0,030000	
Миопия Myopia n = 46	-0,0259 ± 0,0500	-0,0208 ± 0,0400	-0,02607 ± 0,05000	-0,01075 ± 0,04000	-0,01753 ± 0,04000	-0,023 ± 0,040	0,034205 ± 0,280000	0,000864 ± 0,030000	-0,00132 ± 0,03000	-0,00187 ± 0,03000	0,005333 ± 0,030000	
Миопия слабой степени Low myopia n = 37	-0,0323 ± 0,0500	-0,02437 ± 0,04000	-0,03071 ± 0,05000	-0,01651 ± 0,04000	-0,01753 ± 0,04000	-0,023 ± 0,040	-0,01023 ± 0,03000	-0,00177 ± 0,03000	-0,00077 ± 0,020000*	-0,00187 ± 0,03000	0,005333 ± 0,030000*	
Миопия средней степени Moderate myopia n = 7	-0,0039 ± 0,0500	-0,00957 ± 0,06000	-0,00814 ± 0,05000	0,022143 ± 0,030000	-0,0086 ± 0,0500	0,000333 ± 0,040000	0,258571 ± 0,700000	-0,00014 ± 0,020000	0,000714 ± 0,060000*	-0,0256 ± 0,0400	0,006667 ± 0,050000*	
Миопия высокой степени High myopia n = 2	0,0085 ± 0,0100	0,0025 ± 0,0100*	-0,0075 ± 0,0400	-0,025 ± 0,010	-0,009 ± 0,020	0,0015 ± 0,0600	0,0265 ± 0,0400	0,0505 ± 0,0200*	-0,018 ± 0,020	-0,0065 ± 0,0100	-0,0055 ± 0,0300	
Гипер- метропия и эмметро- пия Hyperopia and emmetropia n = 8	-0,0353 ± 0,0100	-0,04025 ± 0,04000	-0,03725 ± 0,02000	-0,0345 ± 0,0200	-0,036 ± 0,030	-0,04675 ± 0,02000	-0,00875 ± 0,04000	-0,0175 ± 0,0300	-0,01275 ± 0,01000	-0,0145 ± 0,0300	-0,0145 ± 0,0400	
Спазм и ПИНА Spasm and pseudomyopia n = 14	-0,0236 ± 0,0400	-0,03154 ± 0,04000	-0,03469 ± 0,07000	-0,00538 ± 0,03000	-0,00467 ± 0,04000	-0,003 ± 0,050	-0,01769 ± 0,04000	-0,01646 ± 0,04000	-0,00492 ± 0,03000	-0,0347 ± 0,0400	0,002667 ± 0,030000	

Примечание. n — количество глаз; * — p < 0,05 — достоверно относительно показателей у пациентов с гиперметропией и эмметропией.
Note. n — number of eyes; * — p < 0.05 — significant with respect to patients with hyperopia and emmetropia.

Таблица 4. Структура волнового фронта у детей с различной рефракцией до и после занятий бадминтоном: сома 7 и сома 8 (M ± σ)
Table 4. Wavefront structure in children with different refraction before and after badminton classes: сома 7 and сома 8 (M ± σ)

Рефракция Refraction	Сомма 7						Сомма 8						
	до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year		до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year		
	до цикло- плетии before cycloplegia	после цикло- плетии after cycloplegia											
В среднем по группе Averaging over the group n = 54	0,001407 ± 0,020000	0,002963 ± 0,020000	0,005481 ± 0,020000	0,006389 ± 0,030000	0,008214 ± 0,020000	0,005792 ± 0,020000	0,008214 ± 0,020000	-0,00015 ± 0,020000	-0,00222 ± 0,030000	-0,00481 ± 0,010000	-0,00256 ± 0,010000	-0,00329 ± 0,020000	-0,00793 ± 0,010000
Миопия Myopia n = 46	0,004023 ± 0,020000*	0,004545 ± 0,020000*	0,006977 ± 0,020000*	0,00795 ± 0,030000*	0,008533 ± 0,020000*	0,008533 ± 0,020000*	0,007556 ± 0,020000*	0,000205 ± 0,030000	-0,00236 ± 0,030000	-0,0052 ± 0,010000	-0,00348 ± 0,010000*	-0,005 ± 0,020000	-0,005 ± 0,010000
Миопия слабой степени Low myopia n = 37	0,004343 ± 0,010000*	0,004457 ± 0,020000*	0,006657 ± 0,010000*	0,0064 ± 0,0200*	0,008533 ± 0,020000*	0,008533 ± 0,020000*	0,007556 ± 0,020000*	-0,0018 ± 0,010000	-0,00509 ± 0,010000	-0,00429 ± 0,010000	-0,00197 ± 0,010000	-0,005 ± 0,010000	-0,005 ± 0,010000
Миопия средней степени Moderate myopia n = 7	0,007714 ± 0,020000*	0,004857 ± 0,020000*	0,007571 ± 0,030000*	0,027143 ± 0,070000*	0,0018 ± 0,0100*	0,0018 ± 0,0100*	0,001 ± 0,020*	0,014714 ± 0,060000*	0,008714 ± 0,070000*	-0,00714 ± 0,010000	-0,00843 ± 0,010000	-0,0004 ± 0,020000	-0,02133 ± 0,030000
Миопия высокой степени High myopia n = 2	-0,0145 ± 0,0100	0,005 ± 0,000*	0,0105 ± 0,0100*	0,0085 ± 0,0300*	0,007 ± 0,020*	0,007 ± 0,020*	0,007 ± 0,020*	-0,0155 ± 0,0100	0,0065 ± 0,0100	-0,0145 ± 0,0300	-0,0125 ± 0,0100	-0,0035 ± 0,0200	-0,008 ± 0,0100
Гипер- метропия и эметропия Hyperopia and emmetropia n = 8	-0,0185 ± 0,0100	-0,0145 ± 0,0200	-0,01325 ± 0,02000	-0,014 ± 0,020	-0,02 ± 0,02	-0,02 ± 0,02	-0,01025 ± 0,02000	-0,00225 ± 0,01000	-0,00375 ± 0,02000	-0,0015 ± 0,01000	0,00025 ± 0,01000	0,0045 ± 0,01000	0,00125 ± 0,01000
Спазм и ПИНА Spasm and pseudomyopia n = 14	-0,00369 ± 0,01000	0,002385 ± 0,010000	0,000308 ± 0,020000	-0,00185 ± 0,01000	0,008667 ± 0,010000	0,008667 ± 0,010000	0,015 ± 0,020	0,001154 ± 0,010000	0,000231 ± 0,010000	-0,00108 ± 0,010000	0,001538 ± 0,010000	-0,00207 ± 0,020000	-0,00333 ± 0,010000

Примечание. n — количество глаз; * — p < 0,05 — достоверно относительно показателей у пациентов с гиперметропией и эметропией.
Note. n — number of eyes; * — p < 0.05 — significant with respect to patients with hyperopia and emmetropia.

Tilt 2, trefoil 6, trefoil 9 достоверно не изменялись в ответ на циклоплегию (табл. 1–3).

Сoma 7 у пациентов с ПИНА и спазмом, как и при гиперметропии, имела отрицательные значения (при миопии — положительные), а после циклоплегии увеличивалась в 8 раз с переходом в положительные значения (во всех остальных группах — не изменялась) (см. табл. 4).

Значения сoma 8 при ПИНА также соответствовали таковым при гиперметропии, а после циклоплегии снижались более значительно, чем в других группах, — в 4,5 раза (при гиперметропии — в 1,5 раза, при миопии — в 3,5 раза) (см. табл. 4).

В целом можно сказать, что структура волнового фронта глаза при ПИНА и спазме аккомодации соответствовала истинной рефракции этих глаз, т. е. гиперметропии. В то же время реакция волнового фронта на циклоплегию в этих глазах отличалась от реакции и миопических, и гиперметропических глаз.

После регулярных занятий бадминтоном произошли достоверные изменения значений ряда aberrаций волнового фронта глаза. Так, суммарные aberrации (RMS) через 6 мес занятий достоверно не изменились, а через год снизились во всех группах, что позволяет говорить об улучшении качества зрения. SA при миопии через 6 мес снизилась в 20 раз и перешла в положительные значения, т. е. приблизилась к состоянию глаз с гиперметропией. Через год сохранялось уменьшение уровня SA в 10 раз по сравнению с исходным (см. табл. 1).

Изменения tilt 1 носили непостоянный характер, и к году занятий значения вернулись к исходному уровню. Tilt 2 через 6 мес при миопии уменьшился в 2,5 раза с сохранением этих значений через год. При гиперметропии tilt 2 через 6 мес не изменился, а через год резко увеличился с переходом в положительные значения. При ПИНА и спазме tilt 2 уменьшился в течение года, однако реакция на циклоплегию была парадоксальной: он увеличивался в 25 раз (см. табл. 1, 2).

Trefoil 6 не изменился в течение года при гиперметропии и снизился в 1,7 раза при миопии с появлением реакции на циклоплегию (показатель после циклоплегии снижался в 2 раза). Еще более выраженная реакция на циклоплегию появилась через 6 мес в группе с ПИНА и спазмом: trefoil 6 снизился в 5 раз. Через год в этой группе уровень этой aberrации снизился в 4,5 раза по сравнению с исходным (см. табл. 3).

Trefoil 9 в глазах с миопией через полгода занятий снизился в 12 раз с появлением отсутствовавшей ранее реакции на циклоплегию. Эти изменения сохранились и через год. При спазме и ПИНА данные aberrации в течение года увеличились, однако появилась реакция на циклоплегию, аналогичная таковой при миопии: отмечено увеличение в 5 раз с переходом из отрицательных в положительные значения (см. табл. 3).

Достоверных изменений сoma 7 в естественных условиях через 6 мес не отмечено ни в одной группе. Только при ПИНА и спазме появилась реакция на циклоплегию в виде увеличения сoma 7 в 6 раз с переходом из положительных значений в отрицательные. Через год в этой группе значения сoma 7 повысились в 3 раза по отношению к исходным. При гиперметропии изменений не отмечено ни до, ни после циклоплегии (см. табл. 4).

Значения сoma 8 в течение года у пациентов с миопией, ПИНА и спазмом еще больше снизились с переходом в отрицательные; реакция на циклоплегию при этом отсутствовала. В глазах с гиперметропией динамика aberrаций сoma 8 была противоположной: их уровень еще повысился с переходом в положительные значения; реакция на циклоплегию была выраженной: снижение в 3,5 раза (см. табл. 4).

Таким образом, на фоне регулярных занятий бадминтоном в глазах с миопией, ПИНА и спазмом произошли достоверные изменения aberrаций волнового фронта, которые можно связать с укреплением связочного аппарата хрусталика и нормализацией тонуса цилиарной мышцы. Это прежде всего сдвиг сферических aberrаций из отрицательных (когда центр оптической системы преломляет сильнее, чем периферия) в положительные значения (периферия преломляет сильнее центра). Такой эффект однозначно свидетельствует об уплощении хрусталика, что, в свою очередь, связано с устранением гипертонуса цилиарной мышцы и повышением натяжения цинновых связок.

Уменьшение наклона волнового фронта (tilt 2), вертикального и горизонтального трейфоила и горизонтальной комы (сoma 8), т. е. aberrаций, связанных с несогласованием и иррегулярностью элементов оптической системы, также можно отнести на счет укрепления связочного аппарата хрусталика. Еще в большей мере об этом свидетельствует появление отсутствовавшей ранее реакции на циклоплегию, а именно изменений волнового фронта при натяжении цинновых связок под действием циклоплегических средств (см. табл. 2–4).

ВЫВОДЫ

1. Структура волнового фронта у детей с различной рефракцией достоверно различается: SA при миопии отрицательная, при гиперметропии положительная; tilt 1, tilt 2, trefoil 9, сoma 7 при миопии достоверно выше, а сoma 8 — достоверно ниже, чем при гиперметропии.

2. Наклон волнового фронта (tilt 1, tilt 2) в условиях циклоплегии достоверно снижается в гиперметропических глазах и не изменяется в миопических. Последнее свидетельствует о недостаточном натяжении цинновых связок.

3. На фоне регулярных занятий бадминтоном выявлены достоверные изменения aberrаций волнового фронта, свидетельствующие об укреплении связочного аппарата хрусталика и нормализации тонуса цилиарной мышцы.

Литература/References

1. *Катаргина Л.А., Тарутта Е.П.* Медико-социальное значение нарушений аккомодации. Аккомодация: руководство для врачей. Москва: Апрель; 2012: 9–12.
Katargina L.A., Tarutta E.P. Medical-social significance of the disorders of accommodation: Accommodation: a guide for physicians. Moscow: April; 2012: 9–12 (in Russian).
2. *Jonas J.B., Xu L., Wei W.B., Wang Y.X., et al.* Myopia in China: a population-based cross-sectional, histological, and experimental study. *Lancet*. 2016; 388 (Oct. Suppl 1): S20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31947-X
3. *Matamoros E., Ingrand P., Pelen F., et al.* Prevalence of myopia in France: a cross-sectional analysis. *Medicine*. 2015; 94 (45 November). doi: 0.1097/MD.0000000000001976
4. *McCullough S.J., O'Donoghue L., Saunders K.J.* Six year refractive change among white children and young adults: evidence for significant increase in myopia among white UK Children. *PLoS ONE*. 2016; 11(1): e0146332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146332>
5. *Williams K.M., Verhoeven V.J.M., Cumberland P., et al.* Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E³) Consortium. *Eur. J. Epidemiol.* 2015; 30 (4): 305–15. doi: 10.1007/s10654-015-0010-0
6. *Дашевский А.И.* Новые методы изучения оптической системы глаза и развития его рефракции. Киев; 1956.
Dashevsky A.I. New methods of studying the optical system of the eye and the development of its refraction. Kiev; 1956 (in Russian).
7. *Ястребцева Т.А., Чупров А.Д., Плотникова Ю.А.* Показатели общей, церебральной и регионарной гемодинамики у школьников 13–15 лет с миопией. *Вестник офтальмологии*. 2002; 5: 12–5.
Yastrebtseva T.A., Chuprov A.D., Plotnikova Yu.A. Indicators of general, cerebral and regional hemodynamics in schoolchildren 13–15 years with myopia. *Vestnik oftal'mologii*. 2002; 5: 12–5 (in Russian).
8. *Theagarayan B., Radhakrishnan H., Allen P.M., Calver R.I., Rae S.M.* The effect of altering spherical aberration on the static accommodative response. *Ophthalm. Physiol. Opt.* 2009; 29 (1): 65–71. doi.org/10.1111/j.1475-1313.2008.00610.x
9. *Allen P.M., Radhakrishnan H., Rae S., Calver R.I., Theagarayan B.P.* Aberration control and vision training as an effective means of improving accommodation in individuals with myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50: 5120–9. doi: 10.1167/iops.08-2865
10. *Collins M.J., Wildsoet C.F.* Optical treatment method. Australia: Queensland University of technology. Brisbane (Australia); 2000.
11. *Buehren T., Collins M.J.* Accommodation stimulus-response function and retinal image quality. *Vision Research*. 2006; 46 (10): 1633–45. doi.org/10.1016/j.visres.2005.06.009
12. *Zhang N., Yang X., Zhang W., Liu L., Dong G.* Relationship between higher-order aberrations and myopia progression in schoolchildren. A retrospective study. *Int. J. Ophthalmol.* 2013 18; 6 (3): 295–9. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.07
13. *He J.C., Sun P., Held R., et al.* Wave-front aberrations in eyes of emmetropic and moderately myopic schoolchildren and young adults. *Vis. Res.* 2002; 42: 1063–70. doi.org/10.1016/S0042-6989(02)00035-4
14. *Zadok D., Levy Y., Segal O., et al.* Ocular higher-order aberrations in myopia and skiascopic wavefront repeatability. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2005; 31 (June): 1128–32. doi.org/10.1016/j.jcrs.2004.10.075
15. *Kirwan C., O'Keffe M., Soeldner H.* Higher-order aberrations in children. *Am. J. Ophthalmol.* 2006; 141 (1 Jan.): 67–70. doi.org/10.1016/j.ajo.2005.08.031
16. *Philip K., Sankaridurg P., Holden B., Ho A., Mitchell P.* Influence of higher-order aberrations and retinal image quality in myopisation of emmetropic eyes. *Vision Research*. 2014; 105: 233–43.
17. *Hartwig A., Atchison D. A., Radhakrishnan H.* Higher-order aberrations and anisometropia. *Curr. Eye Res.* 2013; 38 (1): 215–29. doi: 10.3341/kjo.2014.28.1.66
18. *Paquin M. P., Hamam H., Simonet P.* Objective measurement of optical aberrations in myopic eyes. *Optometry and Vision Science*. 2002; 79: 285–91.
19. *He J.C., Sun P., Held R., Thorn F.* Wavefront aberrations in eyes of emmetropic and moderately myopic schoolchildren and young adults. *Vis. Research*. 2002; 42: 1063–1070. doi.org/10.1016/S0042-6989(02)00035-4
20. *Kwan W. C., Yip S. P., Yap M. K.* Monochromatic aberrations of the human eye and myopia. *Clinical and Experimental Optometry*. 2009; 92 (3): 304–12. doi:10.1111/j.1444-0938.2009.00378.x
21. *Carkeet A., Luo H. D., Tong L., Saw S. M., Tan D.* Refractive error and monochromatic aberrations in Singaporean children. *Vision Research*. 2002; 42 (14): 1809–24. doi.org/10.1016/S0042-6989(02)00114-1
22. *Marcos S., Barbero S., Llorente L.* The sources of optical aberrations in myopic eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002; 43 (13 Dec.): 1510.
23. *Martinez A. A., Sankaridurg P. R., Naduvilath T. J., Mitchell P.* Monochromatic aberrations in hyperopic and emmetropic children. *Journal of Vision*. 2009; 9 (1): 21–14. doi: 10.1167/9.1.23
24. *Thapa D., Fleck A., Lakshminarayanan V., Bobier W. R.* Ocular wavefront aberration and refractive error in pre-school children. *Journal of Modern Optics*. 2011 Nov; 58 (19–20): 1681–19. doi: 10.1080/09500340.2011.564316
25. *Atchison D. A., Lucas S. D., Ashman R., et al.* Refraction and aberration across the horizontal central 10 degrees of the visual field. *Optom. Vis. Sci.* 2006 Apr; 83 (4): 213–21. doi:10.1097/01.opx.0000214382.75847.c4
26. *Cheng H., Barnett J. K., Vilupuru A. S., et al.* A population study on changes in wave aberrations with accommodation. *J. Vis.* 2004; 4: 272–80. <https://doi.org/10.1167/4.4.3>
27. *Bao J., Le R., Wu J., et al.* Higher-order wavefront aberrations for populations of young emmetropes and myopes. *J. Optom.* 2009; 2 (1): 51–8. doi: 10.3921/joptom.2009.51
28. *Porter J., Guirao A., Cox I. G., Williams D. R.* The human eye's monochromatic aberrations in a large population. *J. Opt. Soc. Am.* 2001; A18: 1793–803. doi.org/10.1364/JOSAA.18.001793
29. *Gilmartin B.* A review of the role of sympathetic innervations of the ciliary muscle in ocular accommodation. *Ophthalmic. Physiol. Opt.* 1986; 6 (1): 23–37.
30. *He J. C., Burns S. A., Marcos S.* Monochromatic aberrations in the accommodated human eye. *Vision Res.* 2000; 40 (1): 41–8. doi.org/10.1016/S0042-6989(99)00156-X
31. *Hiraoka T., Miyata K., Nakamura Y., et al.* Influences of cycloplegia with topical atropine on ocular higher-order aberrations. *Ophthalmology*. 2013; 120 (1): 8–13. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.057
32. *Carkeet A., Velaedan S., Tan Y. K., Lee D. Y., Tan D. T.* Higher order ocular aberrations after cycloplegic and non-cycloplegic pupil dilation. *J. Refract. Surg.* 2003; 19 (3): 316–20. doi.org/10.3928/1081-597X-20030501-08
33. *Тарутта Е.П., Арутюнян С.Г., Смирнова Т.С.* Аберрации волнового фронта у детей с миопией и гиперметропией до и после циклоплегии. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (3): 78–83. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-78-83>
Tarutta E. P., Arutyunyan S. G., Smirnova T. S. Wavefront aberrations in children with myopia and hyperopia before and after cycloplegia. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (3): 78–83 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-78-83>
34. *Tarutta E., Khodzhabekeyan N., Filinova O., Milash S., Kruzhkova G.* Long-term effects of optical defocus on eye growth and refractogenesis. *Pomeranian J. Life Sci.* 2016; 62 (1): 25–30.
35. *Turmanidze V. G., Tarutta E. P., Shakrai S. M.* Badminton against myopia. *Instructional Manual*. Moscow: Kuchkovo Pole Publishers. 2017.

Поступила: 07.02.2019

Принята к печати: 09.04.2019

Для контактов: Наталья Алексеевна Тарасова
E-mail: tar221@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-59-63>

Профилактика и лечение близорукости у школьников с первого по десятый класс методом восстановления аккомодационной функции глаз

Е.И. Губарев — канд. мед. наук, врач-офтальмолог

ГБУЗ МО «Королёвская городская больница», филиал «Костинский», детская поликлиника, 141075, Московская область, г. Королёв, пр-т Космонавтов, д. 18

Цель работы — оценить в отдаленные сроки эффективность метода восстановления аккомодационной функции глаза и профилактики развития и прогрессирования миопии, включающего длительные инстилляциии глазных капель тропикамида 1 % и постоянную оптическую коррекцию, соответствующую манифестной рефракции; предложить пути преодоления трудновыполнимых лечебных требований. **Материал и методы.** В исследование включены 48 школьников в возрасте 7–18 лет с начальной близорукостью или с признаками высокого риска развития близорукости, разделенных на две группы по 24 человека: 1-я: — школьники, выполнявшие лечебные требования, 2-я — не выполнявшие лечебных требований. Каждая группа разделялась на две подгруппы. Подгруппа 1А — 12 школьников с исходной положительной циклоплегической рефракцией до +1,0 дптр, подгруппа 1Б — 12 школьников с исходной отрицательной циклоплегической рефракцией от -0,5 дптр; подгруппа 2А — 12 школьников с отрицательной циклоплегической рефракцией, допускающих регулярные нарушения лечебных требований (оптической коррекции, инстилляций глазных капель, регулярных врачебных осмотров); подгруппа 2Б — 12 школьников с отрицательной циклоплегической рефракцией, у которых лечение близорукости практически не проводилось. Регулярное обследование школьников (2–3 раза в год) в течение 10 лет включало определение остроты зрения, манифестной и циклоплегической рефракции методом скиаскопии и субъективно, а также запасов относительной аккомодации (ЗОА) по авторской методике. Лечение предусматривало постоянную оптическую коррекцию в соответствии с манифестной рефракцией до 18 лет в сочетании с курсами инстилляций тропикамида 1 % длительностью 1–3 мес 2–3 раза в год. **Результаты.** В подгруппе 1А близорукость предотвращена у всех школьников; в подгруппе 1Б прогрессирование близорукости остановилось через несколько лет лечения. В подгруппах 2А и особенно 2Б при несоблюдении лечебных требований близорукость прогрессировала, достигая за 10-летний период наблюдения в среднем соответственно 2,5 и 3,5 дптр. **Заключение.** Подтверждена эффективность применения предложенного метода у школьников с 1-го по 10-й класс в отдаленном периоде наблюдения. Предложены способы преодоления трудновыполнимых лечебных требований.

Ключевые слова: аккомодационная функция, запас относительной аккомодации (ЗОА), оптическая коррекция

Для цитирования: Губарев Е.И. Профилактика и лечение близорукости у школьников с первого по десятый класс методом восстановления аккомодационной функции глаз. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 59-63. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-59-63

Конфликт интересов: отсутствует.

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

The prevention and treatment of myopia in schoolchildren from grade 1 to grade 10 by restoring the ocular accommodation function

E.I. Gubarev — Cand. Med. Sci., ophthalmologist

Clinical City Hospital No. 2, 18, Cosmonauts Avenue, Korolev, Moscow Region, 141075, Russia
gubarev@web-korolev.ru

Purpose: to evaluate long term effectiveness of a method of restoring the accommodation function of the eye and preventing the onset and progression of myopia and to propose ways to overcome medical requirements that are difficult to meet. **Material and methods.** The method consisted in prolonged installations of 1 % tropicamide eye drops and permanent optical correction that corresponded to manifest refraction. 48 schoolchildren aged 7–18 with initial myopia or signs of high risk myopia onset were followed up. The subjects were divided into 2 groups of 24 people each. Group 1 consisted of children who followed medical prescriptions and group 2 consisted of those who did not. The two groups were further subdivided into two subgroups. Subgroup 1A included 12 children with the initial positive cycloplegic refraction up to +1.0 D; subgroup 1B included 12 children with the initial negative cycloplegic refraction from –0.5 D. Subgroup 2A (12 children) had negative cycloplegic refraction who regularly failed to receive treatment (optical correction, eyedrop instillations, medical checkups), and subgroup 2B (12 children) had negative cycloplegic refraction who received practically no treatment for myopia. Regular checkups took place 2–3 times a year for 10 years and included measuring visual acuity, manifest and cycloplegic refraction by skiascopy or subjectively, as well as measuring relative accommodation reserve (RAR) according to the author's own technique. The treatment envisaged permanent optical correction in accordance with manifest refraction until the age of 18 years, combined with courses of tropicamide 1 % instillations for 1 to 3 months two to three times a year. **Results.** In group 1A, myopia was prevented in all subjects. In group 1B, the progression stopped after several years of treatment. In subgroup 2A and especially subgroup 2B, myopia progressed, over the 10-year follow-up period reaching the figures of 2.5 and 3.5 D, respectively. **Conclusion.** The long-term efficiency of the proposed method applied to schoolchildren from grade 1 to grade 10 was confirmed. Ways to overcome the difficulties of following medical requirements were proposed.

Keywords: accommodation function, relative accommodation reserve (RAR), optical correction

For citation: Gubarev E.I. The prevention and treatment of myopia in schoolchildren from grade 1 to grade 10 by restoring the ocular accommodation function. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 59–63 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-59-63

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Заболеваемость близорукостью у школьников г. Королёва непрерывно растёт и, по нашим данным, достигает в настоящее время 50 % и более в старших классах. Причиной роста заболеваемости, по нашему мнению, является увеличение нагрузки на орган зрения и нарушение санитарно-гигиенических норм зрительного труда у школьников. Существующие методы лечения далеко не всегда решают проблему роста заболеваемости школьной близорукостью [1, 2]. С 1992 по 2018 г. нами выполнено более 30 тыс. измерений запаса относительной аккомодации (ЗОА) у нескольких тысяч школьников. Установлено, что снижение этого показателя аккомодации косвенно свидетельствует о расстройстве вегетативной нервной системы (ВНС), иннервирующей орган зрения. По нашему мнению, расстройство ВНС является патогенетической первопричиной развития близорукости у школьников. Нами было установлено, что одновременное воздействие на периферическое звено аккомодационной функции (постоянная

оптическая коррекция) и, соответственно, на её центральное звено (инстилляций тропикамида) останавливает процесс развития близорукости [3]. Однако лечебные требования на практике для многих школьников оказались трудновыполнимыми. Врачу непросто убедить пациента в необходимости такого метода лечения. Доводы врача должны быть простыми и понятными. Мы предлагаем нижеследующие доводы. В ответ на непосильную зрительную нагрузку, особенно при наследственной предрасположенности к близорукости, происходит компенсаторное усиление рефракции, что должно облегчить работу вблизи. Однако, на наш взгляд, такое усиление рефракции равносильно использованию плюсовых очков. Врач назначает минусовые очки, чтобы вернуть органу зрения нормальную функциональную нагрузку. Как говорили физиологи И.П. Павлов, Н.М. Сеченов, П.Ф. Лесгафт, только при полной функциональной нагрузке деятельность организма является нормальной: «функция создает

орган» [4, 5]. Убедительно действует на пациента также демонстрация графиков с результатами лечения близорукости разными методами [1–3]. Врач должен объяснить пациенту, что восстановление аккомодационной функции — это длительный процесс, продолжающийся до окончания роста глаз (до 18 лет). После восстановления аккомодационной функции и стабилизации рефракции после 18 лет возможно устранение близорукости с помощью эксимер-лазерной хирургии. Врач вместе с пациентом планирует и организует процесс лечения, ведется дневник лечебных процедур, поддерживается связь друг с другом. Хорошее зрение стоит преодоления трудностей.

ЦЕЛЬ работы — оценить в отдаленные сроки эффективность метода восстановления аккомодационной функции глаза и профилактики развития и прогрессирования миопии, включающего длительные инстилляции глазных капель тропикамида 1 % и постоянную оптическую коррекцию, соответствующую манифестной рефракции; предложить пути преодоления трудно выполнимых лечебных требований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

По итогам врачебных осмотров школьников с 1-го по 10-й класс в школах и в поликлинике с 2009 по 2018 г. была отобрана группа из 48 школьников в возрасте от 7 до 18 лет с начальной близорукостью или с признаками высокого риска развития близорукости (зрительное утомление, снижение остроты зрения, снижение ЗОА, минусовая манифестная рефракция).

При обследовании у всех школьников определяли остроту зрения по таблице Головина — Сивцева, манифестную и циклоплегическую рефракцию (с использованием циклопентолата или тропикамида) методом скиаскопии и субъективно. ЗОА определяли по методике, разработанной в 1976 г. в МНИИ ГБ им. Гельмгольца Э.С. Аветисовым и С.Л. Шаповаловым [6, 7]. Эта методика была нами приспособлена к условиям работы офтальмолога детской поликлиники и массового осмотра школьников.

При определении ЗОА пациент располагается левым боком у стола врача, удерживает в руках таблицу для определения остроты зрения вблизи на расстоянии около 30 см от глаз и рассматривает текст № 6 таблицы Д.А. Сивцева. Лампа, размещенная на столе, освещает текст. Врач устанавливает оптические линзы справа и слева от переноса пациента, центр линзы находится напротив центра зрачка. Нижний край линзы упирается в нижний край нижнего века, верхний край линзы — в надбровье пациента. Величина первой минусовой оптической линзы, в отличие от методики 1976 г., не минимальная, а равная возрастной физиологической норме для данного пациента [6, 7]. Эта линза явно избыточная, она мешает чтению и вызывает напряжение глаз. Перед уменьшением величины минусовых линз врач

объясняет: «Необходимо найти ту линзу, которая является допустимой для выполнения зрительной работы». В процессе уменьшения оптической силы линз (с учетом рефракции глаз) пациент может говорить: «Могу читать». Врач уточняет: «Вопрос другой: допустима ли данная линза для выполнения зрительной работы школьника (чтение, письмо)?» На такой вопрос школьники отвечают с большей уверенностью и точностью, чем на вопрос традиционной методики: «Можно ли читать текст?» Такой критерий определения ЗОА больше соответствует привычному «профессиональному» труду школьника. ЗОА более точно соответствует значению, которое используется школьником при длительной зрительной нагрузке. Определение ЗОА по данной методике занимает всего 1–2 мин, не требует дополнительного оборудования, удобно для использования в условиях работы врача детской поликлиники. При массовых профилактических осмотрах школьников более точно определяется группа риска по близорукости, чем при определении только остроты зрения.

Лечение методом восстановления аккомодационной функции глаз назначалось всем школьникам со сниженной некорригированной остротой зрения, а также при полной остроте зрения, но сниженным до критического уровня и менее ЗОА. По литературным [6, 7] и нашим данным, критический уровень ЗОА составляет около 50 % от физиологической нормы: в 7–9 лет — 1,0 дптр, в 10 лет — 1,5 дптр, в 11 лет — 2,0 дптр, 12–18 лет — 2,25 дптр.

Лечение предполагало постоянную оптическую коррекцию (очки или контактные линзы), соответствующую манифестной рефракции, а также курс инстилляций глазных капель Тропикамид 1 % длительностью 1–3 мес 2–3 раза в год (чем ниже ЗОА, тем длительнее курс капель). Повторные осмотры проводились 2–3 раза в год.

Все школьники были разделены на две группы по 24 человека каждая: 1-я — школьники, выполнявшие лечебные требования, 2-я — не выполнявшие лечебных требований. Каждая группа разделялась на две подгруппы. Подгруппа 1А (12 чел.) — школьники, исходно имеющие положительную циклоплегическую рефракцию до +1,0 дптр, подгруппа 1Б (12 чел.) — школьники, исходно имеющие отрицательную циклоплегическую рефракцию от -0,5 дптр; подгруппа 2А (12 чел.) — школьники с отрицательной циклоплегической рефракцией, допускающие регулярные нарушения лечебных требований (оптической коррекции, инстилляций глазных капель, врачебных осмотров); подгруппа 2Б (12 чел.) — школьники с отрицательной циклоплегической рефракцией, у которых лечение близорукости практически не проводилось.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения всех обследованных пациентов приведены в таблице.

Таблица. Динамика ЗОА и манифестной рефракции, дптр
Table. Dynamics of relative accommodation reserve (RAR) and manifest refraction (MR), D

Подгруппа Sougroupp	Показатель Parameter	Год лечения									
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
1А	ЗОА RAR	1,21 ± 0,12	2,00 ± 0,10	2,25 ± 0,12	2,45 ± 0,13	2,50 ± 0,15	2,25 ± 0,22	2,50 ± 0,22	2,75 ± 0,22	3,00 ± 0,25	3,25 ± 0,15
	Манифестная рефракция MR	-0,50 ± 0,10	-0,75 ± 0,12	-0,15 ± 0,12	-0,15 ± 0,10	Em	Em	Em	Em	Em	Em
1Б	ЗОА RAR	1,25 ± 0,10	1,50 ± 0,12	1,75 ± 0,13	2,00 ± 0,13	2,15 ± 0,17	2,15 ± 0,21	2,25 ± 0,22	2,25 ± 0,25	2,25 ± 0,20	2,00 ± 0,21
	Манифестная рефракция MR	-0,50 ± 0,10	-0,75 ± 0,12	-1,00 ± 0,12	-1,00 ± 0,12	-1,15 ± 0,13	-1,15 ± 0,12	-1,15 ± 0,15	-1,20 ± 0,15	-1,25 ± 0,13	-1,25 ± 0,12
2А	ЗОА RAR	1,00 ± 0,20	1,25 ± 0,22	1,35 ± 0,21	1,45 ± 0,22	1,45 ± 0,20	1,50 ± 0,20	1,50 ± 0,22	1,50 ± 0,22	1,55 ± 0,22	1,65 ± 0,25
	Манифестная рефракция MR	-0,75 ± 0,20	-1,00 ± 0,19	-1,25 ± 0,16	-1,35 ± 0,15	-1,50 ± 0,19	-1,75 ± 0,20	-2,00 ± 0,25	-2,00 ± 0,22	-2,25 ± 0,20	-2,50 ± 0,20
2Б	ЗОА RAR	1,00 ± 0,20	1,25 ± 0,21	1,25 ± 0,20	1,25 ± 0,22	1,50 ± 0,23	1,25 ± 0,22	1,25 ± 0,24	1,15 ± 0,23	1,25 ± 0,25	1,25 ± 0,23
	Манифестная рефракция MR	-1,00 ± 0,21	-1,25 ± 0,22	-1,50 ± 0,23	-1,75 ± 0,20	-2,20 ± 0,22	-2,50 ± 0,19	-2,75 ± 0,22	-3,00 ± 0,25	-3,25 ± 0,22	-3,50 ± 0,25

Как следует из данных, представленных в таблице, в подгруппе 1А через год лечения ЗОА увеличился до критического уровня в 2,0 дптр, а манифестная рефракция ослабела до ничтожно малой величины в 0,15 дптр. Очевидно, при положительной циклоплегической рефракции в этой подгруппе минусовая манифестная рефракция являлась следствием спазма аккомодации, который резко уменьшился, и через 4 года манифестная рефракция у всех этих школьников была эмметропической. У большинства школьников эмметропия наблюдалась уже через 4–6 мес лечения. У отдельных школьников, допускающих разовые нарушения лечебных требований (коррекции, инстилляций капель), спазм аккомодации сохранялся в течение нескольких лет, это и обуславливает минусовые средние значения рефракции в этот период наблюдения. На практике без таких нарушений обойтись чрезвычайно трудно. Через 10 лет лечения значения ЗОА достигли в среднем 3,25 дптр, эмметропия сохранялась. Таким образом, в подгруппе 1А близорукость не формировалась.

Клинический пример 1. Пациент Б.И. в 2008 г. (7 лет) имел манифестную рефракцию -0,25 дптр, ЗОА 0,5 дптр, циклоплегическую рефракцию +0,5 дптр. На фоне лечения в 2009 г.: манифестная рефракция -0,5 дптр, ЗОА 0,5 дптр. Отмечены разовые нарушения оптической коррекции. 2010 г.: манифестная рефракция -0,75 дптр, ЗОА 1,5 дптр, разовые нарушения оптической коррекции, переход на контактную коррекцию. 2011 г.: манифестная рефракция — эмметропия, ЗОА 3,5 дптр, переход на очки. 2012 г.: эмметропия, ЗОА 4,0 дптр. 2013–2015 гг.: эмметропия, ЗОА 3,0–4,0 дптр. 2016–2017 гг. (16 лет): эмметропия, ЗОА 3,5 дптр, острота зрения 1,0. Рекомендовано постепенно

отказаться от ношения очков. Пациент продолжает носить очки, так как, по его словам, «очки дают комфорт».

В подгруппе 1Б манифестная рефракция усиливается с небольшим годовым градиентом в 0,1 дптр. Через 10 лет лечения близорукость достигает в среднем 1,25 дптр. ЗОА восстанавливается до критического уровня через несколько лет лечения. Далее прогрессирование близорукости и увеличение ЗОА практически останавливаются.

Клинический пример 2. Пациент К.С. в 2012 г. (10 лет) имел манифестную рефракцию -0,25 дптр, ЗОА 1,0 дптр. 2013 г.: манифестная рефракция -0,5 дптр, ЗОА 1,25 дптр, циклоплегическая рефракция -0,25 дптр. 2014 г.: манифестная рефракция -0,75 дптр, ЗОА 1,75 дптр, отмечены разовые нарушения режима оптической коррекции. 2015 г.: манифестная рефракция -0,75 дптр, ЗОА 2,0 дптр. 2016 г.: манифестная рефракция -1,0 дптр, ЗОА 1,75 дптр, разовые нарушения режима оптической коррекции. 2017 г.: манифестная рефракция -1,0 дптр, ЗОА 2,0 дптр. 2018 г. (16 лет): манифестная рефракция -0,75 дптр, ЗОА 2 дптр. Лечение продолжается.

В подгруппе 2А манифестная минусовая рефракция за 10 лет лечения усиливается с годовым градиентом 0,2 дптр. ЗОА повышаются незначительно и критического уровня не достигают.

Клинический пример 3. Пациент Б.А. в 2010 г. (9 лет) имел манифестную рефракцию -0,25 дптр, ЗОА 1,5 дптр. 2011 г.: манифестная рефракция -0,5 дптр, ЗОА 1,0 дптр. 2012–2013 гг.: манифестная рефракция -1,0 дптр, ЗОА 1,5 дптр. Отмечены регулярные нарушения режима оптической коррекции и инстилляций глазных капель. 2014–2016 гг.:

манифестная рефракция -2,0 дптр, ЗОА 1,25 дптр. Регулярные нарушения лечебных требований продолжаются. 2017–2018 гг. (17 лет): манифестная рефракция -3,0 дптр, ЗОА 1,5 дптр. Рекомендована контактная оптическая коррекция.

В подгруппе 2Б (близорукость без лечения) близорукость прогрессирует с годовым градиентом 0,2–0,3 дптр и за 10 лет наблюдения достигает в среднем -3,5 дптр.

Клинический пример 4. Пациент П.А. в 2010 г. (8 лет) имел манифестную рефракцию -1,0 дптр, ЗОА 1,0 дптр. 2011 г.: манифестная рефракция -1,5 дптр, ЗОА 1,25 дптр. 2012 г.: манифестная рефракция -1,75 дптр, ЗОА 1,25 дптр. Зафиксирован отказ от оптической коррекции и инстилляций глазных капель. 2013–2015 гг.: манифестная рефракция -2,5 дптр, ЗОА 1,25 дптр. Оптическая коррекция и глазные капли не применяются. 2016 г.: манифестная рефракция -3,0 дптр, ЗОА 1,15 дптр. Оптическая коррекция и глазные капли не применяются. 2017 г.: манифестная рефракция -3,25 дптр, ЗОА 1,25 дптр. Оптическая коррекция, глазные капли применяются нерегулярно. 2018 г. (16 лет): манифестная рефракция -3,5 дптр, ЗОА 1,25 дптр. Оптическая коррекция, глазные капли применяются нерегулярно. Рекомендована контактная коррекция.

Таким образом, в подгруппе 1А, т. е. при положительной циклоплегической рефракции и соблюдении лечебных требований, близорукость предотвращена у всех школьников. В подгруппе 1Б при отрицательной циклоплегической рефракции и разовых нарушениях лечебных требований прогрессирование близорукости остановилось через несколько лет лечения. В подгруппах 2А и особенно 2Б при несоблюдении лечебных требований близорукость прогрессирует, достигая за 10-летний период лечения в среднем соответственно 2,5 и 3,5 дптр.

ВЫВОДЫ

1. Метод восстановления аккомодационной функции глаза, включающий длительные курсовые инстилляции глазных капель тропикамида 1 % и постоянную оптическую коррекцию, соответствующую манифестной рефракции, обеспечивает эффектив-

ную профилактику развития и прогрессирования близорукости у школьников с 1-го по 10-й класс.

2. Метод позволяет предотвратить развитие близорукости у школьников с положительной циклоплегической рефракцией и остановить прогрессирование имеющейся близорукости при условии точного соблюдения требований предложенного метода лечения.

3. Лечебные требования предложенного метода восстановления аккомодационной функции глаз могут быть выполнимы при условии тщательного планирования и организации лечебного процесса всеми его участниками.

Литература/References

1. *Аветисов Э.С.* Близорукость. Москва: Медицина; 1999. *Avetisov E.S.* Myopia. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).
2. *Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Филинова О.Б.* Влияние 2,5 % ирифрина на показатели аккомодации и динамику рефракции у пациентов с прогрессирующей миопией. *Российский офтальмологический журнал.* 2010; 3 (2): 30–3. *Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A., Filinova O.B.* An impact of 2.5 % irifrin on the parameters of accommodation and dynamics of refraction in patients with progressive myopia. *Russian ophthalmological journal.* 2010; 3 (2): 30–3 (in Russian).
3. *Губарев Е.И.* Профилактика и лечение близорукости у школьников методом восстановления аккомодационной функции глаз. *Российский офтальмологический журнал.* 2011; 4 (3): 41–6. *Gubarev E.I.* Myopia prevention and treatment of schoolchildren through rehabilitation of ocular accommodation function. *Russian ophthalmological journal.* 2011; 4 (3): 41–6 (in Russian).
4. *Быков К.М., Владимиров Г.Е., Делов В.Е.* Учебник физиологии. Москва: Медгиз; 1955. *Bikov K.M., Vladimirov G.E., Delov V.E.* Textbook of physiology. Moscow: Medgiz; 1955.
5. *Вейн А.М., ред.* Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Москва: МИА; 2000. *Vein A.M., ed.* Vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment. Moscow: MIA, 2010.
6. *Аветисов Э.С., Розенблюм Ю.З., Савицкая Н.Ф.* Методические рекомендации по профилактике и лечению близорукости у детей. Москва; 1986. *Avetisov E.S., Rozenblum Yu.Z., Savitskaya N.F.* Methodical recommendations on myopia prevention and treatment in children. Moscow; 1986 (in Russian).
7. *Аветисов Э.С., Шановалов С.Л.* Методика клинического комплексного исследования аккомодации. Методические рекомендации. Москва; 1976. *Avetisov E.S., Shapovalov S.L.* Methodology of clinical complex examination of accommodation. Methodical recommendations. Moscow; 1976 (in Russian).

Поступила: 20.04.2018

Принята к печати: 15.04.2019

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-64-68>

Особенности изменения зрительного анализатора при первично-прогрессирующем типе течения рассеянного склероза (клинический случай)

Е.Э. Иойлева — д-р мед. наук, ученый секретарь¹

М.С. Кривошеева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог хирургического отделения поликлиники²

¹ ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва, Бескудниковский б-р, д. 59а

² ГБУЗ Московской области «Сергиево-Посадская районная больница», 141301, Московская область, Сергиев Посад, Новоугличское шоссе, д. 62а

В статье рассматриваются особенности зрительных нарушений у пациента с первично-прогрессирующим типом течения рассеянного склероза (ППРС). На основании клинических наблюдений выявлено, что ППРС, в отличие от рецидивирующе-ремитирующего типа течения рассеянного склероза (РС), характеризуется быстро прогрессирующим снижением зрительных и глазодвигательных функций. Процесс развития частичной атрофии зрительного нерва при ППРС является симметричным, в отличие от рецидивирующе-ремитирующего типа течения РС, и сопровождается нарастанием выраженности очаговых изменений головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии.

Ключевые слова: первично-прогрессирующий рассеянный склероз, частичная атрофия зрительного нерва, глазодвигательные нарушения, микропериметрия

Для цитирования: Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С. Особенности изменения зрительного анализатора при первично-прогрессирующем типе течения рассеянного склероза (клинический случай). Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 64-8. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-64-68

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Features of the visual analyzer change in the primary progressive type of multiple sclerosis

E.E. Ioileva — Dr. Med. Sci., scientific secretary¹

M.S. Krivosheeva — Cand. Med. Sci., ophthalmologist at the surgical department of the polyclinic²

¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Beskudnikovsky Boulevard, 59a, Moscow, 127486, Russia

² The city hospital of Sergiev Posad RB, Novouglischskoe highway, 62a, Sergiev Posad, Moscow region, 141301, Russia
krivosheeva_ms@mail.ru

The article deals with the features of visual disturbances in patient with primary progressive type of multiple sclerosis (MS). On the basis of clinical observations, it was found that, in contrast to the relapsing-remitting type of MS, the visual disturbances are accompanied by a rapidly progressive decrease in visual and oculomotor functions. The process of development of descending partial atrophy of the optic nerve with primary progressive type of MS is symmetric, in contrast to the relapsing-remitting type of the course of MS and is determined by the increase in the severity of brain structures atrophy according to MRI.

Keywords: primary progressive multiple sclerosis, partial atrophy of the optic nerves, oculomotor disorders, microperimetry

For citation: Ioileva E.E., Krivosheeva M.S. Features of the visual analyzer change in the primary progressive type of multiple sclerosis. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 64–8 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-64-68

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС) в популяции наблюдается в 10–15 % случаев выявленного рассеянного склероза (РС), характеризуется прогрессирующим без периодов стабилизации и неблагоприятным прогнозом [1]. ППРС чаще начинается у мужчин в возрасте 35–45 лет, преимущественно поражаются шейный и грудной отделы спинного мозга. Преобладают двигательные расстройства, а нарушения зрения и чувствительности относительно редки. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга обнаруживают гибель аксонов, а количество очагов и признаки их активности при ППРС выражены меньше. Все это позволяет рассматривать ППРС как особую форму заболевания. Эффективное лечение не разработано до сих пор, хотя исследования продолжаются. Так как РС характеризуется клиническим полиморфизмом, диагностика ППРС может быть затруднена. Кроме того, у пациентов с ППРС сначала снижается возможность самостоятельного передвижения в связи с преобладанием двигательных нарушений, поэтому обращение к офтальмологу является отсроченным. По мнению исследователей, изучение механизмов и последовательности развития общей и регионарной атрофии центральной нервной системы (ЦНС) при различных типах течения РС может способствовать разработке прогностических критериев и определению предикторов эффективности индивидуализиро-

ванной терапии заболевания [2]. Другими авторами было показано нарушение стабильности фиксации в большей степени при патологии зрительного нерва, чем при патологии сетчатки, что отражает содружественность зрительной и глазодвигательной систем головного мозга [3]. На основании вышеизложенного мы полагаем, что изучение изменений зрительного анализатора при ППРС как особой формы РС является актуальной задачей для выявления закономерностей поражения зрительной системы на фоне общего неблагоприятного течения РС.

ЦЕЛЬ — описать изменения зрительного анализатора у пациента с первично-прогрессирующим типом течения РС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Во ФГАУ НИИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» (Москва) с 2002 по 2015 г. находился под наблюдением мужчина 19 лет на момент первого обращения с подтвержденным диагнозом ППРС. Проведение исследований было регламентировано документами международной Хельсинской декларации о защите прав пациентов [4]. Пациент предоставил письменное информированное согласие на участие в обследовании и публикацию полученных результатов.

Обследование включало визометрию на приборе RC-5000 Tomey, пневмотонометрию на СТ-80 Торсон, авторефрактометрию на KR-8900 Торсон.

Спектральная оптическая когерентная томография (С-ОКТ) проводилась на спектральном оптическом когерентном томографе Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., USA) с исследованием толщины перипапиллярного слоя нервных волокон и комплекса ганглиозных клеток сетчатки по протоколам Optic Disc Cube 200 × 200 по программе RNFL Thickness Analysis, Ganglion Cell Analysis. Компьютерная микропериметрия на MP-1 (Nidek technologies, Vigonza, Italy) проводилась с применением программы Macula, 12°, 10 дБ. В процессе тестирования обследовалась центральная зона в пределах 12° от центра фиксации путем последовательного предъявления 68 стандартных световых стимулов Goldmann III размером 0,43°. Для подтверждения диагноза РС проводилась МРТ головного мозга (Siemens Magnetom AVANTO, 3 Тl).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из предоставленных выписок амбулаторной карты известно, что впервые клинические проявления РС проявились в возрасте 19 лет в октябре 2002 г., когда появилась слабость в мышцах ног, шаткость при ходьбе, выраженная общая слабость, вегетативные нарушения, без периода улучшения. Через 3 мес было обострение заболевания, сопровождавшееся вегето-моторными нарушениями, а через месяц после него присоединились зрительные нарушения в виде снижения остроты зрения (Vis OD = 0,7; Vis OS = 0,8). Диагноз РС был подтвержден после проведения МРТ головного мозга, а первично-прогрессирующий тип течения установлен через 4 мес после появления первых клинических проявлений заболевания.

В связи со снижением остроты зрения пациент в 2002 г. обратился в МНТК «Микрохирургия глаза». При первом осмотре острота зрения обоих глаз составила 0,6 без коррекции. ВГД каждого глаза — 16 мм рт. ст. Выявлен мелкоразмашистый установочный нистагм, ограничение движения глазных яблок до наружной спайки век на 1 мм, замедленная зрачковая реакция. Передний отдел обоих глаз не изменен. Осмотр глазного дна под медикаментозным мидриазом: диски зрительных нервов бледные с височной стороны, границы четкие, сосуды без особенностей, макулярная зона без патологии. Изменений поля зрения не обнаружено. Отмечено умеренное снижение электрической лабильности: OD — 34 Гц, OS — 36 Гц. Диагноз: «OU — частичная атрофия зрительных нервов (ЧАЗН), РС, первично-прогрессирующее течение, EDSS 3,5 балла».

После проведенного курса консервативной терапии ЧАЗН

острота зрения обоих глаз повысилась до 0,7–0,8, мелкоразмашистый нистагм сохранился.

С 2003 по 2013 г. пациент в МНТК «Микрохирургия глаза» не обращался. Из выписок известно, что за это время было более 20 госпитализаций с внутривенным введением солумедрола в виде пульс-терапии, подкожное введение интерферона-бета. Прогрессирование двигательных нарушений привело к атаксии, и в 25 лет в 2008 г. пациенту была установлена инвалидность 2-й группы. В связи с развитием атаксии отмечены неоднократные черепно-мозговые травмы в результате падений.

В возрасте 30 лет в 2013 г. пациент обратился во второй раз с жалобами на низкое зрение и нистагм. На представленном заключении МРТ головного мозга определялись обширные зоны патологического изменения МР-сигнала в перивентрикулярном белом веществе, в супратенториальной зоне, на их фоне визуализировались отдельные гиперинтенсивные очаги размерами от 3 мм в количестве от 9 очагов, а также отдельные очаги в проекции ствола мозга. Острота зрения обоих глаз составила 0,05 н/к, фиксация эксцентрическая. ВГД каждого глаза — 17 мм рт. ст.

Выявлен крупноразмашистый ротаторный нистагм, мидриаз. Осмотр глазного дна: диски зрительных нервов бледные, границы четкие, сосуды без особенностей, макулярная зона без патологии (рисунок).

Из-за выраженного нистагма компьютерная периметрия не могла быть проведена, но ручным методом обнаружено сужение поля зрения. Отмечено грубое изменение электрической лабильности OD — 25 Гц, OS — 26 Гц.

При проведении ОКТ выявлено истончение в слое нервных волокон и слое ганглиозных клеток сетчатки обоих глаз.

После проведенного курса консервативной терапии ЧАЗН, включавшей применение ноотропила 5,0 мл внутривенно, мексидола 2,0 мл внутримышечно, мильгаммы 2,0 мл внутримышечно,

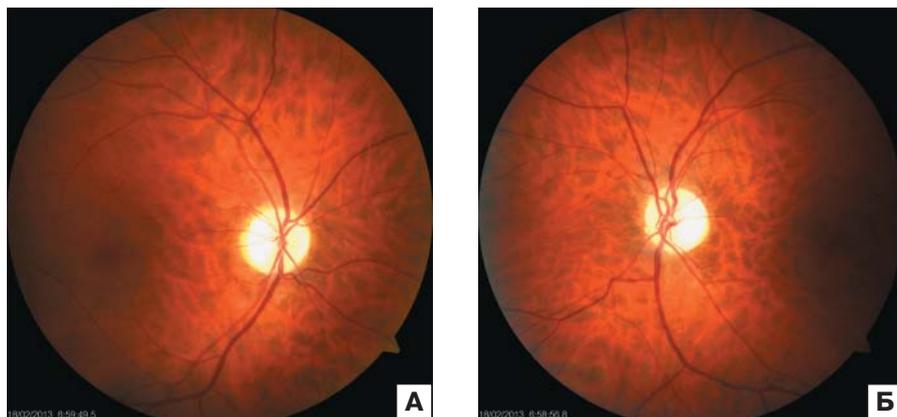


Рисунок. Результаты офтальмоскопии правого (А) и левого (Б) глаза пациента
Figure. Results of ophthalmoscopy of the patient's right (A) and left (B) eyes

прозрачность 1 % 1,0 мл внутримышечно в сочетании с курсом магнитотерапии и электростимуляции в проекции зрительного анализатора (глазное яблоко, висок, заушная область, затылок), Vis OD = 0,06 cyl -2,0 ax 170° = 0,4; Vis OS = 0,08 sph -2,0, cyl -2,0 ax 10° = 0,5, поле зрения без изменений.

В возрасте 32 лет в 2015 г. был доставлен в клинику МНТК «Микрохирургия глаза» в инвалидном кресле. Самостоятельно пациент практически не передвигался и с трудом ориентировался в пространстве. На МРТ головного мозга: множественные сливные очаги патологического изменения МР-сигнала в перивентрикулярном и субкортикальном белом веществе головного мозга, а также субтенториальной локализации. Сохраняются очаги в проекции ствола мозга и выраженная диффузная атрофия головного мозга с расширением боковых желудочков и субарахноидальных щелей мозга.

Острота зрения обоих глаз составила движение руки на расстоянии 15 см от лица, ВГД обоих глаз — 16 мм рт. ст. Выявлен крупноразмашистый ротаторный нистагм, мидриаз. Передний отрезок обоих глаз не изменен. Диски зрительных нервов бледные, границы четкие, сосуды без особенностей, макулярная зона без патологии. Электрическая лабильность обоих глаз — 0 Гц.

Несмотря на выраженный нистагм и низкую остроту зрения, пациент был обследован на микропериметре, где было выявлено снижение общей светочувствительности в центральной зоне 12° до 10,5 дБ на правом глазу и до 9,9 дБ на левом глазу, отмечена нестабильная фиксация.

После курса консервативной терапии, аналогичного проведенному ранее, Vis OD 0,04 cyl -2,0 ax 170° = 0,1; Vis OS = 0,06 sph -2,0, cyl -2,0 ax 10° = 0,2. Отмечено повышение светочувствительности OD до 12,3 дБ, OS до 11,8 дБ. Диагноз: «полная атрофия зрительного нерва, РС, первично-прогрессирующее течение, EDSS 9,5 балла».

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом случае представлена динамика изменений зрительного анализатора при ППРС. На основании оценки состояния зрительного анализатора, жалоб пациента, анамнеза, осмотра, результатов основных и дополнительных методов обследования выявлено соответствие между изменениями зрительных функций и тяжестью течения РС. Манифест заболевания у наблюдаемого пациента происходил в виде двигательных и вегетативных нарушений, так как для ППРС характерно вовлечение пирамидной системы и тазовых нарушений как первых клинических проявлений [5].

Дальнейшее прогрессирование основного заболевания сопровождалось выраженным снижением зрительных функций и глазодвигательными нарушениями. Уже при первом обращении был выявлен мелкоразмашистый нистагм, который с увеличением

размеров и количества очаговых изменений в стволе головного мозга приобретал ротаторный крупно-размашистый характер. Показано, что при ППРС глазодвигательные нарушения всегда преобладают над зрительными [1].

Развитие ЧАЗН у пациента наблюдалось симметрично на обоих глазах. При этом тяжесть атрофии и степень снижения остроты зрения были связаны с выраженностью очаговых изменений головного мозга по данным МРТ. У наблюдаемого пациента развитие полной АЗН со снижением остроты зрения до крайних величин наступило при выраженной диффузной атрофии головного мозга. Эти наблюдения подтверждаются работами, где показана положительная корреляция между толщиной слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и глобальным объемом вещества головного мозга при различных типах течения РС [6–8].

В ранее проведенных нами исследованиях ЧАЗН при РС был определен как асимметричный тип поражения зрительного анализатора и выделен лучший и худший в функциональном отношении глаз, а также описано изменение средней светочувствительности сетчатки по данным микропериметрии уже при манифестации заболевания [9–12]. Наблюдения других ученых также характеризуют изменения средней толщины СНВС при рецидивирующе-ремитирующем РС (PPPC) [13–15]. В представленном клиническом случае процесс ЧАЗН наблюдался на обоих глазах симметрично, что было подтверждено равномерным снижением толщины СНВС по результатам С-ОКТ и близким по значениям снижением общей светочувствительности по данным микропериметрии.

По данным исследователей РС, у больных с ППРС показатели СНВС ниже по сравнению с PPPC, что может свидетельствовать о прогрессирующем нейродегенеративном процессе даже без клинических проявлений обострения заболевания. Исследователи выявили более выраженное снижение толщины СНВС в темпоральном квадранте, которое, вероятно, связано с изначально меньшей толщиной нейроэпителлия, что находит подтверждение при офтальмоскопии (побледнение височной половины диска зрительного нерва). Было показано преобладание при ППРС нейродегенеративного процесса над демиелинизирующим [2, 8, 16–19].

Таким образом, при наблюдении клинического случая ППРС были выявлены характерные для данной патологии закономерности течения основного заболевания и соответствие тяжести зрительных нарушений общему неврологическому профилю пациента. Кроме того, в данном случае был отмечен симметричный характер атрофических изменений зрительного нерва, в отличие от ЧАЗН при PPPC. При этом тяжесть атрофии зрительного нерва определялась нарастанием выраженности атрофии структур головного мозга по данным МРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первично-прогрессирующий тип течения РС, в отличие от рецидивирующе-ремитирующего, характеризуется быстро прогрессирующим снижением зрительных и глазодвигательных функций. Процесс развития ЧАЗН при ППРС является симметричным, в отличие от рецидивирующе-ремитирующего типа течения РС, и определяется нарастанием выраженности атрофии структур головного мозга по данным МРТ.

Литература/References

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., ред. Рассеянный склероз, клиническое руководство. Москва: Реал Тайм; 2011. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boiko A.N., eds. Multiple sclerosis, clinical guidelines. Moscow: Real Time; 2011 (in Russian).
2. Прахова Л.Н., Магонов Е.П., Ильвес А.Г. и др. Влияние нейродегенеративных изменений в головном мозге на формирование клинической картины заболевания у больных рассеянным склерозом. Бюллетень сибирской медицины. 2013; 12 (3): 52–8. Prakhova L.N., Magonov E.P., Ilves A.G., et al. Effect of neurodegenerative changes in the brain on the formation of the disease clinical picture in patients with multiple sclerosis. Bulletin of sibirskoy meditsiny. 2013; 12 (3): 52–8 (in Russian).
3. Кошелев Д.И., Сироткина И.В., Лебедев И.В. Положение области фиксации и значимые характеристики движений глаза при нарушении центрального зрения. Вестник ОГУ. 2009; 12: 74–7. Koshlev D.I., Sirotkina I.V., Lebedev I.V. Position of the fixation region and significant characteristics of eye movements in cases of central vision disturbance. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2009; 12: 74–7 (in Russian).
4. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. November 22, 2010. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
5. Симанив Т.О., Захарова М.Н. Сложность дифференциальной диагностики первично-прогрессирующего рассеянного склероза. Medica Mente, 2018; 4 (1): 29–3. Simaniv T.O., Zakharova M.N. Difficulty of differential diagnosis in primary-progressive multiple sclerosis. Medica Mente. 2018; 4 (1): 29–3 (in Russian). doi: 10.25697/MM.2018.01.07
6. Коваленко А.В. Ранняя диагностика зрительных нарушений при рассеянном склерозе. Пятиминутка. 2010; 1 (10): 64–5. Kovalenko A.V. Early diagnosis of visual disorders in multiple sclerosis. Pjatiminutka. 2010; 1 (10): 64–9 (in Russian).
7. Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С., Маркова Е.Ю. Современные технологии в обследовании пациентов с атрофией зрительного нерва вследствие рассеянного склероза. Офтальмология. 2018; 15 (2S): 246–53. Ioyleva E.E., Krivosheeva M.S., Markova E.Yu. Modern technologies in the examination of patients with optic nerve atrophy due to multiple sclerosis. Ophthalmology in Russia. 2018; 15 (2S): 246–53 (in Russian). doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2S-246-253
8. Jankowska-Lech I., Wasyluk J., Palasik W., Terelak-Borys B., Grabska-Liberek I. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in different clinical subtypes of multiple sclerosis. Mult. Scler. Relat. Disord. 2019; 27 (Jan.): 260–8. doi: 10.1016/j.msard.2018.11.003
9. Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С., Макаренко И.П. Исследование асимметрии параметров диска зрительного нерва при рассеянном склерозе по данным ОКТ. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2016; 21 (4): 1559–5. Ioyleva E.E., Krivosheeva M.S., Makarenko I.P. Study of asymmetric parameters of the disk critical nerve for multiple sclerosis in this OCT. Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki. 2016; 21 (4): 1559–5 (in Russian). doi 10.20310/1810-0198-2016-21-4-1559-1563
10. Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С. Микропериметрия при оптическом неврите вследствие рассеянного склероза. Офтальмохирургия. 2016; 3: 33–8. Ioyleva E.E., Krivosheeva M.S. Microperimetry by optical neuritis due to multiple sclerosis. Oftal'mokhirurgiya. 2016; 3: 33–8 (in Russian). doi.org/10.25276/0235-4160-2016-3-33-38
11. Ioyleva E.E., Krivosheeva M. Microperimetry by optic nerve atrophy. Acta ophthalmologica. 2017; 95(S259). doi:10.1111/j.1755-3768.2017.0T044
12. Ioyleva E.E., Krivosheeva M. Microperimetry in optic neuritis due to multiple sclerosis. Neuro-Ophthalmology. 2017; 41 (suppl.1): 87–8. doi:10.1080/01658107.2017.1353798
13. Андрияхина О.М., Рябцева А.А., Котов С.В., Якушина Т.И., Кучина Н.В. Мониторинг офтальмологических индикаторов у больных рассеянным склерозом. Альманах клинической медицины. 2015; 36: 53–6. Andryukhina O.M., Ryabiseva A.A., Kotov S.V., Yakushina T.I., Kuchina N.V. Monitoring of ophthalmological indicators in patients with multiple sclerosis. Almanac of clinical medicine. 2015; 36: 53–6 (in Russian).
14. Синеок Е.В., Малов И.В., Власов Я.В. Ранняя диагностика нейродегенеративных изменений при рассеянном склерозе на основе программы диагностики сетчатки. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2015. 115 (8): 9–13. Sineok E.V., Malov I.V., Vlasov Ya.V. The early diagnosis of neurodegenerative changes in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome based on optical coherence tomography of the retina. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues. 2015; 115 (8): 9–13 (in Russian). doi: 10.17116/jnevro2015115829-13
15. Neroev V.V., Eliseeva E.K., Zueva M.V., et al. Demyelinating optic neuritis: Optical coherence tomography and multifocal electroretinography data correlation. Human Physiology. 2016. 42 (8): 879–84. doi: 10.1134/S0362119716080090
16. Davies E.C., Galetta K.M., Sackel D.J., et al. Retinal ganglion cell layer volumetric assessment by spectral-domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: application of a high-precision manual estimation technique. Journal Neuroophthalmology. 2011; 31: 260–5. doi: 10.1097/WNO.0b013e318221b434
17. Ratchford J.N., Saidha S., Sotirchos E.S., et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. Neurology. 2013; 80: 47–8. doi 10.1212/WNL.0b013e31827b1alc
18. Syc S.B., Saidha S., Newsome S.D., et al. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. Brain. 2012; 135: 521–12. doi 10.1093/brain/awr264
19. Petracca M., Sumowski J., Fabian M., et al. Looking into cognitive impairment in primary-progressive multiple sclerosis. Eur. J. Neurol. 2018; 25 (1 Jan.): 192–5. doi: 10.1111/ene.13489

Поступила: 01.10.2018

Принята к печати: 27.03.2019

Для контактов: Мария Сергеевна Кривошеева
E-mail: krivosheeva_ms@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-69-72>

Фемтосекундный суббоуменовый кератомилез на пике действия ботулотоксина А, введенного в экстраокулярные мышцы у пациента с нистагмом (клинический случай)

Н.В. Ходжабекян — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

А.В. Апаев — научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

А.Т. Ханджян — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

Представлен клинический случай проведения эксимер-лазерной коррекции зрения методом суббоуменого фемтосекундного кератомилеза на пике действия ботулотоксина А у пациента с высокой врожденной анизометропической миопией и толчкообразным горизонтальным нистагмом. Кераторефракционная операция позволила повысить функциональные показатели органа зрения и улучшить параметры нистагма.

Ключевые слова: фемтоЛАСИК, нистагм, ботулотоксин А, микропериметрия, фиксация

Для цитирования: Ходжабекян Н.В., Апаев А.В., Ханджян А.Т. Фемтосекундный суббоуменовый кератомилез на пике действия ботулотоксина А, введенного в экстраокулярные мышцы у пациента с нистагмом (клинический случай). Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 69-72. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-69-72

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Femtosecond sub-Bowmen keratomileusis at the peak of the action of Botulinum toxin type A, introduced into extraocular muscles in a patient with nystagmus: A clinical case

N.V. Khodzhabekyan — Cand. Med. Sci., leading researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

A.V. Apaev — researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

A.T. Khandzhyan — Cand. Med. Sci., senior researcher, department of retinal and optic nerve pathology

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya st., Moscow, 105062, Russia
doc229@mail.ru

A clinical case of excimer laser correction performed by sub-Bowman femtosecond keratomileusis at the peak of botulinum toxin A effect in a patient with high congenital anisometropic myopia and horizontal nystagmus is presented. Keratorefractive surgery improved functional visual performance and the parameters of nystagmus.

Keywords: femtoLASIK, nystagmus, botulinum toxin A, microperimetry, fixation

For citation: Khodzhabekyan N.V., Apaev A.V., Khandzhyan A.T. Femtosecond sub-Bowmen keratomileusis at the peak of the action of Botulinum toxin A, introduced into extraocular muscles in a patient with nystagmus: A clinical case. Russian Ophthalmological Journal. 2019; 12 (2): 69-72 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-69-72

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Нистагм (от греч. *nistagmos* — дремота) — непровольные, независимые от воли человека, быстро повторяющиеся, сочетанные, за редким исключением содружественные, ритмичные колебательные движения или подергивания глазных яблок (дрожание глаз). Известно, что нистагм часто сопровождается аномалиями рефракции, нарушением симметричного положения глаз, бинокулярных функций, амблиопией, что приводит к снижению функциональных показателей органа зрения [1, 2].

Затрудненная фиксация взора, невозможность включения систем слежения по причине постоянных колебательных движений глазных яблок создают определенные сложности для выполнения эксимер-лазерной коррекции зрения у пациентов с нистагмом. Увеличивается риск индуцированных аметропий и децентраций оптического воздействия.

По данным разных авторов, частота сложных видов аметропий у пациентов с нистагмом составляет 50–90 % [1, 2]. Поиск методов, обеспечивающих улучшение характеристик нистагма, сделал бы технически возможным выполнение качественной эксимер-лазерной абляции.

Впервые применение ботулотоксина для улучшения характеристик нистагма было предложено R. Stone и соавт. [3, 4], затем появились сообщения о применении ботулотоксина при хирургическом лечении косоглазия, сочетающегося с нистагмом [5], и для выполнения эксимер-лазерных вмешательств у пациентов с миопией [6–8]. Однако практическая реализация кераторефракционной хирургии у таких пациентов пока еще вызывает много вопросов.

ЦЕЛЬ работы — оценить возможность выполнения эксимер-лазерной коррекции, проведенной на пике действия ботулотоксина А, введенного в экстраокулярные мышцы, и динамику клинико-функциональных параметров органа зрения у пациента с высокой врожденной анизетропической миопией в сочетании с горизонтальным толчкообразным нистагмом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представляем клинический случай проведения эксимер-лазерной коррекции зрения у пациентки в возрасте 33 лет. Диагноз: «анизетропическая миопия, врожденная, высокой степени (OD > OS), сложный прямой миопический астигматизм, периферическая витреохориоретинальная дистрофия, рефракционная амблиопия средней степени, горизонтальный толчкообразный нистагм, OD — невус хориоидеи».

Предоперационное полное офтальмологическое обследование включало визометрию с определением некорригированной (НКОЗ) и максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) по оптотипу E таблицы Snellen, авторефкератометрию, пневмотонометрию, биомикроскопию, ультразвуковую биометрию, офтальмоскопию, пахиметрию, компьютерную кератотопографию (шаймпфлюг-анализатор Galilei G4, Ziemer), микропериметрию (Nidek MP1, Япония).

Перед обследованием пациентка получила полную информацию о предстоящем вмешательстве и подписала информированное согласие.

Проведение эксимер-лазерной коррекции зрения стало возможным через 20 дней после введения

ботулотоксина А в экстраокулярные мышцы на пике воздействия ботулического токсина [9]. Эксимер-лазерная коррекция зрения проводилась под местной инстилляционной анестезией. Роговичный лоскут формировался с помощью фемтосекундного хирургического лазера Femto LDV (Ziemer, Швейцария). Абляция роговицы осуществлялась на лазерной установке NAVEX Quest (Nidek, Япония).

Клинико-функциональные исследования проводились до вмешательства, в раннем послеоперационном периоде и через 6 мес после операции.

Пациентка обратилась с жалобами на низкую остроту зрения обоих глаз с раннего детства. Очковой и контактной коррекцией никогда не пользовалась. Данные при первичном обращении (03.04.2017): НКОЗ OD = 0,02, OS = 0,04; МКОЗ OD = 0,5 с sph -9,0, cyl -5,5 ax 10; OS = 0,5 с sph -4,25, cyl -5,25 ax 170. Авторефрактометрия на узкий зрачок: OD sph -9,25, cyl -5,5 ax 10; OS sph -4,75 cyl -5,25 ax 170. Кератометрия: OD R1 8,11 41,50 ax 1, R2 7,34 46,0 ax 90; OS R1 8,11 41,50 ax 170, R2 7,33 46,0 ax 80.

Бесконтактная офтальмотонометрия: OD = 17 мм рт. ст., OS = 15 мм рт. ст. Величина передне-задней оси (ПЗО) составила OD = 27,94 мм, OS = 26,22 мм, центральная толщина роговицы (ЦТР) OD = 552 мкм, OS = 550 мкм. По данным Galilei G4 кератоконус не выявлен.

Авторефрактометрия (циклоплегия — инстилляцией циклопентолата 1 %): OD sph -8,0, cyl -5,5 ax 10, OS sph -4,0, cyl -5,25 ax 170; МКОЗ (циклоплегия): OD = 0,4 с sph -8,0, cyl -5,5 ax 10, OS = 0,4 с sph -4,0, cyl -5,25 ax 170.

Глазница и окружающие ее части — без видимой патологии. Положение глазных яблок симметричное, девиация — 0°. Подвижность глазных яблок — в полном объеме. Нистагм горизонтальный, толчкообразный, мелкоамплитудный. Блокирования нистагма при конвергенции не происходит. В крайних отведениях амплитуда нистагма увеличивается. Вынужденного поворота головы нет. Глазная щель OD > OS. Смыкание век полное, пальпация безболезненная. Конъюнктив склеры прозрачная. Роговица прозрачная, блестящая. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная, зрачок в центре. Хрусталик прозрачен. Выраженная деструкция стекловидного тела.

Глазное дно: OU — макулярный рефлекс отсутствует, ДЗН бледно-розовые, округлой формы, границы четкие, круговой миопический конус, вены и артерии сужены, выраженная атрофия хориокапиллярного слоя, на периферии обнаружен круговой ретиношизис с четкой границей, OD — на 11 ч, участок гиперплазии пигментного эпителия — овальной формы, с четкими границами.

24.07.2017 пациентке проведена операция: OU — введение ботулотоксина А в экстраокулярные мышцы (наружная и внутренняя прямые мышцы). Препарат введен в мышцу под прямым визуальным

контролем, достигаемым с помощью конъюнктивального разреза параллельно месту прикрепления мышцы, с дальнейшим ушиванием конъюнктивы. Операция и послеоперационный период прошли без осложнений.

14.08.2017 (осмотр через 20 дней после введения ботулотоксина А): положение глазных яблок — девиация до 45° divergence, альтернирует, чаще OD. Подвижность OD внутри резко ограничена, OS только до 10°. В первичном положении зрения амплитуда нистагма минимальна, нистагм проявляется в крайних отведениях. Диплопия, птоз верхнего века OD.

15.08.2017 проведена эксимер-лазерная коррекция зрения методом суббоуменого фемтосекундного кератомилеза под местной инстилляционной анестезией. Учитывая наличие косоглазия и ограничение подвижности глазных яблок внутри, операцию выполняли в условиях поворота головы в противоположную направлению косоглазия сторону с целью выведения глазных яблок в центральное положение. Роговичный лоскут формировался с помощью фемтосекундного хирургического лазера Femto LDV (Ziemer, Швейцария), заявленная толщина лоскута составила 90 мкм, диаметр лоскута — 9,0 мм, ножка лоскута на 12 ч. Абляция роговицы осуществлялась на лазерной установке NAVEX Quest (Nidek, Япония) с применением опции Eye Tracking.

Дозировки операции: OD sph -8,0, cyl -5,0 ax 10; OS sph -3,75, cyl -4,75 ax 170. Оптическая зона — 6,0 мм, транзитная зона — 6,5 мм. Остаточная толщина стромального ложа: OD — 306 мкм, OS — 357 мкм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Осмотр на следующий день после операции: положение глазных яблок — девиация до 45° divergence, альтернирует, чаще OD. Подвижность OD внутри резко ограничена, OS только до +10°. В первичном положении зрения амплитуда нистагма минимальна, нистагм проявляется в крайних отведениях. Диплопия, птоз верхнего века OD.

Авторефрактометрия на узкий зрачок: OD sph -1,0, cyl -1,25 ax 55; OS sph -1,25, cyl -1,75 ax 150. НКОЗ: OD = 0,3, OS = 0,4; МКОЗ: OD = 0,4 с sph -1,0, cyl -1,0 ax 55, OS = 0,5 с sph -0,75, cyl -1,5 ax 150. Авторефрактометрия (циклоплегия): OD sph -0,75, cyl -1,0 ax 55, OS sph -0,00, cyl -1,75 ax 150. OU — фемтолоскут адаптирован, наблюдается умеренный суббоуменный флер.

Осмотр через 6 мес после операции (20.01.2018): глазница и окружающие ее части без видимой патологии. Положение глазных яблок симметричное, девиация 0°. Подвижность глазных яблок в полном объеме. Нистагм горизонтальный, толчкообразный, мелкоамплитудный. Амплитуда нистагма уменьшилась. Вынужденного поворота головы нет. Глазная щель OD = OS.

Авторефрактометрия на узкий зрачок: OD sph -1,0, cyl -1,25 ax 35, OS sph -0,75, cyl -1,75 ax 152. НКОЗ: OD = 0,3; OS = 0,4; МКОЗ: OD = 0,4 с sph -1,0, cyl -1,0 ax 35, OS = 0,5 с cyl -1,75 ax 150. Авто-рефрактометрия (циклоплегия): OD sph +0,00, cyl -1,0 ax 35, OS sph +0,5, cyl -1,75 ax 150.

OU — фемтолокут адаптирован, роговица прозрачная. Положение глазных яблок симметричное, девиация — 0°. Подвижность глазных яблок — в полном объеме. Нистагм горизонтальный, толчкообразный. Отмечается положительная динамика — уменьшение амплитуды нистагма.

Нами было проведено исследование фиксации на приборе NIDEK MP-1 в первый день, на пике действия ботулотоксина-А (20-й день), на следующий день после операции фемтоЛАСИК и через 6 мес по методике, разработанной нами ранее [10]. Исследование проводилось в условиях коррекции. Оценивались следующие параметры: плотность фиксации в пределах 2° и 4°, амплитуда смещения точки фиксации по горизонтали и вертикали (в °), среднее смещение (в °) и скорость смещения точки фиксации (°/с).

Выявлено максимальное улучшение параметров нистагма через 6 мес после операции фемтоЛАСИК по сравнению с первым исследованием. Так, плотность фиксации в пределах 2° увеличилась на 81 % на OD и на 129 % на OS; в пределах 4° на 13 % и 34 % соответственно на OD и OS. Амплитуда смещения по горизонтали и вертикали практически не изменилась на OD, а на OS уменьшилась в 3 раза. Получено уменьшение значения среднего смещения точки фиксации по горизонтали и вертикали на обоих глазах. Средняя скорость смещения уменьшилась в 5 раз на правом глазу и в 3 раза на левом.

ВЫВОДЫ

1. Применение ботулотоксина А может быть оправданным у пациентов с нистагмом.

2. Представленный клинический случай показал возможность проведения эксимер-лазерной коррекции на пике действия ботулотоксина А, введенного в экстраокулярные мышцы у пациента с нистагмом.

3. Введение ботулотоксина А в экстраокулярные мышцы у пациента с нистагмом улучшило параметры нистагма, позволив тем самым провести эксимер-

лазерную коррекцию зрения с применением системы слежения за глазом (Eye Tracking) на 20–30-е сутки (на предполагаемом пике воздействия ботулотоксина А).

4. Возможны побочные обратимые эффекты введения ботулотоксина А (гетерофория, диплопия и птоз).

5. Эксимер-лазерная коррекция методом суббуменового фемтосекундного кератомилеза повысила функциональные показатели органа зрения и улучшила параметры нистагма у пациента с врожденной миопией высокой степени в сочетании с нистагмом.

Литература/References

1. *Аветисов Э.С.* Нистагм. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2001. *Avetisov E.S.* Nystagmus. Moscow: GEOTAR-Media; 2001 (in Russian).
2. *Theodorou M., Clement R.* Classification of infantile nystagmus waveforms. Vision Research. 2016; 123: 20–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2015.10.017>
3. *Crone R.A., De Jong P.T.V.M., Notermans G.* Behandlung des Nystagmus durch Injektion von Botulinustoxin in die Augenmuskeln. Klin. Mbl. Augenheilk. 1984; 184: 216–7.
4. *Ефимова Е.Л.* Применение ботулинического токсина типа А в лечении пациентов с различными видами косоглазия. Российская педиатрическая офтальмология. 2017; 12 (3): 153–62. *Efimova E.L.* The application of type A botulinum toxin for the treatment of patients presenting with various forms of strabismus. Russian Pediatric Ophthalmology. 2017; 12 (3): 153–62 (in Russian). doi <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-3>
5. *Lennerstrand G., Nordbo O.A., Tian S., Eriksson-Derouet B., Ali T.* Treatment of strabismus and nystagmus with botulinum toxin type A. An evaluation of effects and complications. Acta Ophthalmol Scand. 1998; 76 (1 Feb.): 27–7.
6. *Mahler O., Hirsh A., Kremer I., et al.* Laser in situ keratomileusis in myopic patients with congenital nystagmus. Journal of Cataract Refractive Surgery. 2006; 32: 464–7. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.12.079
7. *Tsiklis N.S., Kymionis G.D., Kounis G.A., et al.* One-year results of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for myopia using a 213 nm wavelength solid – state laser. Journal of Cataract Refractive Surgery. 2007; 33: 971–7. doi:10.1016/j.jcrs.2007.02.033
8. *Плисов И.Л., Костенев С.В.* Способ коррекции аномалий рефракции при нистагме. Патент РФ № 2440082; 2012. *Plisov I.L., Kostenev S.V.* Method of refraction anomalies corrections in patients with nystagmus. Patent RU # 2440082; 2012 (in Russian).
9. *Jankovic J.* Botulinum toxin in movement disorders. Curr. Opin. Neurology. 1994; 7: 358–66.
10. *Тарутта Е.П., Губкина Г.Л., Кантаржи Е.П. и др.* Способ оценки эффективности лечения оптического нистагма с использованием микропериметрии. Патент РФ № 2535511; 2014. *Tarutta E.P., Gubkina G.L., Kantarzhi E.P., et al.* Method of the estimation of optical nystagmus treatment effectiveness using microperimetry. Patent RU # 2535511; 2014 (in Russian).

Поступила 08.02.2019

Принята к печати: 28.03.2019



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 **НОВИНКА**

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

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-74-82>

Возможности диагностики и мониторинга оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 1

О.А. Киселева — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы

Н.В. Балацкая — канд. биол. наук, начальник отдела иммунологии и вирусологии

А.М. Бессмертный — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы

В.И. Котелин — аспирант отдела глаукомы

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19

Обзор посвящен анализу современных методов инструментальной диагностики первичной открытоугольной глаукомы. Рассматриваются диагностические возможности и информативность объективных измеряемых параметров с точки зрения специальных критериев, называемых точками клинической эффективности.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, глаукоматозная оптическая нейропатия, диагностика, инструментальные методы, чувствительность, специфичность, биомаркеры, клинические конечные точки, суррогатные конечные точки

Для цитирования: Киселева О.А., Балацкая Н.В., Бессмертный А.М., Котелин В.И. Возможности диагностики и мониторинга оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 1. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 74-82. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-74-82

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Facilities of diagnosis and monitoring of optic neuropathy in primary open-angle glaucoma. Part 1

O.A. Kiseleva — Dr. Med. Sci., head, glaucoma department

N.V. Balatskaya — Cand. Med. Sci., head, department of immunology and virology

A.M. Bessmertny — Dr. Med. Sci., senior researcher, glaucoma department

V.I. Kotelin — Ph.D. student, glaucoma department

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
bessmeram@gmail.com

The review is focused on modern methods of instrumental diagnostics of primary open-angle glaucoma. Diagnostic possibilities and informativeness of objective measurable parameters are discussed with regard to special criteria, called clinical endpoints.

Keywords: primary open-angle glaucoma, glaucomatous optic neuropathy, diagnostics, instrumental diagnostic methods, sensitivity, specificity, biomarkers, clinical endpoints, surrogate endpoints

For citation: Kiseleva O.A., Balatskaya N.V., Bessmertny A.M., Kotelin V.I. Facilities of diagnosis and monitoring of optic neuropathy in primary open-angle glaucoma. Part 1. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 74-82 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-74-82

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — хроническое многофакторное нейродегенеративное заболевание зрительного нерва (ЗН), при котором апоптоз ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и прогрессирующая потеря аксонов зрительного пути приводят к необратимой потере зрительных функций. ПОУГ является одной из ведущих причин слепоты в мире, социальная значимость заболевания определяется высокой распространенностью и тенденцией к неуклонному росту во всех странах [1]. В связи с вышесказанным большое значение приобретают своевременная диагностика, прогноз и оценка эффективности лечения ПОУГ с определением информативных параметров — биологических маркеров и стандартизированных методов их анализа.

В 2001 г. рабочей группой Biomarkers Definitions Working Group, организованной Национальным институтом здоровья США, было введено и определено понятие биомаркеров как индикаторов (объективных характеристик) физиологических и патологических процессов в организме или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство, которые могут быть подвергнуты объективной оценке или измерению [2].

К общим свойствам биомаркеров относятся их специфическая связь с патологией, чувствительность, доступность применения для лиц разного пола и возраста, однозначность идентификации, высокая разрешающая способность метода определения, совместимость с имеющимся оборудованием.

Важнейшей характеристикой биомаркера является его способность оценить возможный исход заболевания, так называемые клинические конечные точки — clinical endpoints (CE) [3].

В случае глаукомы истинная конечная точка — значительная потеря зрения со снижением качества жизни. Поскольку глаукома, как правило, является медленно прогрессирующим заболеванием, клинические испытания, проводимые для непосредственного наблюдения за CE, должны быть длительными.

В связи со сложностью изучения патогенетических механизмов глаукомного процесса и поиска диагностических критериев заболевания важным является вопрос определения значимых биомаркеров, которые можно рассматривать в качестве CE в научных исследованиях (например, оценивающих

новые методы лечения глаукомы), а также возможной замены CE биомаркерами, доступными определению в ранние сроки заболевания [4]. Такими биомаркерами, по мнению ряда исследователей, могут являться суррогатные (заместительные) конечные точки, или surrogate endpoints (SE) — предикторы клинического исхода.

Использование в научных исследованиях (например, в разработке нового антиглаукоматозного лекарственного препарата) SE-биомаркера оптимизирует процесс, сокращая время научной разработки. Идеальным SE-биомаркером следовало бы считать измеряемую величину, имеющую прогностическое значение, демонстрирующую ответ на терапевтическое вмешательство и взаимосвязанную с хорошо изученным патогенетическим механизмом заболевания.

Биомаркеры могут использоваться для нескольких различных целей, таких как стратификация риска заболеваний, профилактика, скрининг, диагностика, классификация и прогноз. Однако, хотя многие измеряемые характеристики связаны с патологическим процессом и имеют широкий спектр применения, лишь единичные из них могут быть рассмотрены в качестве объективных параметров диагностики и особенно как SE-биомаркеры для прогноза и оценки эффективности лечения заболевания.

Основными критериями SE-биомаркеров, по мнению ряда авторов, являются: простота выявления; доказанная эпидемиологическая связь с патогенезом, реальными конечными клиническими точками и ответ на терапевтическое вмешательство [5].

Выделяют критерии подтверждения SE-биомаркера: суррогатная конечная точка должна статистически коррелировать с клинической конечной точкой, эффект от терапевтического вмешательства на клиническую конечную точку должен полностью соответствовать эффекту вмешательства на SE [3]. Для валидации данных параметров существует специализированный операционный ROC-анализ (receiver operating characteristic) с построением операционной ROC-кривой и вычислением площади под ней — AUC (area under ROC curve).

Для диагностики и мониторинга ПОУГ в настоящее время появилось достаточно большое количество высокотехнологичных методов, с

использованием которых измеряемые параметры можно рассматривать как потенциальные SE-биомаркеры [5].

Известно, что пусковым фактором развития оптической нейропатии при глаукоме, вызывающим структурные и функциональные изменения зрительного анализатора, является высокий уровень внутриглазного давления (ВГД) или снижение ликворного давления в ретробульбарном отделе ЗН [6].

На сегодняшний день сложилось единое мнение, что уровень ВГД — основной измеряемый параметр оценки риска заболевания. Однако уровень ВГД может варьировать и не всегда свидетельствует о прогрессировании болезни [7].

Измерение ВГД, наиболее широко известного биомаркера глаукоматозного процесса, самая часто повторяемая процедура при обследовании пациентов с подозрением на глаукому и мониторинге лиц с установленным диагнозом [8].

В клинической практике для оценки ВГД используют показатели тонометрии, которые тесно связаны с офтальмотонусом, но могут существенно отличаться по абсолютной величине. На сегодняшний день широко применяются тонометры Маклакова, Гольдмана, бесконтактные пневмотонометры. Каждый прибор имеет свои особенности калибровки и модель измерения, поэтому нет единой стандартизированной схемы измерения ВГД.

Точное значение истинного ВГД может быть измерено только при инвазивном манометрическом исследовании в условиях операционной [9]. Этот способ в клинической практике неприменим.

В настоящее время не существует понятия нормы ВГД. Для конкретного пациента ВГД может считаться повышенным при значении, превышающем 21 мм рт. ст., но этот уровень офтальмотонуса не всегда коррелирует с тяжестью заболевания [10]. Уровень ВГД, выходящий за рамки среднестатистических значений, является фактором риска развития глаукомы, но не показателем, подтверждающим наличие заболевания, поскольку пациенты с глаукомой нормального давления не имеют признаков его повышения [11].

Центральная толщина роговицы (ЦТР) в последние годы привлекла внимание офтальмологов как источник погрешностей при измерении уровня ВГД. В связи с наличием у каждого пациента индивидуальных особенностей ЦТР, мнение многих исследователей сегодня сводится к тому, что все существующие на данный момент методы измерения ВГД имеют значительные погрешности. Характерна гипердиагностика уровня ВГД у пациентов с большей и гиподиагностика с меньшей ЦТР [12].

На результаты исследований существенно влияют биомеханические параметры роговицы и склеры, связанные с их биометрическими и структурными характеристиками. Разнообразие параметров фиброзной оболочки глаза в популяции столь

велико, что ими нельзя пренебречь при проведении тонометрии [13]. Таким образом, исследование ВГД в условиях популяционного разнообразия должно иметь персонифицированный подход и проводиться с помощью методов, учитывающих индивидуальные свойства фиброзной оболочки глаза.

Комплексный анализ причин погрешностей в определении ВГД с помощью тонометрических методик должен учитывать целый ряд биометрических (ЦТР, кривизна и диаметр роговицы, толщина склеры, глубина передней камеры и т. п.) и биомеханических (вязкость, упругость роговицы и склеры) параметров глаза, обусловленных структурными особенностями коллагена, биохимическими факторами и т. д. [14].

На сегодняшний день можно выделить методы двунаправленной пневмоаппланации роговицы (прибор Ocular Response Analyzer — ORA, Reichert, США) с определением так называемого роговично-компенсированного ВГД (IOPcc) и динамическую контурную тонометрию (прибор PASCAL, Pascal Dynamic Contour Tonometer, SMT Swiss Microtechnology AG, Швеция). Алгоритм расчета IOPcc подразумевает минимизацию влияния индивидуальных свойств роговицы и склеры на результат измерения. Такой показатель тонометрии нивелирует влияние современных кераторефракционных операций, а также популяционного разнообразия в параметрах фиброзной оболочки глаза [15]. Но четких критериев оценки ригидности наружной капсулы для коррекции значения офтальмотонуса в современной практике не существует.

Хотя ВГД является наиболее важным и известным фактором риска развития глаукомы, но его значение не всегда коррелирует с исходами заболевания. Известно, что у многих пациентов может развиваться глаукома, несмотря на относительно низкое давление [16]. У некоторых пациентов с высоким уровнем офтальмотонуса могут отсутствовать функциональные признаки глаукомы в течение многих лет [17].

Параметр ВГД как потенциальный SE-биомаркер не изучен при проведении клинических исследований применения гипотензивных препаратов. Высокое ВГД является прогностическим фактором изменения поля зрения, однако снижение ВГД при местной гипотензивной терапии каким-либо препаратом не гарантирует сохранение поля зрения при глаукоме. Препарат может успешно снижать ВГД, но в то же время оказывать недостаточное воздействие на клинически значимый результат из-за побочных эффектов. И наоборот, лекарство, обладающее меньшим гипотензивным эффектом, может предотвратить потерю поля зрения, действуя через дополнительные механизмы [18].

Доказано, что чувствительность тонометрии в ранней диагностике ПОУГ с позиции верхней границы среднестатистической нормы у больных с на-

чальной стадией заболевания оказалась низкой (55 %; 753 глаза). У 45 % пациентов (616 глаз) офтальмотонус находился в пределах нормальных значений [19].

Несмотря на широкое использование методов тонометрии в клинических испытаниях, в литературе нет данных о проведении валидации ВГД как SE для какого-либо класса препаратов, снижающих ВГД.

Повреждения при глаукоме могут быть разделены на две группы: структурные и функциональные (исследуемые с помощью психофизических методов, из которых наиболее часто применяемым является периметрия).

Компьютерная периметрия (КП) — стандартный метод исследования, используемый для оценки зрительных функций пациента. Золотым стандартом компьютерной автоматизированной периметрии являются исследования на анализаторе поля зрения Humphrey Field Analyzer — HFA (Carl Zeiss Meditec Inc., Германия — США) [20], при этом наиболее популярным сегодня является метод автоматизированной статической периметрии (SAP).

Из-за присущей методу субъективности, эффекта обучения и возможного утомления пациента интерпретируемые результаты могут быть искажены. Часто требуется длительный период времени, чтобы достоверно идентифицировать прогрессирование заболевания. За этот период может произойти гибель большого количества ГКС [21].

При анализе результатов SAP выделяют стандартизированные индексы (название и показатели которых могут варьировать в зависимости от конкретного прибора). Принято выделять глобальные (общие) индексы и индексы надежности. К первым относятся: Visual Field Index — VFI, Mean Deviation — MD, Pattern Standard Deviation — PSD. VFI/MD характеризуют суммарную потерю светочувствительности, VFI минимально подвержен влиянию катаракты и показывает более точную картину потери ГКС. PSD (sLV — square root of loss variance, аналогичный индекс, рассчитываемый по другому алгоритму и используемый в приборах фирмы Octopus) характеризует нарушения поля зрения, вызванные локализованными дефектами.

Индексы надежности теста оценивают величину ошибок ложноположительного (false positive — FP), ложноотрицательного ответов (false negative — FN), а также ошибку потери фиксации взгляда (fixation losses — FL) [22]. Эти параметры объективизируют методику SAP.

Показано, что КП, проведенная на HFA, хоть и демонстрирует низкую чувствительность — всего 47,8 % для MD и 63,7 % для PSD, ее специфичность значительно выше — 84,8 и 73,4 %. Тем не менее вероятность пропуска начальной стадии глаукомы при этом виде обследования относительно высока [23].

Выяснилось, что другая методика — НЕР (Heidelberg Edge Perimeter, Heidelberg Engineering GmbH, Германия) по программе Frequency Doubling

Technology Perimetry (FDF) показала максимальные значения чувствительности, диагностической точности и прогностической ценности отрицательного результата. Это означает, что данный метод обладает наиболее высокой способностью диагностировать заболевание, идеально подходит для диагностики глаукомы, хотя не обладает высокой специфичностью — 55,7 и 59,5 % для MD и PSD соответственно, т. е. метод НЕР дает много ложноположительных результатов, поэтому возможна гипердиагностика глаукомы [23].

К недостаткам методов SAP относится отсутствие селективности, поскольку вспыхивающий на затемненном фоне белый объект одновременно возбуждает все основные типы ГКС. Вследствие врожденной избыточности зрительной системы КП не является чувствительной к ранним глаукомным изменениям [24]. Кроме того, результаты КП и других функциональных тестов сильно варьируют при повторном исследовании [25].

Коротковолновая автоматическая периметрия (Short Wavelength Automated Perimetry — SWAP) в одном из исследований показала недостаточную информативность в ранней диагностике глаукомы [26]. Но SWAP более чувствительна, чем SAP, к раннему выявлению патологических изменений в центральном поле зрения при дифференциальной диагностике между офтальмогипертензией и начальной глаукомой [27]. С другой стороны, SWAP оказалась более чувствительной к нарушениям прозрачности хрусталика, что в значительной степени снижает достоверность ее результатов у пациентов с сочетанием глаукомы и катаракты. Кроме того, достоверность результатов SWAP снижается вследствие их выраженной вариабельности при повторных исследованиях из-за длительности тестирования.

Создание укороченного алгоритма SITA для SWAP позволило сократить время исследования примерно на 70 % (с 15–20 до 4 мин) без значимой потери чувствительности результатов теста и увеличения вариабельности показателей, что позволяет расширить возможности использования SWAP для ранней диагностики глаукомы [28].

В вопросе ранней диагностики глаукомы все больше внимания уделяется методам, исследующим нарушения пространственной контрастной чувствительности сетчатки. Одним из таких методов является периметрия с удвоенной пространственной частотой (Frequency Doubling Technology Perimetry, или FDT-периметрия). Результаты FDT-периметрии, по данным зарубежной литературы, по уровню чувствительности не уступают, а по уровню специфичности и вариабельности повторных исследований (test-retest) превосходят результаты периметрии по Humphrey [29, 30].

К периметрам экспертного класса относят анализатор поля зрения HFA II (Германия — США) и периметр Octopus (Швейцария) [31]. В настоящее

время при подозрении на глаукому наиболее распространенными являются периметрические пороговые тесты, выполненные с помощью периметров HFA II (программа «24-2» в 54 точках) или Octopus (программа G-1 в 59 точках) [32]. Такая приверженность офтальмологов всего мира к этим периметрам объясняется их высокой стандартизацией и надежной базой данных средней нормы, которая позволяет контролировать результаты тестирования с учетом возраста и состояния оптических сред глаза испытуемого.

Многими исследованиями подтверждена высокая корреляция результатов, полученных при обследовании больных глаукомой методом оптической когерентной томографии (ОКТ), с данными КП и конфокальной офтальмоскопии [33, 34].

Однако КП без дополнительных методов обследования не считается надежным исследованием для мониторинга глаукомы, а измеряемые показатели (такие как MD, PSD) на сегодняшний день не подходят на роль SE и биомаркеров диагностики глаукоматозной нейродегенерации.

К функциональным методам диагностики глаукомы относятся электрофизиологические исследования (ЭФИ). С их помощью возможно регистрировать биоэлектрические потенциалы, возникающие в нейронах зрительной системы в ответ на вспышку или паттерн-стимул. ЭФИ позволяют объективно оценить функциональные нарушения определенной локализации (фоторецепторов, биполярных клеток, ганглиозных клеток или зрительного нерва) [35].

В настоящее время в диагностике глаукомы наиболее чувствительными и специфичными методами являются: паттерн-электроретинография (ПЭРГ), мультифокальная электроретинография (МЭРГ) и мультифокальные зрительные вызванные потенциалы (МЗВП) [36, 37].

ПЭРГ по стандарту International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) рекомендована для оценки функции внутренней сетчатки [38]. Эта методика отражает активность самих ГКС при глаукоме. ГКС наиболее чувствительны к эксайтотоксичности и ишемии [39], они в большей степени поражаются при глаукоме среди всех нейронов сетчатки. Поэтому ПЭРГ, как и фотопический негативный ответ (ФНО), обладает наибольшей специфичностью и чувствительностью при глаукоме. Доказано, что метод в большей степени подходит для выявления ранних диффузных повреждений ГКС, чем их локальных изменений [40].

С помощью МЭРГ осуществляется топографический анализ электрической активности сетчатки (регистрация локальных ответов колбочковой системы при световой адаптации во множестве точек) [41]. Получаемые параметры рано изменяются при глаукоме, при этом МЭРГ не относится к методам ранней диагностики, но может служить для мониторинга эффективности проводимой терапии [42].

МЗВП основывается на электроэнцефалографии. Суть метода заключается в регистрации слабых электрических сигналов от зрительной коры с помощью специальных кожных электродов [43]. Метод позволяет определять поражение различных структур зрительного пути от сетчатки до зрительной коры [44]. Исследования показали, что МЗВП могут быть использованы как для пациентов с глаукомой, так и с подозрением на данное заболевание [45]. В одном из исследований установлено, что метод обладает высокой чувствительностью (75 %) и специфичностью (90 %) [46]. В другом исследовании чувствительность была представлена на уровне 30–45 %, а специфичность — 85 %, выше относительно КП [47]. В других публикациях сообщается, что чувствительность МЗВП при глаукоме соответствовала 97,5 %, а при ранней глаукоме — до 95 % [48].

Таким образом, применение электрофизиологических методов перспективно, однако необходимо учитывать широкий разброс выявляемых параметров. На сегодняшний день чувствительность и специфичность методик не достигают надлежащего уровня, чтобы считать показатели ЭФИ SE-биомаркерами. Методики являются дополнительными и требуют комплексного подхода при применении для диагностики глаукомы.

Конфокальная сканирующая лазерная офтальмоскопия — технология получения трехмерного изображения ДЗН и заднего сегмента глаза с возможностью определения их количественных параметров. На рынке эта технология представлена в серийно выпускаемом приборе Heidelberg Retina Tomograph (HRT, Heidelberg Engineering, Германия). Данный вид исследования позволяет рассчитать основные параметры ДЗН и перипапиллярной зоны: диаметр диска, глубину экскавации, площадь и объем нейроретинального пояса (НРП), толщину слоя нервных волокон сетчатки (СНВС).

По оценкам разных авторов, чувствительность и специфичность метода HRT по отношению к здоровым людям и пациентам с выявленными глаукоматозными изменениями полей зрения составляет, соответственно, 51–97 и 75–95 % [49–53].

Информативность метода недостоверна в связи с необходимостью ручного выделения границ ДЗН и использованием базисной плоскости при расчете стереометрических параметров [54].

Известно, что площадь ДЗН индивидуальна у каждого человека и имеет большую вариабельность. Были выпущены такие аппараты, как HRT 1, HRT 2, HRT 3, HRT3 + НЕР, HRT 3 + ОСТ. Однако анализ параметров в приборах HRT по сей день производится на основании разделения на 3 группы в зависимости от площади ДЗН [55] (1,63–2,43 мм², менее 1,63 мм² и более 2,43 мм²), несмотря на то, что глаукоматологи выделяют микродиски с площадью менее 1,14 мм² и макродиски с площадью более 2,71 мм² [56]. В связи с этим параметры диска, не

входящие в установленные нормативы базы данных прибора, могут влиять на оцениваемые размеры экскавации. Широкий разброс в оценке данных здоровых людей и лиц с выявленными изменениями полей зрения (чувствительность и специфичность метода) не позволяет рекомендовать данное исследование для определения SE.

ОКТ — усовершенствованный метод низкокогерентной интерферометрии, используется для неинвазивной визуализации строения ткани сетчатки как в поперечном, так и в продольном сечениях, т. е. производит ее так называемую оптическую биопсию. Методика предоставляет качественные и количественные данные, обладает высоким разрешением, предназначается для оценки толщины СНВС и анализа ДЗН.

Сегодня на рынке представлен ряд приборов ОКТ с различным программным обеспечением и протоколами сканирования. Однако существуют общепринятые количественные параметры, изучаемые при диагностике глаукомы, такие как профиль толщины СНВС у ДЗН, площадь диска и экскавации, соотношение экскавации и диска, карта комплекса ганглиозных клеток сетчатки (КГК). Как было показано в ходе сравнительных исследований диагностических возможностей трех различных аппаратов спектральной ОКТ при диагностике глаукомы (Spectralis, Heidelberg Engineering, Германия; Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Германия — США; Optovue RTVue Inc., США), нет существенных различий между аппаратами ОКТ по выявлению изменений СНВС [57].

К ограничениям метода относятся: необходимость расширения зрачка у некоторых пациентов, недостаточный объем этнически специфичной нормативной базы данных, а также низкое качество снимков при помутнении оптических сред глаза.

Измерения могут быть неинформативными у пациентов с высокой миопией [58], так как программный пакет в приборах ОКТ не содержит выборки пациентов с данной патологией.

Кроме того, важно отметить, что изменение толщины СНВС, измеренное с помощью ОКТ и HRT, не может использоваться в мониторинге заболевания, поскольку характеризует не только потерю аксонов ГКС, но и связанное с возрастом увеличение объема глиальной ткани [59].

В настоящее время возможности методов HRT и ОКТ в оценке прогрессирования ПОУГ остаются недостаточно изученными, особенно при начальной стадии глаукомы, а для HRT не обозначены конкретные критерии прогрессирования болезни [60]. Тем не менее разнообразие методов диагностики HRT, ОКТ, включая ангиОКТ, вариант с «перестраиваемой» частотой (SWEPT-SOURS) и адаптивной оптикой, а также отдельные комбинации методик позволили повысить процент обнаружения заболевания на начальной стадии [61, 62].

Для доказательства и валидации диагностических параметров методов визуализации как потенциальных SE-биомаркеров важно точно проанализировать их диагностические критерии. Такая оценка должна проводиться с точки зрения биологической достоверности, прогностической ценности и соответствия ответа на терапевтическое вмешательство клинически значимым результатам.

В исследовании ответа на терапевтическое вмешательство при офтальмогипертензии с использованием HRT измерение площади НПП с помощью регрессионного анализа Moorfields показало отношение рисков (hazard ratio) — 3,9 (95 % CI: 2,09–7,28) в многопараметрической модели прогнозирования развития глаукомы [63]. Однако аномальный результат по этому параметру был связан с положительным прогностическим значением только в 24 %. Таким образом, только 24 % из тех, у кого отмечался аномальный результат, могли перейти в число больных глаукомой во время медианного наблюдения за промежуток времени более 10 лет.

В недавнем отчете исследовательской Advanced Imaging for Glaucoma Group изучена прогностическая ценность исследования значений СНВС на ОКТ для определения прогрессирования изменений поля зрения. Несмотря на то, что большинство параметров имели статистически значимые отношения рисков (hazard ratios), количественная оценка прогностической значимости площади под ROC-кривой при проведении операционного анализа показала значения ниже 0,65 для всех параметров [64].

В одном из исследований было показано, что корреляционные взаимосвязи между структурными повреждениями ЗН и изменениями поля зрения при глаукоме сильнее, чем корреляция с уровнем ВГД [65].

По данным некоторых исследователей, методику ОКТ нельзя считать надежной для оценки ранних структурных изменений при отсутствии изменений в полях зрения. Высокая специфичность для КГК и СНВС делают ОКТ методом выбора для скрининга глаукомы. Однако низкая специфичность не позволяет считать его достаточным для диагностики препериметрической глаукомы [66].

Показано, что возможности диагностики при использовании протоколов ДЗН, СНВС и КГК (значение AUC для них составляет 0,76; 0,76 и 0,75 соответственно) недостаточны, чтобы дифференцировать препериметрические изменения с нормой при больших размерах физиологических экскаваций [67].

Учитывая ограничения метода ОКТ и многообразие данных различных исследований, свидетельствующих о разной диагностической значимости параметров ОКТ, на сегодняшний день невозможно считать их потенциальными SE-биомаркерами.

Чтобы доказать, что структурные изменения можно использовать в качестве надежных SE-биомаркеров, необходимо продемонстрировать влияние лечения на структурные изменения, что

может являться предиктором функциональных изменений.

Таким образом, на сегодняшний день возможности инструментальных методов диагностики при глаукоме остаются недостаточно изученными, измеряемые с их помощью параметры как потенциальные диагностические характеристики и особенно как SE-биомаркеры прогнозирования и клинической эффективности лечения не исследованы.

Повышение информативности диагностических методик позволит выявить такие объективные характеристики, которые смогли бы претендовать на роль SE-биомаркера.

В представленном обзоре проведен анализ диагностических инструментальных методик, применяемых при глаукоме. В следующем сообщении будет представлен аналитический обзор существующих лабораторных методов ранней диагностики заболевания.

Литература/References

1. *Wostyn P., De Groot V., Van Dam D., et al.* The glymphatic hypothesis of glaucoma: a unifying concept incorporating vascular, biomechanical, and biochemical aspects of the disease. *Biomed Res. Int.* 2017; 29; 2017: 5123148. <https://doi.org/10.1155/2017/5123148>
2. *Downing G.* Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and Surrogate Endpoints. Commentary. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2001; 69 (3): 89. <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1067/mcp.2001.113989>
3. *Atkinson Jr A.J., Colburn W.A., DeGruttola V.G., et al.* Biomarkers Definitions Working Group et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69 (3): 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
4. *Lesko L.J., Atkinson Jr A.J.* Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies. *Annual review of pharmacology and toxicology.* 2001; 41 (1): 347–66.
5. *Лазебник Л.Б., Гусейн-заде М.Г., Ефремов Л.И.* Выбор «суррогатных» и «конечных точек» в оценке эффективности медицинских вмешательств. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011; 8: 73–9. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-surrogatnyh-i-konechnyhtochek-v-otsenke-effektivnosti-meditsinskih-vmeshatelstv>
6. *Нестеров А.П.* Глаукомная оптическая нейропатия. *Вестник офтальмологии.* 1999; 115 (4): 3–6.
7. *Hindle A.G., Thoonen R., Jasien J.V., et al.* Identification of Candidate miRNA Biomarkers for Glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019; 60 (1): 134–46. doi: 10.1167/iovs.18-24878
8. *Hollo G., Hommer A.* The status of glaucoma diagnostics and care in Europe in 2015: a European survey. *Eur. J. Ophthalmol.* 2016; 26 (3): 216–20. doi: 10.5301/ejo.5000699
9. *Smith P.* The Blood-Pressure in the eye and its relation to the chamber pressure. *Brit. J. Ophthalmol.* 1923; 7 (10): 449–51.
10. *Davanger M., Ringvold A., Blika S., Elsas T.* Frequency distribution of IOP: Analysis of a material using the gamma distribution. *Acta Ophthalmol.* 1991; 69 (5): 561–4.
11. *Shields M.B.* Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? *Current opinion in ophthalmology.* 2008; 19 (2): 85–8. doi: 10.1097/ICU.0b013e3282f3919b
12. *Егоров Е.А., Васина М.В.* Влияние толщины роговицы на уровень внутриглазного давления среди различных групп пациентов. *Клиническая офтальмология.* 2006; 7 (1): 16–9.
13. *Egorov E.A., Vasina M.V.* The effect of corneal thickness on the level of intraocular pressure among different groups of patients. *Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2006; 7 (1): 16–9 (in Russian).
14. *Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А.* К вопросу о нормальных значениях биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза. *Национальный журнал глаукома.* 2012; 3: 5–11.
15. *Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A.* Talking about the normal values of the biomechanical parameters of the fibrous membrane of the eye. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma.* 2012; 3: 5–11 (in Russian).
16. *Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е.* Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. Москва: Реал Тайм; 2015.
17. *Iomdina E.N., Bauer S.M., Kotlyar K.E.* Eye biomechanics: theoretical aspects and clinical applications. Moscow: Real Time; 2015 (in Russian).
18. *Oncel B., Dinc U.A., Gorgun E., Ilgaz Yalvac B.* Diurnal variation of corneal biomechanics and intraocular pressure in normal subjects. *Eur. J. Ophthalmol.* 2009; 19 (5): 798–803.
19. *Werner E.B., Ritch R., Shields M.B., Krupin T.* The Glaucomas. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; Normal-tension glaucoma. 1996.
20. *Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2002; 120: 701–13; discussion 829–830.
21. *Krupin T., Liebmann J.M., Greenfield D.S., et al.* A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2011; 151: 671–81. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.026
22. *Балалин С.В., Фокин В.П.* Анализ эффективности современных методов диагностики начальной стадии первичной глаукомы. *Практическая медицина.* 2012; 1 (4): 59–62.
23. *Balalin S.V., Fokin V.P.* Analysis of the effectiveness of modern diagnostic methods for the initial stage of primary glaucoma. *Prakticheskaya meditsina.* 2012; 1 (4): 59–62 (in Russian).
24. *Еричев В.П., Антонов А.А., Козлова И.В.* Объективизация критериев оценки эффективности нейроретинопротекторной терапии глаукомы. *Национальный журнал глаукома.* 2018; 17 (3): 50–7.
25. *Erichev V.P., Antonov A.A., Kozlova I.V.* Objectification of criteria for evaluating the effectiveness of neuroretino-protective glaucoma therapy. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma.* 2018; 17 (3): 50–7 (in Russian). <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.03.06>
26. *Kerrigan-Baumrind L.A., Quigley H.A., Pease M.E., Kerrigan D.F., Mitchell R.S.* Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41 (3): 741–8.
27. *Курешева Н.И.* Периметрия в диагностике глаукомной оптической нейропатии. Москва: Изд-во «Гринлайт»; 2015.
28. *Kuryshcheva N.I.* Perimetry in the diagnosis of glaucomatous optic neuropathy. Moscow: Grinlayt; 2015 (in Russian).
29. *Фабрикантов О.Л., Шутова С.В., Сухорукова А.В.* Сравнительная характеристика методов стандартной компьютерной и контурной периметрии в диагностике начальной глаукомы. *Офтальмохирургия.* 2016; 4: 24–9.
30. *Fabrikantov O.L., Shutova S.V., Sukhorukova A.V.* Comparative characteristics of standard computer and contour perimetry methods in the diagnosis of initial glaucoma. *Oftal'mokhirurgiya.* 2016; 4: 24–9 (in Russian). doi: 10.25276/0235-4160-2015-4-24-2
31. *Quigley H.A., Dunkelberger G.R., Green W.R.* Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1989; 107 (5): 453–64.
32. *Keltner J.L., Johnson C.A., Levine R.A., et al.* Normal visual field test results following glaucomatous visual field and points in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123 (9): 1201–6. doi: 10.1001/archophth.123.9.1201

26. *Van der Schoot J., Reus N.J., Colen T.P., Lemij H.G.* The ability of short-wavelength automated perimetry to predict conversion to glaucoma. *Ophthalmology*. 2010; 117 (1): 30–4. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.046
27. *Митрофанова Н.В., Анкудинова С.В., Даутова З.А. и др.* Некоторые аспекты применения в клинической практике коротковолновой периметрии для диагностики глаукомы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9 (2): 66–71. *Mitrofanova N.V., Ankudinova S.V., Dautova Z.A., et al.* Some aspects of SW perimetry use in clinical practice for glaucoma diagnostics. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2014; 9 (2): 66–71 (in Russian).
28. *Bengtsson B., Heijl A.* Diagnostic sensitivity of fast blue-yellow and standard automated perimetry in early glaucoma: a comparison between different test programs. *Ophthalmology*. 2006; 113 (7): 1092–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.12.028
29. *Horn F.K., Mardin C.Y., Bendschneider D.* Frequency doubling technique perimetry and spectral domain optical coherence tomography in patients with early glaucoma. *Eye*. 2011; 25 (1): 17–29. doi: 10.1038/eye.2010.155
30. *Pinilla I., Ferreras A., Idoipe M.* Changes in frequency-doubling perimetry in patients with type I diabetes prior to retinopathy. *Biomed. Res. Int*. 2013; 2013: 341269. doi: 10.1155/2013/341269
31. *Heijl A., Buchholz P., Norrgren G., Bengtsson B.* Rates of visual field progression in clinical glaucoma care. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91 (5): 406–12. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02492.x
32. *Zepieri M., Brusini P., Parisi L., et al.* Pulsar perimetry in the diagnosis of early glaucoma. *Am. J. Ophthalmol*. 2010; 149 (1): 102–12. doi: 10.1016/j.ajo.2009.07.020
33. *Svenkel B., Kontestabile A.S.* Correlation between nerve fibre layer thickness measured with spectral domain OCT and visual field in patients with different stages of glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2011; 249 (4): 575–84. doi: 10.1007/s00417-010-1538-z
34. *Егоров Е.А., Курмангалиева М.М., Федотовских Г.В.* Морфологическое исследование сетчатки глаз больных глаукомой. *Клиническая офтальмология*. 2004; 5 (2): 54–56. *Egorov E.A., Kurmangaliev M.M., Fedotovskikh G.V.* Morphological study of the retina of patients with glaucoma. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2004; 5 (2): 54–6 (in Russian).
35. *Шамшинова А.М., Яковлева А.А., Романова Е.В. (ред.)* Клиническая физиология зрения. Москва: ПБОЮЛ «Т.М. Андреева»; 2002. *Shamshinova A.M., Yakovleva A.A., Romanova E.V. (eds)*. Clinical physiology of vision. Moscow: PBOYUL “T.M. Andreeva”; 2002 (in Russian).
36. *Tafreshi A., Racette L., Weinreb R.N., et al.* Pattern electroretinogram and psychophysical tests of visual function for discriminating between healthy and glaucoma eyes. *Am. J. Ophthalmol*. 2010; 149 (3): 488–95. doi: 10.1016/j.ajo.2009.09.027
37. *Bach M., Poloschek C.M.* Electrophysiology and glaucoma: current status and future challenges. *Cell Tissue Res*. 2013; 353 (2): 287–96. doi: 10.1007/s00441-013-1598-6
38. *Bach M.* Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol*. 2001; 11 (2): 41–9. PMID:11592530
39. *Kaur C., Foulds W.S., Ling E.A.* Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin. Ophthalmol.*, 2008; 2 (4): 879. doi: 10.2147/OPTH.S3361
40. *Preiser D., Lagreze W.A., Bach M., Poloschek C.M.* Photopic negative response versus pattern electroretinogram in early glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013; 54 (2): 1182–91. doi: 10.1167/iovs.12-11201.
41. *Marmor M.F., Hood D., Keating D., et al.* Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). *Doc. Ophthalmol*. 2003; 106: 105–15.
42. *Зуева М.В.* Фундаментальная офтальмология: роль электрофизиологических исследований. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130 (6): 28–36. *Zueva M.V.* Fundamental ophthalmology: the role of electrophysiological studies. *Vestnik oftal'mologii*. 2014; 130 (6): 28–36 (in Russian).
43. *Cappin J.M., Nissim S.* Visual evoked responses in the assessment of field defects in glaucoma. *Arch. Ophthalmol*. 1975; 93 (1): 9–18.
44. *Essock E.A., Gunvant P., Zheng Y., et al.* Predicting visual field loss in ocular hypertensive patients using wavelet-fourier analysis of GDx scanning laser polarimetry. *Optom. Vis. Sci*. 2007; 84 (5): 380–7. doi: 10.1097/OPX.0b013e318058a0de
45. *Klistorner A., Graham S.L.* Objective perimetry in glaucoma. *Ophthalmology*. 2000; 107 (12): 2283–99. PMID:11097611
46. *Fortune B., Bearse M.A.Jr., Cioffi G.A., Johnson C.A.* Selective loss of an oscillatory component from temporal retinal multifocal ERG responses in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2002; 43 (8): 2638–47. Available at: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2124274>
47. *Fortune B., Demirel S., Zhang X., et al.* Comparing multifocal VEP and standard automated perimetry in high-risk ocular hypertension and early glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2007; 48 (3): 1173–1180. doi: 10.1167/iovs.06-0561
48. *Brandao L.M., Monhart M., Schotzau A., Ledolter A.A., Palmowski-Wolfe A.M.* Wavelet decomposition analysis in the two-flash multifocal ERG in early glaucoma: a comparison to ganglion cell analysis and visual field. *Doc. Ophthalmol*. 2017; 135 (1): 29–42. doi: 10.1007/s10633-017-9593-y
49. *Miglior S., Guareschi M., Albe E., et al.* Detection of glaucomatous visual field changes using the Moorfields regression analysis of the Heidelberg retina tomograph. *Am. J. Ophthalmol*. 2003; 136 (1): 26–33. PMID: 12834666
50. *Miglior S., Guareschi M., Romanazzi F., et al.* The impact of definition of primary open-angle glaucoma on the cross-sectional assessment of diagnostic validity of Heidelberg retinal tomography. *Am. J. Ophthalmol*. 2005; 139 (5): 878–87. Available at: 10.1016/j.ajo.2005.01.013
51. *Ford B.A., Artes P.H., McCormick T.A., et al.* Comparison of data analysis tools for detection of glaucoma with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology*. 2003; 110 (6): 1145–50. Available at: 10.1016/S0161-6420(03)00230-6
52. *Mardin C.Y., Hothorn T., Peters A., et al.* New glaucoma classification method based on standard Heidelberg Retina Tomograph parameters by bagging classification trees. *J. Glaucoma*. 2003; 12 (4): 340–6. PMID:12897579
53. *Zangwill L.M., Chan K., Bowd C., et al.* Heidelberg retina tomograph measurements of the optic disc and parapapillary retina for detecting glaucoma analyzed by machine learning classifiers. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004; 45 (9): 3144–51. doi: 10.1167/iovs.04-0202
54. *Swindale N.V., Stjepanovic G., Chin A., Mikelberg F.S.* Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000; 41 (7): 1730–42. Available at: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123111>
55. *Мачехин В.А., Фабрикантов О.Л.* Гейдельбергская ретино-томография диска зрительного нерва в ранней диагностике глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2017; 133 (4): 17–24. doi: 10.17116/oftalma2017133417-24 *Machekhin V.A., Fabrikantov O.L.* Heidelberg Retinotomography of the optic nerve head in the early diagnosis of glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2017; 133 (4): 17–24 (in Russian). doi: 10.17116/oftalma2017133417-24
56. *Мачехин В.А.* Ретинотомографические исследования диска зрительного нерва в норме и при глаукоме. Москва: Офтальмология; 2011. *Machekhin V.A.* Retinotomographic studies of the normal optic nerve head and glaucoma. Moscow: Oftal'mologiya; 2011 (in Russian).
57. *Lumbruso B., Rispoli M.* Practical Handbook of OCT. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012.
58. *Tatham A.J., Weinreb R.N., Medeiros F.A.* Strategies for improving early detection of glaucoma: the combined structure–function index. *Clinical ophthalmology*. 2014; 8: 611. doi: 10.2147/OPTH.S44586
59. *Harwerth R.S., Wheat J.L.* Modeling the effects of aging on retinal ganglion cell density and nerve fiber layer thickness. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2008; 246 (2): 305–14.

60. *Шпак А.А., Севостьянова М.К.* Сравнительная ценность гейдельбергской ретиномографии и спектральной оптической когерентной томографии в диагностике начальной глаукомы. *Офтальмохирургия.* 2011; 4: 40–4.
Shpak A.A., Sevostyanova M.K. Comparative value of Heidelberg retinotomography and spectral optical coherent tomography in the diagnosis of initial glaucoma. *Oftal'mokhirurgiya.* 2011; 4: 40–4 (in Russian).
61. *Куроедов А.В., Городничий В.В.* Компьютерная ретиномография (НРТ): диагностика, динамика, достоверность. Москва: Издательский центр МНТК «Микрохирургия глаза»; 2007.
Kuroedov A.V., Gorodnichiy V.V. Computer retinotomography (HRT): diagnosis, dynamics, reliability. Moscow: Izdatel'skiy tsentr MNTK "Mikrokhirurgiya glaza"; 2007 (in Russian).
62. *Курешева Н.И.* Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомы. Москва: АКСИ-М; 2015.
Kurysheva N.I. Optical coherent tomography in the diagnosis of glaucoma. Moscow: AKSI-M; 2015 (in Russian).
63. *Weinreb R.N., Zangwill L.M., Jain S., et al.* Predicting the onset of glaucoma: the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology.* 2010; 117: 1674–1683. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.03.044
64. *Zhang X., Dastiridou A., Francis B.A., et al.* Baseline Fourier-domain optical coherence tomography 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
65. *Medeiros F.A., Lisboa R., Weinreb R.N., et al.* A combined index of structure and function for staging glaucomatous damage. *Arch. Ophthalmol.* 2012; 130 (9): 1107–16. doi:10.1001/archophthalmol.2012.827
66. *Rolle T., Briamonte C., Curto D., Grignolo F.M.* Ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer measured by Fourier-domain optical coherence tomography for early detection of structural damage in patients with preperimetric glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2011; 5: 961–9. doi: 10.2147/OPTH.S20249
67. *Rao H.L., Babu J.G., Addepalli U.K., Senthil S., Garudadri C.S.* Retinal nerve fiber layer measured by spectral domain optical coherence tomograph in Indian eyes with early glaucoma. *Eye.* 2012; 26 (1): 133–9. doi: 10.1038/eye.2011.277

Поступила: 27.03.2019

Принята к печати: 12.04.2019

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95>

Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 1)

А.В. Куроедов — д-р мед. наук, профессор кафедры, начальник отделения^{1, 2}

В.В. Бржеский — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой³

Е.А. Криницына — клинический ординатор²

¹ ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны России, 107014, Москва, ул. Б. Оленья, д. 8а

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Адресная доставка лекарственных средств в офтальмологии — одна из наиболее сложных и перспективных задач, стоящих перед фармакологами и практическими офтальмологами. Способы доставки глазных препаратов определяются анатомическим строением глаза, его физиологическими особенностями, ограничивающими продолжительность сохранения терапевтической концентрации препарата. Комплексные системы доставки лекарственных средств могут повысить приверженность пациентов к лечению и его эффективность, снизить побочные эффекты и в итоге сохранить зрение.

Ключевые слова: анатомия и физиология глаза, офтальмологические препараты, глазные капли, адресная доставка лекарственных средств

Для цитирования: Куроедов А.В., Бржеский В.В., Криницына Е.А. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 1). Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 83-95. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (part 1)

A.V. Kuroyedov — Dr. Med. Sci., Professor, head of ophthalmological department¹, chair of ophthalmology^{1, 2}

V.V. Brzhesky — Dr. Med. Sci., Professor, head of chair of ophthalmology³

E.A. Krinitsyna — resident²

¹ P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, 8a, Bolshaya Olenya St., Moscow, 107014, Russia

² N.I. Pirogov National Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

³ State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

akuroyedov@hotmail.com

Ocular targeted drug delivery is one of the most challenging tasks for pharmaceutical researchers and practical ophthalmologists. The possibilities of drug delivery to the eye are naturally determined by the anatomical structure of the eye and its physiological properties, which restrict the period when therapeutically required drug concentration could be maintained. Combined drug delivery schemes may, potentially, improve the patient's acceptance of treatment, reduce side effects, increase efficacy, and eventually preserve vision.

Keywords: anatomy and physiology of the eye, ophthalmic drugs, eye drops, targeted delivery of drugs

For citation: Kuroyedov A.V., Brzhesky V.V., Krinitsyna E.A. Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (part 1). Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 83-95 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Адресная доставка лекарственных средств (ЛС) в полость глазного яблока всегда была одной из наиболее трудных и в то же время самых важных проблем офтальмологии. По авторитетному мнению, «она представляет краеугольный камень всей медикаментозной терапии глазных заболеваний» [1, 2]. Почему так актуален этот вопрос, каковы основные причины недостаточной эффективности препаратов и пути решения этих проблем? Для ответа на все эти вопросы необходимо изучить целесообразность использования того или иного способа введения ЛС в офтальмологии, которая определяется совокупностью их эффективности и безопасности [3].

В настоящее время принято выделять несколько основных причин, препятствующих эффективной адресной доставке ЛС при лечении пациентов с хроническими заболеваниями глаз. Во-первых, следует признать причину механической потери препарата с глазной поверхности в результате мигания (вплоть до спазма век) и вымывания препарата из конъюнктивной полости со слезой [4]. В частности, за одну минуту заменяется приблизительно 16 % объема всей слезной пленки (общий объем — 7 ± 2 мкл). С учетом того, что объем одной капли ЛС составляет 26–50 мкл, то от 14 до 27 % ЛС вымывается сразу после инстилляций. Поэтому столь важно обеспечить задержку ЛС в конъюнктивной полости. Во многом эта проблема

может усугубляться при нарушении основных правил инстилляций глазных капель, таких как: закапывать их на верхнюю половину глазной поверхности, аккуратно смыкать веки после инстилляций, прижимать слезный мешок, соблюдать должные временные промежутки между инстилляциями двух и более видов капель, соблюдать условия хранения, стерильности и др. Не менее важна и способность препарата проникать через клеточную мембрану, что определяется балансом его липофильных и гидрофильных свойств. Дилемма заключается в том, что чем выше липофильность ЛС, тем проще прохождение его через мембрану клетки и, напротив, тем сложнее его растворение в жидкостях. Кроме того, в проникновении лекарственного вещества в ткани-мишени играют роль и другие факторы, обеспечивающие биодоступность препарата из существующих растворов. В частности, имеет значение концентрация различных ингредиентов, вязкость раствора (за счет синтетических и природных полимеров и молекулярной массы веществ-носителей), его рН и наличие буферных субстанций, обеспечивающих оптимальную липидную растворимость препарата, а также показатель осмотического давления [5, 6].

Важным фактором, препятствующим проникновению препарата в ткани-мишени и полость глазного яблока, служат биологические барьеры:

гематофтальмический, роговично-склеральный, иридохрусталиковый и др. [7].

Существуют и другие факторы, оказывающие влияние на фармакологический эффект препарата в тканях глаза. В частности, инстиллированный в конъюнктивальную полость препарат не только преодолевает роговично-склеральный барьер, но и всасывается в кровь как слизистой оболочкой носа, так и конъюнктивой с ее богатой сосудистой сетью. В свою очередь, усиленное всасывание приводит к снижению местного лечебного воздействия капель [8]. Свою лепту также вносят и сопутствующие заболевания глаз, которые не позволяют осуществлять эффективную абсорбцию препарата (воспалительные заболевания и дистрофии переднего отрезка глаза, синдром «сухого глаза»). Не следует также забывать и о нередком отсутствии у пациента мотивации к инстилляциям, о его возможной забывчивости, наличии у больного системных заболеваний, затрудняющих самостоятельное закапывание глазных капель, о побочных эффектах проводимого лечения и наконец о высокой стоимости ЛС.

В настоящее время подавляющее большинство специалистов придерживаются точки зрения, что в ходе лечения заболеваний глаз предпочтительна так называемая адресная доставка лекарственных препаратов. Этот способ (адресная доставка, drug delivery) является направленным транспортом ЛС в заданную область организма, органа или клетки [3, 9, 10].

По общему мнению, есть целый ряд непосредственных условий, выполнение которых поставлено в качестве задачи перед разработчиками новых способов доставки ЛС. Во-первых, необходимо четко дозировать ЛС. Во-вторых, следует «управлять» процессом и контролировать использование препаратов (время и «адрес» применения, а также безопасность использования). В-третьих, нужно повысить биодоступность ЛС путем увеличения времени его контакта с роговицей и уменьшения возможности вымывания и др. Наконец, нужно увеличить комфортность применения препарата для повышения приверженности пациента к лечению [11].

При современном развитии фармакологии и технологий выполнение этих условий и определяет существующее разнообразие способов доставки ЛС в офтальмологии. Следует заметить, что в настоящее время нет общепринятого мнения относительно единой классификации способов доставки лекарственных препаратов. Некоторые авторы считают корректным сгруппировать их согласно механизму действия. В частности, речь идет о диффузии, осмосе и биоэрозии. С другой стороны, для пациентов с глаукомой представлена классификация, базирующаяся на тканях-мишенях для ЛС: в ней способы их доставки сгруппированы на понижающие уровень внутриглазного давления (ВГД) и/или обеспечивающие нейропротекторную функцию [12].

На наш взгляд, наиболее применим в офтальмологической практике фармакологический (классический) вариант классификации, которая предусматривает подразделение способов доставки ЛС на общие и местные (рисунок).

Местные способы доставки предусматривают применение жидких: глазные капли (растворы, эмульсии, суспензии, глазные примочки и растворы для орошения), мягких (гели, мази, кремы), твердых (глазные лекарственные пленки и др.) и аэрозольных (аэрозоли, спреи) лекарственных форм (см. рисунок).

Безусловно, наибольшую значимость в ряду местных глазных лекарственных форм имеют *глазные капли*. Стерильный гомогенный раствор такой лекарственной формы имеет немало преимуществ перед другими глазными формами, как с фармакологической точки зрения, так и с промышленной. *Жидкие инъекционные глазные лекарственные формы* представлены растворами для перibuльбарного (субконъюнктивального, пара- и ретробульбарного) и внутриглазного введения. Кроме того, подобные растворы также активно применяются и для лимфотропного, а также внутриартериального введения (в глазную артерию). *Мягкие глазные лекарственные формы* нашли применение либо в виде аппликаций и инстилляций в конъюнктивальную полость (соответственно, глазные мази и гели), либо используются для смазывания кожи век (глазные и кожные мази, кремы). *Твердые глазные лекарственные формы* обычно предназначены для приготовления глазных капель и инъекций: таблетки, порошок и лиофилизат для субконъюнктивального, пара- и ретробульбарного, а также внутриглазного введения. К твердым глазным лекарственным формам, предназначенным для введения в конъюнктивальную полость, относятся так называемые глазные таблетки, лекарственные тампоны, ламели, глазные лекарственные пленки,



Рисунок. Наиболее распространенные способы доставки ЛС в ткани глаза

Figure. The most common methods of medication delivery to the eye

лечебные контактные линзы и глазные имплантаты, импрегнированные лекарственным препаратом [13].

В зарубежной литературе наиболее часто упоминается пошаговая классификация: от простых (капли, суспензии, гели и мази) к сложным (имплантируемые системы), а также подразделение ЛС в соответствии с областью доставки в глаз (в передний и/или задний его отделы) [14].

Клиническое разнообразие форм, видов и агрегатных состояний ЛС позволило нам объединить существующие способы доставки в три основные группы, классифицированные в зависимости от степени изученности того или иного способа.

Традиционные способы доставки. Информация в этом разделе обзора представлена в контексте сравнения эффективности ЛС разных поколений при сопоставимых способах доставки.

Глазные капли. В современной клинической практике принципиальное значение имеют две составляющие, способствующие наиболее эффективной доставке ЛС. Во-первых, на рынок выходят новые препараты, с иными консервантами, нежели бензалкония хлорид (или вовсе бесконсервантные формы), а также с буферными системами (например, цитратный буфер), не оказывающими существенных побочных эффектов. В результате улучшается переносимость таких препаратов и повышается приверженность больных к их своевременным инстилляциям. Во-вторых, разрабатываются также и другие формы капель, представленные в виде эмульсий и суспензий. Так, уже появилась катионная эмульсия — слезозаменитель низкой вязкости с высокими биоадгезивными свойствами (Катионорм, Santen, Финляндия). Принцип действия такого препарата заключается в электростатическом притяжении между положительно заряженными наночастицами масляной эмульсии препарата и отрицательно заряженной глазной поверхностью, а также молекулами муцинов. В результате улучшается распределение препарата по поверхности глаза, повышается скорость распределения препарата (сразу после инстилляций динамический контактный угол между каплей и поверхностью глаза составляет 70°) и, соответственно, увеличивается время контакта с глазной поверхностью. При этом катионорм способен восполнить дефицит всех трех слоев слезной пленки: липидный, водянистый и муциновый — при отсутствии «затуманивания» зрения вследствие низкой вязкости препарата [15]. Уже реализованы перспективы создания на основе катионорма и других препаратов с электростатическим притяжением к глазной поверхности, например 0,1 % циклоспорина А (ICervis, Santen, Финляндия). Примером эффективной формы доставки в виде эмульсии может служить новый препарат GS-101 (Aganirsen, Gene Signal, Швейцария), предназначенный для купирования васкуляризации роговицы и хориоидальной неоваскуляризации [16].

Препарат представляет собой олигонуклеотид для ингибирования рецептора инсулина, который был изучен в клинических испытаниях (фаза III) для предотвращения неоваскуляризации у пациентов, перенесших трансплантацию роговицы и стромальный кератит. Местное применение препарата приводит к накоплению его в сетчатке через 90 мин после инстилляций, и он продолжает обнаруживаться там в течение 8 (!) часов. В эксперименте показано, что на фоне применения препарата в дозе 86 мг/мл частота хориоидальной неоваскуляризации снижается с 20,5 до 1,7 % ($p < 0,05$).

Еще одним направлением повышения эффективности доставки глазных капель может служить оптимизация флаконов препаратов. Обычно «капля» (согласно XII Государственной фармакопеи РФ) имеет объем от 0,02 до 0,05 мл в зависимости от растворителя. Для водных растворов (большинство глазных капель) объем капли равен приблизительно 0,05 мл. Таким образом, в 1 мл содержится примерно 20 капель. Так, например, в стандартном флаконе с бета-адреноблокатором, согласно вышеупомянутой методике расчета, должно содержаться 90 капель препарата. Учитывая, что около 10 % препарата остается во флаконе в любом случае на его стенках, рассматриваемого объема ЛС должно хватить на 22,5 дня при инстилляциях 2 раза в сутки по одной капле в оба глаза. Уже было доказано, что терапевтический эффект капли препарата объемом 0,005 мл соответствует 50 % его максимальной эффективности, а терапевтическое действие оказывает капля объемом от 10 до 25 мкл [17]. В этой связи заслуживают внимания флаконы с препаратом Травопрост 0,04 % (Траватан, Alcon, США), которые дозируют постоянный объем одной капли по 0,026 мл, и при однократной ежедневной инстилляцией в оба глаза флакон может использоваться на протяжении 45–48 дней [4].

Вместе с тем общим недостатком глазных капель и эмульсий все же является относительно непродолжительное время их пребывания в конъюнктивальной полости и, следовательно, терапевтического воздействия растворенного в них ЛС. Это обуславливает необходимость частых инстилляций глазных капель, что пагубно отражается на стабильности прероговичной слезной пленки и метаболизме эпителия роговицы.

Продлить действие глазных капель оказалось возможным путем введения в их состав вязких растворителей, замедляющих быстрое вымывание ЛС из конъюнктивальной полости. В результате обеспечивается более длительный его контакт с эпителием глазной поверхности. Изначально роль таких пролонгаторов выполняли масла (абрикосовое, персиковое, подсолнечное рафинированное, рыбий жир и др.), однако им на смену пришли водные растворы синтетических гидрофильных полимеров. Среди них наиболее распространенными оказались

0,5–2 % метилцеллюлоза, 0,5–2 % натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, 1,4 % поливиниловый спирт, 0,1–0,3 % микробный полисахарид аубазидан, 1 % полиакриламид, 6 % декстран, а также ряд других полимеров. Их применение способствует более длительному и эффективному проникновению ЛС в ткань глаза, а также уменьшению токсического эффекта на эпителий глазной поверхности консерванта препарата. Следует отметить, что именно такого рода пролонгаторы действия глазных капель наиболее активно используют большинство фармацевтических фирм.

Достаточно активное внимание к полимерным пролонгаторам глазных капель уделяется также и в нашей стране. А.И. Ивашина и соавт. [18] сообщили об эффективности глазных капель (левомецетина, гентамицина, дексаметазона и мидриатика), пролонгированных на основе коллагена. Нами в качестве пролонгатора успешно использован гемодез (6 % поливинилпирролидон), другими авторами — полиглюкин (6 % раствор декстрана) и др. [19–22]. Оригинальным методом пролонгирования действия ЛС в глазу (анестетиков и мидриатиков) является их смешивание с вискоэластическими препаратами, вводимыми в переднюю камеру глаза [23].

Глазные суспензии представляют собой тончайшие взвеси порошков ЛС в водной или маслянистой дисперсионной среде. Получают их дисперсионным способом, когда суспензия образуется вследствие постепенного уменьшения степени дисперсности исходного нерастворимого вещества за счет его измельчения, или конденсационным способом, при котором образование суспензии происходит в результате увеличения степени дисперсности исходного материала, ранее находившегося в ионной, молекулярной или коллоидной степени дисперсности. Как правило, суспензии кинетически стабильны при нормальных условиях хранения, однако термодинамически неустойчивы при их нарушении. Примером доказанной эффективности при лечении пациентов с глаукомой может служить суспензия бринзоламида 1 % (Азарга, Alcon, США), а при местном воспалении применяют суспензию дексаметазона 0,1 % (Дексаметазон, Polfa, Польша).

Глазные примочки и растворы для орошения представляют собой водные растворы, предназначенные для смачивания и промывания глаз, а также для пропитывания материалов, которые накладывают на глаз. В настоящее время они в основном используются при общехирургических процедурах для предотвращения развития ксероза глазной поверхности и в отдельных случаях — в процессе оказания первичной медицинской помощи.

Наряду с указанными выше формами выпуска глазных препаратов, наибольшее распространение получили глазные гели и мази.

Глазные гели не содержат жиров, так как они созданы на водной основе. Гель на 70–80 % состоит

из воды и загустителей, поэтому лекарственное вещество в нем, в отличие от мази, обычно полностью растворяется в основе. За счет того, что гель абсолютно нежирный, его при необходимости можно легко смыть. Гель в отличие от мази имеет уровень рН, приближенный к кислотности здоровых тканей, поэтому является более физиологичным средством. При лечении пациентов с глаукомой достаточно эффективно применяется гель-форма тимолола. Благодаря медленной абсорбции тимолола из данной лекарственной формы (Niogel 0,1 %, Novartis Pharma, Швейцария) он определяется в плазме крови в меньших концентрациях, чем обычный раствор тимолола малеата [24]. При этом гелевая форма тимолола малеата так же эффективна, как и глазные капли в разведении 0,5 %, инстиллируемые дважды в сутки, но при этом оказывает менее выраженное влияние на частоту сердечных сокращений, чем его водный раствор. Таким образом, при аналогичной гипотензивной эффективности применение пролонгированной формы тимолола малеата связано с меньшим числом побочных эффектов системного характера. Помимо прочего, это также способствует снижению стоимости лечения. Кроме упомянутого выше препарата, в последние годы в отечественной практике используется еще один оригинальный гелевый препарат — Офтан-тимогель 0,1 % (Santen, Финляндия). В данной лекарственной композиции сниженная в 5 раз концентрация тимолола малеата, благодаря наличию в ее составе глазного геля Офтагель, оказывает тот же фармакологический эффект, что и 0,5 % тимолола малеат, однако без отрицательных побочных эффектов [25].

Не менее эффективной оказалась такая форма доставки ЛС и при лечении герпетических кератитов. Так, 30 пациентам с первичным и рецидивирующим герпетическим кератитом был назначен ганцикловир 0,15 % (Зирган, Santen, Финляндия) с частотой 5 раз в день до достижения эпителизации, затем 3 раза в день — 7 дней. Было установлено, что эпителизация завершилась в среднем через 5,9 дня у лиц с поверхностными кератитами и через 17,5 дня — у больных со стромальными проявлениями, что было достоверно быстрее, чем при применении мази, содержащей ацикловир ($p < 0,05$) [26].

В состав *глазных мазей* входят лекарственные вещества, относящиеся главным образом к четырем фармакотерапевтическим группам: антибактериальным, противовирусным, антиаллергическим и репаративным. В отличие от глазных капель, мази имеют значительно большую длительность действия, что объясняется их большей вязкостью. Они могут применяться на ночь, а также в виде аппликаций на веки. Важным преимуществом глазных мазей также является их способность уменьшать трение век о роговицу, существенно уменьшая выраженность роговичного синдрома. В подавляющем большинстве случаев мази применяются как дополнение к глаз-

ным каплям. В частности, были проанализированы результаты лечения хламидийных конъюнктивитов 67 больных, которым местно на протяжении 10 сут как дополнение к комбинированной (местной и системной) терапии назначали глазную мазь Офлоксацин 0,3 % (Флоксал, Vaush+Lomb / Dr. Gerhard Mann, Германия). Выбранный алгоритм позволил повысить эффективность терапии на 19–23 % и сократить длительность медикаментозного лечения в среднем на 6 дней [27].

Проведенный в 60–70-х годах XX века многолетними исследованиями сотрудников Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца (Ю.Ф. Майчук), ВНИИ медицинской техники (А.Б. Давыдов, Г.Л. Хромов) и Военно-медицинской академии (В.В. Волков, А.М. Краснов) целенаправленный поиск более совершенных методов местной терапии заболеваний глаз завершился созданием оригинальной отечественной лекарственной формы, получившей наименование «*глазные лекарственные пленки*» (ГЛП). ГЛП представляет собой твердую эластичную пластинку овальной формы с ровными краями размером $9 \times 4,5 \times 0,35$ мм и массой 15–16 мг [28–30]. ГЛП содержат лекарственные вещества в определенных дозах и в герметично закрытых флаконах сохраняют стабильность многие месяцы. При помещении ГЛП на конъюнктиву она быстро смачивается слезной жидкостью с последующим растворением полимера в течение 50–60 мин. Связанный с введением пленки дискомфорт больной испытывает от 1 до 15 мин, но раздражения конъюнктивы при этом не происходит и зрение не нарушается.

В качестве полимерной основы таких пленок обычно используют сополимеры полиакриламида (например, акриламид, винилпирролидон и этилакрилат), хотя встречаются и ГЛП на основе поливинилового спирта и поливинилпирролидона (в соотношении 1:1) [31]. ГЛП изготавливали промышленным способом, предусматривающим их стерильность, точность дозирования лекарственного вещества в каждой пленке, а также скорость его высвобождения при деструкции полимерной основы ГЛП [32]. По сравнению с глазными каплями и мазями, ГЛП обладают рядом преимуществ. Они значительно пролонгируют действие включенного в них лекарственного вещества, обеспечивают точность его дозирования с приближением дозы к оптимальной терапевтической. Терапевтическая концентрация лекарственных веществ в конъюнктивальном мешке при применении пленок может сохраняться в течение 24 ч и более. Кроме того, ГЛП позволяют повысить концентрацию лечебных веществ в тканях глаза на фоне уменьшения кратности их введения с 5–8 до 1–2 раз в сутки. В целом лечебный эффект ГЛП не уступает субконъюнктивальным инъекциям лекарств [1].

Намного большие перспективы в рассматриваемой области, на наш взгляд, имеют *лечебные контактные линзы* из гидрофильных полимеров (по-

лигидроксиэтилметакрилата — НЕМА, поливинилпирролидона, полиакриламида, структурированной желатины и др.). Их импрегнируют лекарственными веществами либо на этапе полимеризации, либо непосредственно перед постановкой на глаз [33]. Связывание ЛС полимерным материалом линзы обеспечивает не только его иммобилизацию (в ряде случаев — со снижением токсичности), но и доставку в конъюнктивальную полость практически без потерь и регулярное его выделение в слезную пленку в течение всего времени контакта с роговицей.

В работе М.В. Зеленской [34] установлено, что мягкая контактная линза (МКЛ) из НЕМА с 40%-ным содержанием влаги обеспечивает более высокое содержание препарата в тканях и пролонгирует в среднем действие лекарственных веществ в 4 раза по сравнению с инстилляциями. МКЛ обеспечивает равномерное поступление препарата в ткани глазного яблока. Кроме того, по данным Э.В. Бойко и соавт. [33], в результате десорбции офлоксацина из контактной линзы его концентрация во влаге передней камеры в течение часа в 5 раз превышает таковую после инстилляций этого же препарата. Полное насыщение линзы лекарством происходит в течение 3–4 ч, а время его высвобождения варьирует от 30 мин (стрептомицин) до 24 ч (Идоксуридин, Офтан-Иду, Сантэн, Финляндия).

На сегодняшний день лечебные МКЛ нашли применение при лечении больных с ранами и язвами роговицы, кератитами, дистрофиями роговицы, буллезной кератопатией (линзу пропитывали антибиотиками, токоферолом, а в последнем случае — противоотечными препаратами). Лечебные линзы оказались также эффективными при оказании помощи пострадавшим с химическими и термическими ожогами роговицы (МКЛ с фосфатным буферным раствором и антибиотиками), при лечении больных с глаукомой (линзы с миотиками), детей с привычно-избыточным напряжением accommodation (МКЛ с циклоплегиками) и другими распространенными заболеваниями глаз [34–36]. Многочисленные исследования, проведенные в Военно-медицинской академии, доказали возможность успешного использования лечебных МКЛ и в целях так называемой периоперационной антибиотикопротекции [37–39]. Еще одним клиническим примером эффективности применения МКЛ для доставки ЛС может служить прототип линз для лечения и профилактики грибковых заболеваний глаз (*Candida Albicans* и др.) [40]. Эти МКЛ были созданы путем инкапсуляции пропитанного эконазолом PLGA — poly(lactic-co-glycolic acid), нанесенного на п-НЕМА-линзу методом ультрафиолетовой фотополимеризации.

Высвобождение ЛС из линзы в слезную пленку напрямую зависит от ее влагосодержания и толщины [41]. По данным С.Э. Аветисова и Е.Г. Рыбаковой, максимальные концентрации ЛС в полости глаза создаются при использовании высокогидрофильных

МКЛ толщиной 0,7 мм. В.Н. Павлюченко и соавт. [42] также рекомендовали в терапевтических целях использовать МКЛ с максимальной массой: с высокой преломляющей силой (+8,0–10,0 дптр) или с увеличенными толщиной и диаметром.

Другим фактором, влияющим на сорбцию линзой ЛС, является химическая структура МКЛ. Так, известно, что антибиотики из группы аминогликозидов заметно слабее сорбируют линзы из сополимеров винилпирролидона, чем из НЕМА [42, 43]. Авторы объясняют этот факт малым размером пор гидрогелевой основы линзы из сополимеров винилпирролидона, препятствующим сорбции аминогликозидов с относительно большой молекулярной массой. Как известно, диаметр и глубина пор определяются материалом линзы [44]. Указанные обстоятельства позволяют рекомендовать для обеспечения оптимальной сорбции каждого конкретного лекарственного препарата соответствующие типы МКЛ. В частности, для аминогликозидов — линзы на основе ионных гидрогелей (Dura Soft 3, Acuvue, Maxima 55 и др.). Цефалоспорины и фторхинолоны лучше сорбируют линзы на основе сополимеров НЕМА и винилпирролидона (Конкор ЛБ38Т, 55Т, ЛЛ70 и др.) При этом сорбция линзой фторхинолонов и аминогликозидов во многом обеспечивается за счет образования химических связей препарата с полимерным материалом МКЛ [45–47]. Исследованиями В.В. Акоповой и соавт. [48] установлено, что оптимальным материалом для насыщения МКЛ раствором мирамистина является балафилкон (МКЛ Pure Vision, Bausch+Lomb). При этом сорбция линзой из балафилкона А (средний объем поры — $1,77 \times 10^{10}$) происходит наиболее полно (48 % от содержания мирамистина в растворе). Причем содержание мирамистина в линзе из этафилкона А составляет 7 % от количества лекарственного вещества в растворе, а в линзе из полимакона — 2 %. И наконец, сорбционные свойства контактной линзы могут быть повышены, если ее поместить в раствор с высокой концентрацией препарата, а в некоторых случаях — использовать смесь препаратов. Так, например, в смеси фторхинолона и цефалоспорины достигаются существенно более высокие величины сорбции каждого из антибактериальных препаратов по сравнению с их сорбцией из их «индивидуальных» растворов [42]. Кроме того, появилась возможность синтезировать НЕМА-линзы сразу с наночастицами ЛС. В целях дальнейшего увеличения продолжительности терапевтической доставки ЛС и улучшения их фармакокинетики были апробированы и другие виды контактных линз, например из PLGA, нанесенного на НЕМА-линзу. При этом высвобождение ЛС из такой контактной линзы продолжается до 4 нед [49–51]. В настоящее время в нашей стране отсутствует производство МКЛ для терапевтического применения. Вместе с тем кажется вполне перспективным предложение

Н.А. Ушакова и соавт. [52] по разработке аптечных форм лечебных мягких контактных линз.

Перспективной формой ГЛП являются *интраокулярные лечебные пленки*, получаемые на основе коллагена с гентамицином и тримекаином. Их возможно фиксировать в передней камере глазного яблока при хирургических операциях. Такие ГЛП постепенно высвобождают лечебные вещества в воднистую влагу и полностью растворяются на 10-е сутки после имплантации [53].

Определенно, большинство практикующих офтальмологов полагают, что именно *инъекции* являются наиболее эффективным методом местной лекарственной терапии. К их числу относят субконъюнктивальные (перилимбальные), парабульбарные, субтеноновые и ретробульбарные. Метод стал популярным в том числе вследствие большого перечня разрешенных для этого препаратов. Местное введение ЛС (в первую очередь речь идет о *субконъюнктивальных инъекциях*) позволяет создать временное депо препарата, что подразумевает более длительное его проникновение посредством краевой сети в лимфатические щели роговицы, а из них в переднюю камеру глаза. Вместе с тем существует обоснованная точка зрения, уравнивающая эффективность форсированных инстилляций и таких инъекций [54]. Кроме того, ряд известных глазных препаратов не разрешен для инъекционного введения, что также накладывает ограничения на использование этого способа доставки. Вместе с тем хорошо известны случаи эффективного применения разрешенных препаратов. Например, субконъюнктивальные инъекции проурокиназы (Гемаза, «Техноген», Россия) при энзимотерапии фибриноидного синдрома после экстракции катаракты [55]. В группе пациентов, которые дополнительно к стандартной противовоспалительной терапии через сутки после операции получали гемазу (1 раз в сутки / 5000 МЕ, 4 дня), острота зрения после начала лечения и до конца наблюдения была самой высокой.

Хорошие результаты продемонстрированы и при использовании другого разрешенного для субконъюнктивальных инъекций препарата — 0,02 % пентагидроксиэтилнафтохинона (Гистохром, ТИБОХ ДВО РАН, Россия) для лечения пациентов с глаукомой [56]. Его эффективность проявилась достоверным уменьшением количества относительных скотом после 10 инъекций ($p < 0,05$) [57]. Оригинальный способ повышения эффективности субконъюнктивальных инъекций ЛС предложен А.Е. Егоровым [58]. В целях повышения проницаемости гематоофтальмического барьера и достижения терапевтических концентраций препаратов в стекловидном теле после их субконъюнктивального введения автор предложил использовать диодный лазер для создания зон повышенной проницаемости в плоской части цилиарного тела.

При *парабульбарном* введении ЛС основным путем его попадания в ткани глаза является системный кровоток, куда происходит абсорбция значительной доли ЛС после инъекции, и транссклеральная диффузия оставшегося объема вещества [59].

Вместе с тем, несмотря на простоту и скорость выполнения, парабульбарный метод введения ЛС не лишен и серьезных осложнений. К ним относятся: провоцирование ретробульбарной гематомы (0,1–1,7 %), осложнения со стороны зрительного нерва (0,006–0,015 %), повреждение глазного яблока (0–0,006 %), реактивная субатрофия ткани клетчатки в орбите с появлением энофтальма и медленным его обратным развитием (чаще у детей), птоз, периокулярный фиброз и фиброз экстраокулярных мышц [60].

Больше технических трудностей представляет *инъекция в субтенозовое пространство*. Такие манипуляции проводят с целью доставки ЛС к заднему полюсу глаза для достижения их оптимальной терапевтической концентрации. Инъекции в субтенозовое пространство проводят пациентам с ПОУГ, диабетическим макулярным отеком, сосудистыми и дистрофическими заболеваниями глаз, а также в целях обеспечения офтальмохирургических вмешательств. Техника выполнения рассматриваемой инъекции подразумевает проведение местной анестезии, после которой конъюнктиву с подлежащей тенозой оболочкой фиксируют хирургическим пинцетом, отступя 10–11 мм от лимба в нижненаружном сегменте глазного яблока. Ножницами рассекают оболочки до склеры, затем плавным движением к заднему полюсу глаза вводят канюлю (иглу с тупым «носиком»), соответствующую радиусу кривизны глазного яблока. После чего вводят необходимое ЛС, и канюлю извлекают. Анализируя эффективность

такого пути введения ЛС, нельзя не отметить работу, посвященную особенностям проникновения в зону инфицированного ранения внутренних оболочек глаза гентамицина [61]. В частности, установлено, что субтенозовый путь введения создает терапевтическую концентрацию препарата в очаге нагноения, однако центральных отделов стекловидного тела препарат не достигает (таблица).

Тем не менее исследования, направленные на совершенствование субтенозового метода введения ЛС, продолжают и в настоящее время [62]. Например, разработано атравматичное устройство для доставки ЛС в заднее субтенозовое пространство (патент RU 2327437), которое содержит прямую упругоэластичную трубку для введения ЛС, шприц и инъекционную иглу, размещенную в трубке с оплавленным рабочим концом.

Ретробульбарные инъекции следует рассматривать как способ доставки ЛС в целях ретробульбарной анестезии, лечения патологии зрительного нерва и заднего полюса глазного яблока. В частности, лечение атрофии зрительного нерва представляет непростую задачу. Способность нервной ткани к регенерации очень ограничена, и лечение атрофии сводится к повышению жизнедеятельности еще сохранившихся нервных волокон. В этой связи для лечения активно используют сосудорасширяющие и противосклеротические препараты, витамины группы В и антикоагулянты, в том числе и вводимые с помощью ретробульбарных инъекций.

Лечение глаз не может проводиться без учета состояния всего организма. Устранение очагов инфекции и инвазии, регуляция нарушенных функций, обуславливающих глазную болезнь и сопутствующих страданий, являются непременным условием ком-

Таблица. Способы введения аминогликозида «гентамицин» и его способность проникать в зону инфицированного ранения внутренних оболочек глаза в эксперименте [61]

Table. Methods of injections of aminoglycoside (gentamicin) and its capability to penetrate into the area of infected injury of internal eye coats in experiment [61]

Способ введения Method of injection	Дозировка, мг Dose, mg	Концентрация гентамицина, мкг/мл Gentamicin concentration, mkg/ml		
		в очаге нагноения in the suppuration center	в центре стекловидного тела in the vitreous center	в верхней части стекловидного тела in the upper area of the vitreous
Субтенозовый Sub-Tenon	20	3,6	–	2,8
Переднекамерный In the anterior chamber	8	3,6	2,6	3,6
В/мышечный Intramuscularly	20	< 0,5	< 0,5	< 0,5
В/венный Intravenous	20	0,6	< 0,5	< 0,5
Электрофорез Electrophoresis	120 за 10 мин 120 over 10 min	1,5	1,1	1,5
Капли Eye drops	12 за 30 мин 12 over 30 min	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Субтенозовое орошение Sub-Tenon irrigation	12 за 30 мин 12 over 30 min	1,9	1,9	1,7
Супрахориоидальный Suprachoroidal	6 за 30 мин 6 over 30 min	0,64	0,5	< 0,5
Интравитреальный Intravitreous	0,1	10,5	12,0	11,5

плексного лечения больного. Так, при лечении пациентов с глаукомной оптической нейропатией (ГОН) зачастую используется системное введение препаратов. В частности, в рандомизированном контролируемом сравнительном исследовании эффективности и безопасности внутримышечного и внутривенного введения сукцинат-2-этил-6-метил-3 оксипиридина (Мексидол, НПК «Фармасофт», Россия) была доказана его эффективность при внутримышечном и внутривенном введении на протяжении 14 дней терапевтических доз — 100 и 300 мг/сут [63]. Отмечено повышение остроты зрения, снижение повышенного порога чувствительности и повышение лабильности зрительного нерва, а также снижение числа скотом 1-го порядка (для всех стадий ПОУГ). В другой работе 45 пациентов с ГОН, помимо местной гипотензивной терапии, получали внутривенные инъекции мексидола в дозировке 200 мг/сут — 3 дня и 100 мг/сут — 7 дней. После проведения курса лечения у 41 пациента повысилась острота зрения (в среднем на 0,0064) и у 35 — расширились периферические границы поля зрения (в среднем на $78,3^\circ$), $p < 0,05$ [64].

Системные методы лечения пациентов с офтальмопатологией не ограничены арсеналом инъекционных форм. К самым известным *таблетированным* лекарственным формам в офтальмологии, по-видимому, следует отнести препарат Ацетазоламид 0,25 мг (Диакарб, Polpharma, Польша), который (как правило, непродолжительно) назначают больным с глаукомой в пред- и послеоперационный период при экстракции катаракты и некоторых лазерных вмешательствах, а также пациентам с тяжелыми заболеваниями роговицы, когда абсорбция инстилляционных форм затруднена. Вызываемое препаратом понижение ВГД связано главным образом с угнетением карбоангидразы ресничного тела и уменьшением секреции водянистой влаги [65, 66].

В отдельных случаях, например при ГОН или патологии глазного дна на почве сахарного диабета, к лечению подключают специальные многофункциональные препараты. Это обусловлено инволюционными и метаболическими нарушениями, характеризующими патогенез заболеваний. Назначают многофункциональные медикаментозные таблетированные средства, обладающие антиоксидантным и нейропротекторным действием [67]. В частности, при назначении препарата на основе экстракта листьев двлопастного гинкго (Танакан, Ipsen Pharma, Франция) пациентам с глаукомой с нормализованным уровнем ВГД (48 пациентов, 95 глаз) отмечено улучшение электрофизиологических функций (электрической чувствительности сетчатки, лабильности зрительного анализатора, латентности зрительных вызванных потенциалов на вспышку и критической частоты слияния мельканий), которые авторы трактовали как стабилизацию зрительных функций. Во всех случаях препарат назначали в дополнение к местной антиглаукомной

гипотензивной терапии по 40 мг в течение 3 мес. Имеются также упоминания о назначении препарата Вобензим (комбинированный препарат, Mucos Pharma, Германия) в сочетании с традиционной терапией при постконтузионной гифеме, гемофтальме, окклюзиях сетчатки и ГОН [68]. Вместе с тем в последние годы упоминание этого способа доставки в качестве приоритетного при лечении глазных заболеваний ограничено лишь отдельными публикациями.

Незаслуженно забытые или недостаточно распространенные способы доставки. Существует ряд причин, по которым тот или иной метод доставки ЛС не стал широко использоваться в клинической практике. Этому могла способствовать его недостаточная эффективность, трудоемкость выполнения и, соответственно, внедрения, высокая цена, сложность в обучении специалистов и другие факторы. Считается, что альтернативные способы доставки ЛС в офтальмологии стали развиваться с начала 70-х годов прошлого века, а основные разработки были связаны с улучшением биодоступности и контролируемости высвобождения действующего вещества. Следует отметить, что большая часть таких попыток окончилась неудачей, однако отдельные разработки все же нашли свое применение в клинической практике. Не отрицая заслуг западных коллег, вместе с тем во многих таких разработках стоит признать приоритеты отечественной офтальмологии.

Например, одним из достаточно известных в нашей стране способов доставки ЛС, ставшим впоследствии родоначальником целого направления, является применение «*дисков Водовозова*». Еще в конце 50-х годов XX века автор (проф. А.М. Водовозов) констатировал, что «быстрое выведение пенициллина из конъюнктивального мешка при различных способах его введения привело к необходимости создать такие методы, которые могли бы при местном применении продлить действие пенициллина» [69]. Именно это послужило основанием для выполнения работы, целью которой стало определение концентрации пенициллина в конъюнктивальном мешке при применении его в коллоидной капсуле. При анализе данных, полученных у 13 пациентов, было доказано, что в конъюнктивальном мешке создается его постоянная концентрация до 24 ч. Уже значительно позднее за рубежом появились исследования, частично повторяющие это направление [70]. В частности, для клинического применения стал доступен *синтетический полый овал (капсула)*, импрегнированный раствором пилокарпина разной концентрации (Ocuser, Alza Corp., США). Преимущества такого способа доставки ЛС на тот момент были очевидны: высокая терапевтическая эффективность на фоне постепенного медленного высвобождения препарата, менее резкий миоз, удобство для пациентов (например, детей и пожилых людей), зависящих от помощи других лиц. Пилотное исследование, про-

веденное на 34 пациентах с глаукомой, получавших пилокарпин при помощи капсулы Ocuser, показало ее сопоставимость по гипотензивной эффективности с ежедневными трехкратными инстилляциями раствора пилокарпина на протяжении 7 сут.

Однако следует отметить и недостатки Ocuser: побочные эффекты в виде ощущения рези (так как Ocuser может сгибаться), затуманивание зрения, стойкий миоз и высокая стоимость, а также трудности удержания капсулы в конъюнктивальном мешке. При этом некоторые пациенты даже не замечали, когда капсула была потеряна.

Аналогичным примером использования резервуаров ЛС явилась разработка специальных *гранул-резервуаров (lacrysert)* препарата «искусственной слезы» на основе гидроксипропилцеллюлозы. Такую гранулу закладывают за нижнее веко пациента. При этом препарат постепенно высвобождается из резервуара, выполняя функции слезозаменителя.

К другим «пролонгированным» способам доставки ЛС, появившимся позднее, относятся уже упомянутые выше *глазные лекарственные пленки*. Применение лекарств в виде ГЛП снижает их побочное влияние на ткани глаза и организм за счет более равномерного поступления в конъюнктивальную полость и задержки в ней, благодаря повышению вязкости слезы. Это способствует максимальной утилизации лекарственных веществ в тканях глаза. Кроме того, ГЛП (после рассасывания) позволяют сохранить целостность прероговичной слезной пленки, разрушаемой частыми инстилляциями глазных капель. Область применения ГЛП в офтальмологии могла бы быть весьма обширной. Наряду с достижением плановых «сугубо терапевтических» целей, ГЛП в разные годы находили также довольно широкое использование в urgentных ситуациях, как правило, для уменьшения болевого синдрома и профилактики инфекционных осложнений. Благодаря ГЛП возможно было повысить эффективность первой медицинской помощи больным и раненым с поражением органа зрения. Пострадавшему можно было безотлагательно вводить в конъюнктивальный мешок анестетик, антибиотик, мидриатик и другой необходимый препарат: ГЛП с дикаином, с сульфаниламидными (сульфапиридазин-натрий) или кортикостероидными препаратами (дексаметазон), с антибиотиками (канамицин, неомицин, гентамицин и др.) или их комбинацией (канамицин с дексаметазоном и др.). В стационарах для профилактики послеоперационных осложнений по окончании вмешательства ГЛП зачастую вводили не только в конъюнктивальный свод, но и под конъюнктиву глазного яблока в непосредственной близости к зоне вмешательства. В разные годы получили применение в офтальмологии ГЛП, содержащие местные анестетики (дикаин), гипотензивные препараты (клофелин), миотики (пилокарпин), мидриатики (атропин), ферменты (фибринолизин,

коллагин, стрептодеказа), препараты для лечения вирусных и других инфекционных заболеваний глаз (идоксуридин, бромуридин, флореналь, глудантан, интерферон, гамма-глобулин, пиобактериофаг и др.), кортикостероидные средства и антибиотики, уже упомянутые выше, фторхинолоны (левофлоксацин), а также другие лекарственные вещества [71–73]. Однако один вариант ГЛП достоин более детального упоминания. Так, при лечении пациентов с глаукомой одно время активно применялись ГЛП с пилокарпином. В частности, при их применении у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы с умеренно повышенным и высоким уровнем ВГД было отмечено его понижение на 3–15 мм рт. ст. Наибольший гипотензивный эффект приходился на первые 8–10 ч после введения пленки и держался на уровне компенсации в течение суток. При III стадии глаукомы с высоким уровнем ВГД гипотензивное влияние пленок составляло 8–13 мм рт. ст., однако было нестойким [74]. Не исключено, что именно последний аргумент был принят во внимание при дальнейшем клиническом внедрении этого способа доставки.

По аналогии с линзами было предложено использовать «конъюнктивальные» пленки из коллагена, сшитого с мономерами акрилового ряда [75]. Была изучена возможность моделирования скорости высвобождения из контактных линз и пленок лекарства и длительного поддержания его терапевтической концентрации в конъюнктивальной полости. О.В. Груша и соавт. [76] испытали метод введения *коллаген-комплексных пленок*, содержащих гентамицин или дексаметазон, под конъюнктиву или даже в переднюю камеру глаза. Однако и этот метод доставки ЛС так и не получил широкого клинического применения.

Проблема совершенствования средств доставки глазных препаратов зачастую находила и весьма экзотические способы решения. Так, были разработаны и такие «твердые» глазные лекарственные формы, как *ламели* (на основе желатина или полисахаридов), быстро растворяющиеся в слезе. В разные годы получили использование так называемые *лекарственные тампоны* из полимерных волокон (полипропилена, целлюлозы и др.), импрегнированных лекарственными веществами. Такие тампоны после инстилляционной анестезии на 10–30 мин помещали в нижний свод конъюнктивы [77]. Определенный интерес представляют также *глазные лечебные ионообменные вкладыши (ГЛИВ)* — тонкие пластины из гидрофильной полимерной композиции на основе ионитов, содержащие нейтрализаторы кислот или щелочей [78, 79]. ГЛИВ с нужным нейтрализатором, в зависимости от природы химического ожога, однократно помещали пострадавшему за веки на 15–20 мин, а затем извлекали. ГЛИВ активно поглощает и нейтрализует химические агенты из тканей глаза, а также сорбирует токсичные вещества

в очаге воспаления. Ю.Ф. Хатминский и Г.Г. Басова [78] сообщили об успешном использовании ГЛИВ в комплексном лечении ожогов глаз, вызванных также и слезоточивыми газами.

И наконец, еще одним направлением моделирования действия лекарственных веществ (точнее, ферментов) является их *химическая иммобилизация на водорастворимых полисахаридных носителях* (декстран и др.). Эти носители защищают фермент от воздействия ингибиторов, стабилизируют его, снижают антигенность и токсичность белкового компонента. Постепенная биодеструкция молекулы полисахарида обеспечивает пролонгированный и равномерный эффект действия фермента [80]. Высокомолекулярные соединения и первые иммобилизованные ферменты, в частности урокиназа, ковалентно связанная с декстраном (декстран-урокиназа, уропол и др.), терридеказа и др., по свидетельству проф. В.Ф. Даниличева и его сотрудников из Военно-медицинской академии, оказались высокоэффективными при лечении внутриглазных кровоизлияний. В целом возможности использования полимерных соединений в моделировании эффекта ЛС в офтальмологии исчерпаны далеко не полностью. Дальнейшие исследования в этом направлении, несомненно, явятся основой для создания новых глазных лекарственных форм.

В разные годы в офтальмологии находили применение и такие лекарственные формы, как *глазные таблетки, присыпки, карандаши*. Вместе с тем, ввиду отсутствия сегодня практического интереса к таким оригинальным формам, информация о них не будет представлена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование в клинической практике в полной мере «классических» способов доставки ЛС имеет как ряд преимуществ, так и ряд вполне обоснованных ограничений. Очевидно, что усилия практикующих врачей, направленные на совершенствование пациентами инстилляций глазных капель, наталкиваются на проблемы приверженности к лечению. Дискуссия о комплексных подходах в лечении должна обобщить опыт предшествующих исследователей. На наш взгляд, современная клиническая практика незаслуженно отвергает ряд разработанных и эффективно использовавшихся ранее способов доставки ЛС. Приведенные примеры эффективного лечения с применением разных способов доставки ЛС могут быть полезны для построения оригинальной (и востребованной) их классификации.

Литература/References

1. Краснов М.Л., Шульпина Н.Б. Терапевтическая офтальмология. Москва: Медицина; 1985.
Krasnov M.L., Shul'pina N.B. Therapeutic ophthalmology. Moscow: Meditsina; 1985 (in Russian).
2. Краснов М.М., Арнаутова Л.Г. Новый способ ретроградного внутриартериального введения лекарственных веществ в а. ophthalmica при лечении глазных заболеваний. Вестник офтальмологии. 1976; 6: 46–50.

3. Thassu D., Deleers M., Pathak Y., eds. Nanoparticulate Drug Delivery Systems. 1st Edition. New York: CRC Press; 2007.
4. Егоров Е.А. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. Москва: Литтера, 2004. Egorov E.A. Rational pharmacotherapy in ophthalmology. Moscow: Littera; 2004 (in Russian).
5. Boursais C.L., Acar L., Zia H., et al. Ophthalmic drug delivery systems — recent advances. Prog. Retin. Eye. Res. 1998; 17 (1): 33–58.
6. Davies N.M., Farr S.J., Hadgraft J., et al. Evaluation of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. I. Viscous solutions. Pharm Res. 1991; 8 (8): 1039–43.
7. Cuncha-Vaz J.G. The blood-ocular barriers: past, present and future. Doc. Ophthalmol. 1997; 93 (1–2): 149–57.
8. Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. 2006; 58 (11): 1131–5.
9. Hoffman A.S. The origins and evolution of «controlled» drug delivery systems. J. Control Release. 2008; 132 (3): 153–63. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.08.012
10. Нестеров А.П., Егоров Е.А., Егоров А.Е. и др. Новый путь введения лекарственных веществ при заболеваниях заднего отрезка глаза и использование его для лечения глаукомной оптической нейропатии. Клиническая офтальмология. 2000; 2 (1): 39–41.
Nesterov A.P., Egorov E.A., Egorov A.E., et al. A new way of administration of medicinal agents in diseases of the posterior segment of the eye and its use for the treatment of glaucoma optic neuropathy. Klinicheskaja Oftal'mologija. 2000; 2 (1): 39–41 (in Russian).
11. Tangri P., Khuhara S. Basic of ocular drug delivery systems: review. Int. J. Res. Pharmaceutical Biomedical Sci. 2011; 2 (4): 1541–52.
12. Lavik E., Kuehn M.H., Kwon Y.H. Novel drug delivery systems for glaucoma. Eye. 2011; 25 (5): 578–86. doi: 10.1038/eye.2011.82
13. Халеева Е.Л., Перцев И.М., Тихонова С.А., Пиминов А.Ф. Глазные лекарственные препараты. Медико-биологические и фармацевтические аспекты: пособие. Харьков: «НФаУ»; 2006.
Khaleeva E.L., Pertsev I.M., Tikhonova S.A., Piminov A.F. Eye medicinal preparations. Medical and Biological and Pharmaceutical Aspects: a Handbook. Kharkiv: NFaU; 2006 (in Russian).
14. Kuno N., Fujii S. Recent advances in ocular drug delivery system. Polymers. 2011; 3 (1): 193–221. Available at: <https://doi.org/10.3390/polym3010193>
15. Вохмяков А.В. Эволюция слезозаменителей: от солевых растворов к катионной наноэмульсии. Офтальмологический журнал. 2014; 7 (1): 41–6.
Vokhmyakov A.V. Evolution of tear substitutes: from salt solutions to cationic nanoemulsions. Oftal'mologicheskij zhurnal. 2014; 7 (1): 41–6 (in Russian).
16. Cursiefen C., Viaud E., Bock F., et al. Aganirsen antisense oligonucleotide eye drops inhibit keratitis-induced corneal neovascularization and reduce need for transplantation: the I-CAN study. Ophthalmology. 2014; 121 (9): 1683–92. doi:10.1016/j.ophtha.2014.03.038
17. Fiscella R.G., Wilensky J.T., Chiang T.H., et al. Efficiency of instillation methods for prostaglandin medications. J. Ocul. Pharm. Ther. 2006; 22 (6): 477–82. doi: 10.1089/jop.2006.22.477
18. Ивашина А.И., Пивоваров Н.Н., Агафонова В.В. и др. Прелимбальная анестезия. Офтальмохирургия. 1998; 4: 44–8.
Ivashina A.I., Pivovarov N.N., Agafonova V.V., et al. Prelimbal anesthesia. Ophthalmic Surgery. 1998; 4: 44–8 (in Russian).
19. Волков В.В., Бржеский В.В., Гладких А.Ф. Диагностика и лечение синдрома «сухих глаз» ожоговой этиологии. Офтальмологический журнал. 1990; 6: 328–30.
Volkov V.V., Brzheskii V.V., Gladkikh A.F. Diagnosis and treatment of the syndrome of «dry eyes» burned etiology. Oftal'mologicheskij zhurnal. 1990; 6: 328–30 (in Russian).
20. Бржеский В.В. Тактика медикаментозной терапии больных с различными клиническими формами синдрома «сухого глаза». РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008; 9 (1): 4–7.
Brzheskii V.V. Tactics of medicament treatment of patients with various clinical forms of dry eye syndrome. RMJ. Klinicheskaja oftal'mologija. 2008; 9 (1): 4–7 (in Russian).
21. Майчук Ю.Ф. Новое в эпидемиологии и фармакотерапии глазных инфекций. Клиническая офтальмология. 2000; 1 (2): 48–51.
Maychuk Yu.F. New in epidemiology and pharmacotherapy of eye infections. Klinicheskaja oftal'mologija. 2000; 1 (2): 48–5 (in Russian).
22. Иноземцева Н.В., Кондратьева Т.С. Капли для лечения воспалительных заболеваний глаз. Патент РФ № 2149611; 2000.
Inozemtseva N.V., Kondrat'eva T.S. Drops for the treatment of inflammatory eye diseases. Patent RF № 2149611; 2000 (in Russian).
23. Малюгин Б.Э., Тимошкина Н.Т., Багров С.Н. и др. Способ обезболивания в офтальмологии. Патент РФ № 2161464; 2001.
Malyugin B.E., Timoshkina N.T., Bagrov S.N., et al. Method of anaesthesia in ophthalmology. Patent RF № 2161464; 2001 (in Russian).

24. *Roulund J.F., Morel-Mandrino P., Elena P.P., Polzer H., Sunder Raj P.* Timolol 0.1 % gel (Nyogel 0.1 % once daily versus conventional timolol 0.5 % solution twice daily: a comparison of efficacy and safety. *Ophthalmologica*. 2002; 216 (6): 449–54. doi: 10.1159/000067548
25. *Юпитало Р.В., Йокинен А.Е., Муратова Н.В.* Эффективность, переносимость и удобство применения глазного геля «Офтагель» у больных с синдромом «сухого глаза». *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2002; 3 (4): 179–83.
Yulitalo R.V., Jokinen A.E., Muratova N.V. Efficacy, tolerability and compliance of «Oftagel» treatment in patients with dry eye syndrome. *RMJ. Klinicheskaja oftal'mologija*. 2002; 3 (4): 179–83 (in Russian).
26. *Чекина А.Ю., Марченко Л.Н., Бирич Т.А. и др.* Эффективность ганцикловира 0,15 % (Вирган) в сравнении с известными антиметаболитами, используемыми в лечении герпетических кератитов. *ARS-Medica*. 2010; 13: 151–6.
Chekina A.Yu., Marchenko L.N., Birich T.A., et al. The effectiveness of ganciclovir 0.15 % (Virgan) in comparison with the known antimetabolites used in the treatment of herpetic keratitis. *ARS-Medica*. 2010; 13: 151–6 (in Russian).
27. *Вахова Е.С., Майчук Ю.Ф.* Современная терапия хламидийных конъюнктивитов. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2009; 2: 43–8.
Vakhova E.S., Maichuk Yu.F. Actual therapy of chlamydia conjunctivitis. *Refraction Surgery and Ophthalmology*. 2009; 2: 43–8 (in Russian).
28. *Волков В.В., Краснов А.М., Хромов Г.Л.* Применение ГЛП в полевых условиях. *Военно-медицинский журнал*. 1978; 2: 43–6.
Volkov V.V., Krasnov A.M., Khromov G.L. Application of eye medicinal films in the field conditions. *Voенно-meditsinskij zhurnal*. 1978; 2: 43–6 (in Russian).
29. *Майчук Ю.Ф.* Вирусные заболевания глаз. Москва: Медицина, 1981.
Maichuk Yu.F. Viral eye diseases. Moscow: Meditsina; 1981 (in Russian).
30. *Майчук Ю.Ф., Еричев В.П.* Фармацевтическая и клиническая оценка растворимых глазных пленок с пилокарпином. *Вестник офтальмологии*. 1981; 2: 48–9.
Maichuk Yu.F. Pharmaceutical and clinical assessment of soluble ocular films with pilocarpine. *Vestnik oftal'mologii*. 1981; 2: 48–9 (in Russian).
31. *Егоров Е.А., Кац Д.В., Швец Н.Н.* Пролонгированная нейтропротекция ГОН. *Клиническая офтальмология*. 2008; 2 (9): 49–51.
Egorov E.A., Katz D.V., Shvets N.N. Prolonged neuroprotection of GON. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2008; 2 (9): 49–51 (in Russian).
32. *Майчук Ю.Ф., Хромов Г.Л.* О глазных лекарственных пленках с канамицином. *Вестник офтальмологии*. 1977; 6: 61–2.
Maichuk Yu.F., Khromov G.L. About the eye medicinal films with kanamycin. *Vestnik oftal'mologii*. 1977; 6: 61–2 (in Russian).
33. *Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Рейтузов В.А. и др.* Обоснование применения мягких контактных линз, насыщенных антибиотиками, в периоперационной профилактике внутриглазных инфекций. *Офтальмологические ведомости*. 2008; 1 (1): 18–23.
Boiko E.V., Danilichev V.F., Reytuzov V.A., et al. A possibility of application of soft contact lenses saturated with antibiotics for perioperative prevention of intraocular infections. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2008; 1 (1): 18–23 (in Russian).
34. *Зеленская М.В.* Лечебные контактные линзы. *Глаз*. 1998; 3: 36–7.
Zelenskaya M.V. Therapeutic contact lenses. *Glaz*. 1998; 3: 36–7 (in Russian).
35. *Рыбакова Е.Г., Егорова Г.Б.* Использование контактных линз в лечении заболеваний роговицы. *Клиническая офтальмология*. 2000; 4: 111–3.
Rybakova E.G., Egorova G.B. The use of contact lenses in the treatment of corneal diseases. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2000; 4: 111–3 (in Russian).
36. *Александрова Ж.Л.* Использование мягких контактных линз с лечебной целью у детей. Санкт-Петербург; 2006.
Aleksandrova Zh.L. The use of soft contact lenses for therapeutic purposes in children. St. Petersburg; 2006 (in Russian).
37. *Даниличев В.Ф., Новиков С.А., Ушаков Н.А. и др.* Контактные линзы. Санкт-Петербург: РА «Век», 2008.
Danilichev V.F., Novikov S.A., Ushakov N.A., et al. Contact lenses. St. Petersburg: RA Veko; 2008 (in Russian).
38. *Фокина Д.В., Рейтузов В.А., Кириллов Ю.А.* Обоснование применения ионных мягких контактных линз, насыщенных фторхинолонами последнего поколения, в целях профилактики внутриглазной инфекции. *Современная оптометрия*. 2011; 6: 34–8.
Fokina D.V., Reytuzov V.A., Kirillov Yu.A. Rationale for the use of ionic soft contact lenses, saturated with fluoroquinolones of the latest generation, in order to prevent intraocular infection. *Sovremennaja optometrija*. 2011; 6: 34–8 (in Russian).
39. *Фокина Д.В., Рейтузов В.А., Кириллов Ю.А.* Сравнение эффективности ионных мягких контактных линз, насыщенных 5-фторхинолонами, в целях профилактики внутриглазной инфекции при открытой травме глаза. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2011; 3: 42–6.
Fokina D.V., Reytuzov V.A., Kirillov Yu.A. Comparison of the effectiveness of ionic soft contact lenses saturated with 5-fluoroquinolones for the prevention of intraocular infection in open eye injury. *Medical-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations*. 2011; 3: 42–6 (in Russian).
40. *Ciolino J.B., Hudson S.P., Mobbs A.N., et al.* A prototype antifungal contact lens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011; 52 (9): 6286–91. doi: 10.1167/iov.10-6935
41. *Аветисов Э.С., Рыбакова Е.Г.* Контактные линзы в офтальмопедиадри. *Глаз*. 1998; 2: 38–41.
Avetisov E.S., Rybakova E.G. Contact lenses in ophthalmopediatrics. *Glaz*. 1998; 2: 38–41 (in Russian).
42. *Павлюченко В.Н., Ушаков Н.А., Новиков С.А. и др.* Полимерные гидрогели на основе 2-гидроксиэтилметакрилата: модификация, сорбция и десорбция аминогликозидов. *Журнал прикладной химии*. 2006; 79 (4): 593–8.
Pavlyuchenko V.N., Ushakov N.A., Novikov S.A., et al. Polymer hydrogels based on 2-hydroxyethylmethacrylate: modification, sorption and desorption of aminoglycosides. *Journal of Applied Chemistry*. 2006. 79 (4): 593–8 (in Russian).
43. *Hehl E.M., Beck R., Luthard K., et al.* Improved penetration of aminoglycosides and fluoroquinolones into the aqueous humour of patients by means of Acuvue contact lenses. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1999; 55 (4): 317–23.
44. *Жулякова Е.Т., Новиков О.О., Аконова В.В. и др.* Исследование поверхности и морфологии мягких контактных линз с целью создания офтальмологической терапевтической системы доставки лекарственного препарата к тканям глаза. *Научные ведомости*. 2010; 22: 73–6.
Zhilyakova E.T., Novikov O.O., Akopova V.V., et al. Study of the surface and the structure of soft contact lenses for the development of eye tissues therapeutic ophthalmic drug delivery system. *Nauchnye vedomosti*. 2010; 22: 73–6 (in Russian).
45. *Ушаков Н.А., Гудаковский Ю.П., Гладких А.Ф.* О применении мягких контактных линз при повреждении и заболеваниях глаз. *Военно-медицинский журнал*. 1992; 8: 54–5.
Ushakov N.A., Gudakovskiy Yu.P., Gladkih A.F. On the application of soft contact lenses in injuries and diseases of the eye. *Voенно-Meditsinskij zhurnal*. 1992; 8: 54–5 (in Russian).
46. *Ушаков Н.А., Новиков С.А., Муравьева Э.В. и др.* В кн.: Даниличев В.Ф., ред. *Лечебные и корригирующие контактные линзы. Современная офтальмология: руководство для врачей*. Санкт-Петербург: Питер; 2000.
Ushakov N.A., Novikov S.A., Muravyeva E.V., et al. In: Danilichev V.F., ed. *Therapeutic and corrective contact lenses. Modern ophthalmology: a manual for physicians*. Sankt-Petersburg: Piter; 2000 (in Russian).
47. *Новиков С.А., Кольцов А.А., Рейтузов В.А.* Лечебные мягкие контактные линзы: классификация, показания к применению и перспективы. *Современная оптометрия*. 2013; 3: 9–15.
Novikov S.A., Koltsov A.A., Reytuzov V.A. Therapeutic soft contact lenses: classification, indications for use and prospects. *Sovremennaja optometrija*. 2013; 3: 9–15 (in Russian).
48. *Аконова В.В., Жулякова Е.Т., Благоразумная Н.В.* Изучение процессов сорбции и десорбции мирамистина в офтальмо-терапевтической системе. *Научные ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация»*. 2011; 22: 114–6.
Akopova V.V., Zhilyakova E.T., Blagorazumnaya N.V. The study the processes of sorption and desorption of Miramistin in the ophthalmic therapeutic system. *Scientific statements of BelSU. Series "Medicine. Pharmacy"*. 2011; 22: 114–6 (in Russian).
49. *Gulsen D., Chauhan A.* Ophthalmic drug delivery through contact lenses. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004; 45 (7): 2342–7.
50. *Ciolino J.B., Hoare T.R., Iwata N.G., et al.* A drug-eluting contact lens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2009; 50 (7): 3346–52. doi: 10.1167/iov.08-2826
51. *Ciolino J.B., Hudson S.P., Mobbs A.N., et al.* A prototype antifungal contact lens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011; 52 (9): 6286–91. doi: 10.1167/iov.10-6935
52. *Глазные пленки полимерные.* Доступно на: <https://studfiles.net/preview/5871894/page:6/> Polymer eye films. Available at: <https://studfiles.net/preview/5871894/page:6/>
53. *Иванова Л.А., Сычеников И.А., Кондратьева Т.С.* Коллаген в технологии лекарственных форм. Москва: Медицина, 1984.
Ivanova L.A., Sychenikov I.A., Kondratyeva T.S. Collagen in medicine technology. Moscow: Meditsina; 1984 (in Russian).
54. *Нуритдинов В.А.* Люминесцентный анализ тетрациклина в передней камере глаза. *Вестник офтальмологии*. 1979; 1: 49–50.
Nuritdinov V.A. Luminescent analysis of tetracycline in the anterior chamber of the eye. *Vestnik oftal'mologii*. 1979; 1: 49–50 (in Russian).
55. *Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г.* Энзимотерапия фибриноидного синдрома после экстракции катаракты. *Офтальмохирургия*. 2005; 3: 25–9.
Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. Enzymotherapy of fibrinoid syndrome after phacoemulsification. *Oftal'mokhirurgija*. 2005; 3: 25–9 (in Russian).
56. *Мищенко Н.П., Федорев С.А., Догадова Л.П.* Препарат «Гистохром» для офтальмологии. *Вестник ДВО РАН*. 2004; 3: 111–9.

- Mishchenko N.P., Fedoreev S.A., Dogadova L.P.* The drug histochochrome for ophthalmology. Vestnik DVO RAN. 2004; 3: 111–9 (in Russian).
57. *Egorov E.A., Alexina V.A., Volobueva T.M. и др.* Новый биоантиоксидант гистохром в клинике глазных болезней. Вестник офтальмологии. 1999; 115 (2): 34–5.
 - Egorov E.A., Alekhina V.A., Volobueva T.M., et al.* New bioantioxidant histochochrome in the clinic of eye diseases. Vestnik oftal'mologii. 1999; 115 (2): 34–5 (in Russian).
 58. *Egorov A.E.* Управляемое локальное воспаление как новый подход к лечению глаукомной оптической нейропатии. Москва; 2003.
 - Egorov A.E.* Controlled local inflammation as a new approach to the treatment of glaucoma optic neuropathy. Moscow; 2003 (in Russian).
 59. *Гильманшин Т.Р., Файзрахманов Р.Р., Арслангареева И.И. и др.* Локальные пути введения лекарственных средств в офтальмологии: преимущества и недостатки (обзор литературы). Точка зрения. Восток – Запад. 2016; 3: 165–8.
 - Gil'manshin T.R., Fayzrakhmanov R.R., Arslangareeva I.I., et al.* Local ways of drug administration in ophthalmology: advantages and disadvantages (literature review). Point of view. East-West. 2016; 3: 165–8 (in Russian).
 60. *Morgan C.M., Schatz H., Vine A.K., et al.* Ocular complications associated with retrobulbar injections. Ophthalmology. 1988; 95 (5): 660–5.
 61. *Михайлов А.И., Кочеровец В.И., Марьяновский А.А.* О способности гентамицина проникать в зону инфицированного ранения внутренних оболочек глаза в зависимости от способа введения антибиотика. Вестник офтальмологии. 1979; 5: 38–41.
 - Mikhailov A.I., Kocherovets V.I., Maryanovskii A.A.* The capacity of gentamycin to penetrate to the site of infected injure of intraocular membranes depending on the route of the antibiotic administration. Vestnik oftal'mologii. 1979; 5: 38–41 (in Russian).
 62. *Магарамов Д.А., Шмыкова П.А., Латыпов И.А.* Устройство для доставки лекарственных средств к заднему полюсу глаза и способ доставки лекарственных средств к заднему полюсу глаза. Патент РФ № 2327437; 2008.
 - Magararov D.A., Shmykova P.A., Latypov I.A.* Medicinal agent deliverer to posterior pole of the eyeball and related method of medicinal agents' delivery to posterior pole of the eyeball. Patent RF № 2327437; 2008 (in Russian).
 63. *Egorov E.A., Gvetadze A.A., Davydova N.G.* Антиоксидантный препарат в нейропротективной терапии при глаукоме. Вестник офтальмологии. 2013; 2: 67–9.
 - Egorov E.A., Gvetadze A.A., Davydova N.G.* Antioxidant drug in neuroprotective therapy for glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2013; 2: 67–9 (in Russian).
 64. *Egorov E.A., Обруч Б.В., Олейник А.И. и др.* Применение препарата «Мексидол» у больных с дистрофическими заболеваниями заднего отрезка глаза. Клиническая офтальмология. 2009; 10 (4): 145–8.
 - Egorov E.A., Obruch B.V., Oleinik A.I., et al.* Usage of Mexidol in patients with dystrophic diseases of posterior eye segment. Klinicheskaja oftal'mologija. 2009; 10 (4): 145–8 (in Russian).
 65. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Москва: Издательство «Новая Волна». 2002.
 - Mashkovskii M.D.* Medicinal products. Moscow: Novaya Volna; 2002 (in Russian).
 66. *Maus T.L., Larsson L.I., McLaren J.W., Brubaker R.F.* Comparison of dorzolamide and acetazolamide as suppressors of aqueous humor flow in humans. Arch. Ophthalmol. 1997; 115 (1): 45–9.
 67. *Макашова Н.В., Парканская В.И., Ронзина И.А. и др.* Многофункциональные препараты в комплексном лечении оптической нейропатии. Глаукома. 2010; 9 (4): 32–4.
 - Makashova N.V., Parkanskaya V.I., Ronzina I.A., et al.* Multifunctional drugs in complex treatment of optic neuropathy. Glaucoma. 2010; 9 (4): 32–4 (in Russian).
 68. *Вериго Е.Н., Зиновьев М.Ю., Полякова Л.Я.* Офтальмогипертензия при постконтузионной гифеме. Глаукома. 2003; 4: 45–50.
 - Verigo E.N., Zinoviev M.Yu., Poliakova L.Ya.* Ophthalmohypertension in post-contusion hyphema. Glaucoma. 2003; 4: 45–50 (in Russian).
 69. *Водовозов А.М.* Концентрация пенициллина в конъюнктивальном мешке при применении его в коллоидной капсуле. Офтальмологический журнал. 1958; 5: 308–9.
 - Vodovozov A.M.* Concentration of penicillin in the conjunctival sac when applied to a colloidal capsule. Oftal'mologicheskij zhurnal. Ukraine. 1958; 5: 308–9 (in Russian).
 70. *Pollack I.P., Quigley H.A., Harbin T.S.* The Ocuserit pilocarpine system: advantages and disadvantages. South Med J. 1976; 69 (10): 1296–8.
 71. *Маланова Н.Л., Мурзин А.А., Каныгина Э.Л. и др.* Лекарственные пленки с фибринолизинном в офтальмологии. Вестник офтальмологии. 1979; 3: 58–9.
 - Malanova N.L., Murzin A.A., Kanygina E.L., et al.* Medicinal films with fibrinolysin in ophthalmology. Vestnik oftal'mologii. 1979; 3: 58–9 (in Russian).
 72. *Майчук Ю.Ф.* Глазные лекарственные пленки: проблемы и перспективы. Вестник офтальмологии. 1991; 5: 54–8.
 - Maichuk Yu.F.* Ocular medicinal films: problems and prospects. Vestnik oftal'mologii. 1991; 5: 54–8 (in Russian).
 73. *Азаматова Г.А., Азнабаев М.Т., Монаков Ю.Б. и др.* Глазная лекарственная пленка. Патент РФ № 2404779; 2010.
 - Azamatova G.A., Aznabaev M.T., Monakov Yu.B., et al.* Eye medicinal film. Patent RF № 2404779; 2010 (in Russian).
 74. *Еричев В.П., Майчук Ю.Ф.* Глазные лекарственные пленки с пилокарпином в лечении глаукомы. Методические рекомендации. Москва; 1981.
 - Erichev V.P., Maichuk Yu.F.* Eye medicinal films with pilocarpine in the treatment of glaucoma. Methodical recommendations. Moscow; 1981 (in Russian).
 75. *Волков В.В., Бржеский В.В., Ушаков Н.А.* Офтальмохирургия с использованием полимеров. Санкт-Петербург: Гиппократ; 2003.
 - Volkov V.V., Brzhesky V.V., Ushakov N.A.* Sankt-Petersburg: Hippokrat; 2003 (in Russian).
 76. *Груша О.В., Иванова Л.А., Попова З.С.* Экспериментальное изучение интраокулярных лекарственных пленок с дексаметазоном и каномидином на основе коллагена. Вестник офтальмологии. 1984; 5: 51–3.
 - Grusha O.V., Ivanova L.A., Popova Z.S.* Experimental study of intraocular medicinal films with Dexamethasone and Canamycin based on collagen. Vestnik oftal'mologii. 1984; 5: 51–3 (in Russian).
 77. *Гендролис А.Ю.* Глазные лекарственные формы в фармации. Москва: Медицина; 1988.
 - Gendrolis A.Yu.* Eye medicinal forms in pharmacy. Moscow: Meditsina; 1988 (in Russian).
 78. *Хатминский Ю.Ф., Басова Г.Г.* Физико-химическая оценка эффективности ионообменных вкладышей при лечении щелочных ожогов глаз. Офтальмологический журнал. 1992; 1: 44–6.
 - Khatminskii Yu.F., Basova G.G.* Physico-chemical assessment of the effectiveness of the ion exchange inserts in the treatment of alkaline burns of the eye. Oftal'mologicheskij zhurnal. 1992; 1: 44–6 (in Russian).
 79. *Очирова Е.К., Плеханов А.Н.* Медикаментозное лечение ожогов глаз (обзор литературы). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010; 3 (73): 364–9.
 - Ochirova E.K., Plekhanov A.N.* Medical treatment of eye burns (literature review). Bulletin VCNC SO RAMS. 2010; 3 (73): 364–9 (in Russian).
 80. *Даниличев В.Ф.* Патология глаз. Ферменты и ингибиторы. Санкт-Петербург: Стройлеспечать; 1996.
 - Danilichev V.F.* Pathology of the eye. Enzymes and inhibitors. Sankt-Peterburg: Stroilespechat; 1996 (in Russian).

Поступила: 17.08.2018
Принята к печати: 31.03.2019

ПОЛНАЯ ЛИНЕЙКА СОВРЕМЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

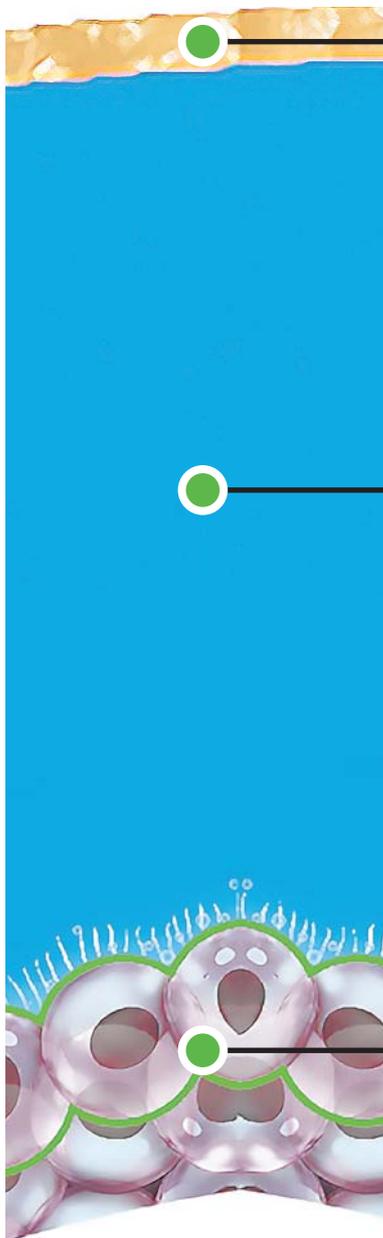
Без консервантов



СОГЛАСНО



tfos DEWS II



Новинка

ХИЛАБАК® ОМЕГА

Биологически активная добавка к пище

СБАЛАНСИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС
Разработанный специалистами
по «сухому глазу»

- Прием с пищей комбинации незаменимых жирных кислот ω -3 и ω -6 рекомендован TFOS DEWS-II

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



ХИЛАБАК®

Глазные капли

ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ
слезозаместительной терапии

- Обеспечивает длительное увлажнение^{2,3}



ТЕАЛОЗ®

Глазные капли

Уникальный БИОПРОТЕКТОР глазной
поверхности

БИОПРОТЕКЦИЯ:

- Осмопротектор^{4,5} предотвращает потерю воды клетками
- Защищает белки и липиды клеточных мембран⁶
- Восстанавливает состояние глазной поверхности^{7,8}

1. Листок-вкладыш к Хилабак® Омега. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с листком-вкладышем 2. Nakamura M et al. Characterisation of water retentative properties of hyaluronan. Cornea 1993;12(6):433-6 3. Snibson et al. Ocular Surface Residence Times of Artificial Tears Solutions. Cornea 1998;17(4):288-293 4. Yancey PH. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses. J Exp Biol. 2005 Aug;208(Pt 15):2819-30. 5. Matsuo T. Trehalose protects corneal epithelial cells from death by drying. B J Ophthalmol. 2001;85(5):610-12 6. Luyckx J, Baudouin C. Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. Clin Ophthalmol 2011;5:577-81 7. Aragona P et al. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjogren's syndrome patients. Br J Ophthalmol 2002;86:879-884 8. Baudouin C et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. Prog Retin Eye Res. 2010 Jul;29(4):312-34

ООО Теа Фарма
115280, Москва, ул. Ленинская Слобода, д. 28,
стр. 5 (офис 5106)
Тел.: +7 (495) 787 7535



БАД
RU.77.99.11.003.E.002033.04.17 от 28.04.2017

МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ
ФСЗ 2009/04463 от 08.06.2009

МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ
Регистрационное удостоверение ЕН.2013/1031 от 18.09.2013

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105>

Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике

Р.Р. Файзрахманов — д-р мед. наук, профессор Института усовершенствования врачей, заведующий Центром офтальмологии

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

Революционным направлением в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД) является антиангиогенная терапия, направленная на блокаду факторов роста новообразованных сосудов (VEGF). На данный момент для применения в офтальмологии зарегистрировано два анти-VEGF препарата, а поиск новых молекул лишь набирает обороты. В ходе изучения новых подходов к лечению и разработки инновационных препаратов современная медицина опирается на данные международных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Подобный вектор научных интересов обоснован высокой степенью достоверности данных, получаемых в РКИ. Однако при анализе эффективности анти-VEGF терапии у пациентов с нВМД в реальной клинической практике (РКП) многие офтальмологи выявляют несоответствие ожидаемых (на основании РКИ) и получаемых «в жизни» морфофункциональных результатов. Вследствие этого важно отметить, что РКИ определяют должный идеал динамики морфофункциональных параметров, которого можно достичь лишь при правильном построении терапии в РКП. Результаты, получаемые в практике каждого специалиста, напрямую зависят от тщательности следования прописанным протоколам лечения, бремени лечения, а также потенциала самого лекарственного средства. В данном обзоре литературы представлен сравнительный анализ результатов применения анти-VEGF препаратов (ранибизумаба и афлиберцепта), полученных в ключевых РКИ, с исходами их применения в РКП по показанию нВМД.

Ключевые слова: неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, афлиберцепт, ранибизумаб, реальная клиническая практика

Для цитирования: Файзрахманов Р.Р. Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 97-105. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105

Конфликт интересов: опубликовано при поддержке АО «БАЙЕР».

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

Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to routine clinical practice

R.R. Fayzrakhmanov — Dr. Med. Sci., Professor at Institute for Advanced Medical Training, Head of Center for ophthalmology

N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., 105203, Moscow, Russia
rinatrf@gmail.com

Antivasoproliferative therapy is a revolutionary trend in the treatment of neovascular age-related macular degeneration (nAMD), as it is aimed at blocking growth factors of the newly formed vessels. Currently, two anti-VEGF drugs are registered for ophthalmological use, and the search for new molecules is only gaining momentum. Studying new approaches to treatment and developing innovative drugs, modern medicine relies on the data from international randomized clinical trials (RCT). The fact that this direction attracts much scientific interest is explained by high reliability of the data obtained with RCTs. However, when analyzing the effectiveness of anti-VEGF therapy in patients with nAMD in routine clinical practice, many ophthalmologists are confronted with discrepancies between the expected morphological and functional results as predicted by RCTs and those obtained in reality. It is thus important to bear in mind that RCTs simply determine how the dynamics of morphofunctional parameters should look like, whilst the ideal result is only achievable through correct implementation of therapeutic strategy in real clinical practice. The results obtained in the practice of any specialist wholly depend on how carefully the prescribed treatment protocols are followed by doctors and patients, how burdensome the treatment is, as well as on the potential of the medication. This literary review offers a comparative analysis of the results achieved by using anti-VEGF drugs (ranibizumab and aflibercept) obtained in key RCTs and in routine clinical treatment of nAMD patients.

Keywords: neovascular age-related macular degeneration, nAMD, aflibercept, ranibizumab, routine clinical practice

For citation: Fayzrakhmanov R.R. Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to routine clinical practice. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 97-105 (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105

Conflict of interests: The publication is supported by Bayer, JSC.

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

Патология центрального отдела сетчатки является одной из основных причин снижения зрения. Среди нозологий, относящихся к данной группе заболеваний, лидирующие позиции занимает возрастная макулярная дегенерация (ВМД) [1, 2]. В настоящее время приняты несколько классификаций ВМД, однако единый подход не выработан. В общем представлении у данного заболевания выделяются две стадии: ранняя ВМД, характеризующаяся сохранной зрительной функцией и морфологическими изменениями различной степени выраженности, и поздняя ВМД, которая подразделяется на два подтипа/формы: «сухая» форма (географическая атрофия, ГА) и «влажная» форма (неоваскулярная ВМД, нВМД) [3]. Согласно современным представлениям о стадийности течения заболевания, обе формы ВМД, за счет известной общности патогенетических механизмов, могут рассматриваться как последовательно или параллельно протекающие процессы и наблюдаться у пациента на одном и том же глазу на различных временных этапах. При этом если пытаться отграничить данные формы друг от друга на

основании их морфофункциональных проявлений, то для ГА характерна гибель клеток пигментного эпителия сетчатки и вышележащих фоторецепторов с постепенным снижением зрения, а для нВМД характерно развитие хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) и стремительное снижение остроты зрения (ОЗ) [4]. В случае нВМД уже в течение 3 мес с момента манифестации заболевания 1–3 строки ОЗ могут быть утрачены. После развития у пациентов ХНВ при отсутствии лечения на втором глазу, и в отсутствие своевременного вмешательства, слепота развивается уже в течение нескольких месяцев [3, 5]. Бремя снижения зрения вследствие нВМД для пациента, его родственников и государства чрезвычайно велико. Качество жизни пациента с этой патологией может ухудшиться в кратчайшие сроки: нарушается психоэмоциональное состояние, снижается способность читать, писать, обслуживать себя, управлять автомобилем и заниматься спортом [6]. Помимо этого, нарушения зрения удваивают риск травм, связанных с падением, что особенно опасно для пациентов старших возрастных групп [7].

Если представлять заболеваемость ВМД в цифрах, то по приблизительным оценкам на начало XXI века около 30 млн человек живут с ВМД, причем часть из них не знают о своем заболевании [8, 9]. С наблюдаемым увеличением доли возрастного населения планеты закономерно ожидается и рост числа пациентов с данным заболеванием [9, 10]. Так, по оценкам экспертов, число пациентов с диагностированной ранней ВМД увеличится до 21,5 млн к 2040 г., а с поздней ВМД — удвоится к 2040 г. и достигнет ориентировочно 4,8 млн [10]. Все вышеперечисленные факты определяют важность дальнейшей разработки лечебно-профилактических мероприятий по контролю заболеваемости ВМД и подчеркивают необходимость повсеместного распространения существующих подходов и рекомендаций к лечению, в особенности неоваскулярной формы данного заболевания.

Современные подходы к терапии ВМД. Совершенствование скрининговых программ, появление новых диагностических методик и выявление дополнительных звеньев патогенеза определяют эволюцию подходов к терапии ВМД, а также вектор проводимых исследований [11–14]. В последние десятилетия активно изучается роль макулярных пигментов (МП) в процессах зрительной активности у пациентов с различными патологиями центрального отдела сетчатки. Эпидемиологические исследования показали прямую корреляционную связь низкого уровня МП с повышением риска развития ВМД. Глобальные исследования по этому вопросу, такие как CARMA (The Carotenoids in Age-Related Maculopathy), AREDS (Age-Related Eye Disease Study) I, AREDS II, Rotterdam Study, TOZAL study, доказали возможность коррекции уровня МП в сетчатке при их использовании в качестве добавок к пище, тем самым снижая риск развития дегенеративных процессов [14, 15]. Данная терапия активно и всесторонне используется при лечении «сухой» формы ВМД. Однако в случае нВМД на современном этапе развития офтальмологии данная терапия может использоваться лишь как вспомогательная при применении основного патогенетически обоснованного лечения [16, 17].

После раскрытия основной роли факторов семейства VEGF в развитии ХНВ направленность вектора поиска методов терапии нВМД была сосредоточена на поиске способов блокады вазопротиферации [13, 18, 19]. На данный момент революционным направлением в лечении нВМД является антиангиогенная терапия, направленная на ингибирование факторов роста новообразованных сосудов [4, 20]. При использовании препаратов данной группы у пациентов с нВМД возможна не только морфологическая стабилизация процесса по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), но и улучшение функциональных показателей [20–24]. На сегодняшний день антиангиогенная терапия

является основным методом терапии ВМД, сопровождающейся развитием ХНВ [13, 16–18].

Рандомизированные клинические исследования (РКИ). Печальный опыт внедрения в медицинскую практику в 1960-х годах талидомида — препарата, не прошедшего должную проверку, побудил научно-медицинское сообщество к созданию стандартизированной модели изучения в клинических исследованиях всех вновь разрабатываемых препаратов [25]. Текущая модель доказательной медицины, базирующаяся на четко прописанных правилах GCP (Good Clinical Practice, Правила проведения клинических исследований), призвана решить отнюдь не простую задачу внедрения в практику врачей проверенных, безопасных и эффективных методов лечения [26].

Путь нового препарата в клинических исследованиях проходит через несколько этапов, которые фактически определяют градацию клинических испытаний на 4 фазы: I, II, III, IV. Каждая фаза клинических испытаний призвана давать ответы на свои четко поставленные вопросы, глобально нацеленные на принятие решения о дальнейшей регистрации препарата или нового показания для применения уже зарегистрированного лекарственного средства (ЛС) [27]. При этом можно также выделить исследования реальной клинической практики (РКП), главной целью которых является распространение среди врачей опыта использования препарата на обычных пациентах, приходящих на прием каждый день [28].

Традиционно исследования III фазы являются наиболее масштабными, поскольку именно их результаты служат ключевым источником информации об эффективности и безопасности препарата и неопровержимым обоснованием для внедрения нового ЛС во врачебную практику. Данные, полученные по итогу исследований III фазы, являются основой для создания официальной инструкции по применению ЛС. Чаще всего исследования III фазы планируются как двойные слепые контролируемые рандомизированные и проводятся на большой выборке пациентов. При этом включение пациентов в подобные исследования осуществляется с учетом критериев включения и исключения, обуславливающих идеальные условия для обнаружения представляющего интерес клинического эффекта [27, 29]. Традиционная модель РКИ реализуется и позволяет достигать поставленных задач благодаря ряду факторов [30, 31]:

- большая выборка пациентов;
- длительные сроки наблюдения;
- выверенные критерии включения и исключения;
- соизмеримость вариаций в группах сравнения;
- контролируемость исследования: исследование проводится в соответствии с разработанным протоколом и в нем имеется группа сравнения (контрольная);

- исключение факторов, искажающих результаты (малая выборка пациентов, низкая приверженность к лечению, высокий процент выбывших испытуемых и т. д.);
- обоснованная разработка дизайна исследования согласно поставленным целям.

Для подтверждения эффективности и безопасности использования анти-VEGF терапии для лечения нВМД было проведено несколько рандомизированных исследований III фазы: MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) и ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) [22, 23]. Исследование MARINA определило воздействие анти-VEGF препарата ранибизумаб на классические и скрытые ХНВ. Установлено, что через 2 года проводимой ежемесячной антиангиогенной терапии у более 90 % пациентов с классической и скрытой ХНВ отмечалась стабилизация или улучшение максимально корригированной ОЗ (МКОЗ). В группе контроля (инъекции плацебо) такой результат наблюдался в 52,9 % случаев. В группах ранибизумаба наблюдалось улучшение зрительных функций на 15 и более букв по системе ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) у 26,1–33,3 % пациентов в зависимости от дозировки изучаемого препарата в сравнении с контролем, где данная положительная динамика наблюдалась лишь в 3,8 % случаев [22].

Сравнительная оценка эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) и анти-VEGF препаратов проведена в исследовании ANCHOR [23, 32]. Пациенты были рандомизированы в три группы: для получения ФДТ каждые 3 мес в течение 2 лет в одной из них либо ежемесячных интравитреальных инъекций ранибизумаба в разных дозировках в двух других группах. Ключевым сравниваемым параметром было изменение функциональных показателей, установленное на основании измерения МКОЗ по таблице ETDRS. Установлено, что к концу 2-го года при использовании ФДТ в монварианте выраженное снижение ОЗ на 15 и более букв зафиксировано в 34,3 % случаев, при этом положительный эффект — повышение ОЗ на 15 и более букв наблюдался лишь у 6,3 % пациентов. Ранибизумаб показал более высокие результаты; отрицательная динамика (снижение МКОЗ на 15 и более букв) наблюдалась у 10 %, повышение МКОЗ на 15 и более букв — у 34,3–41,0 %. По итогам 2-летнего периода наблюдения в группе ранибизумаба ОЗ повысилась в среднем на 8,1–10,7 буквы, при использовании ФДТ ОЗ снизилась в среднем на 9,8 буквы [32]. Оценивая результаты проведенных исследований можно сделать вывод о том, что анти-VEGF-препараты демонстрируют более высокие показатели эффективности в сравнении с отсутствием лечения

и ФДТ, что позволяет им стать терапией выбора в лечении нВМД.

Следует понимать, что бремя лечения нВМД достаточно существенно как для пациентов, так и для лечебного учреждения. Режим ежемесячного введения анти-VEGF препаратов, продемонстрировавший свою эффективность при применении в РКИ, является не самым удобным вариантом терапии, в связи с чем исследовательский и практический интерес представляет изучение потенциала препарата в отношении уменьшения количества инъекций. Возможность снижения количества интравитреальных инъекций антиангиогенного препарата Ранибизумаб оценивалась в открытом расширенном исследовании HORIZON (An Open-Label Extension Trial of Ranibizumab for Choroidal Neovascular Secondary to Age-Related Macular Degeneration) [33]. В данном исследовании ранибизумаб назначали по необходимости, согласно клиническому протоколу, для терапии пациентов, изначально принимавших участие в исследованиях MARINA, ANCHOR, FOCUS и получавших ежемесячные инъекции препарата. Полученные результаты демонстрируют, что у пациентов, исходно находившихся на интенсивном лечении ранибизумабом (ежемесячные инъекции) в рамках оригинальных исследований, отмечалось постепенное снижение ОЗ до исходного уровня в течение последующих 3 лет наблюдения, что, вероятно, связано с недостаточной частотой инъекций и недостатками применяемого режима дозирования препарата — «по необходимости» (Pro Re Nata, PRN) [33, 34]. По итогам исследования HORIZON можно заключить, что применение ранибизумаба с увеличением интервала между инъекциями не всегда представляется возможным, а режим дозирования PRN зачастую является неэффективным. Таким образом, результаты данного исследования оставляли нерешенным вопрос снижения бремени лечения при сохранении достигнутых результатов [33, 34].

Позднее в рандомизированных исследованиях III фазы VIEW-1 и VIEW-2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of efficacy and safety in wet AMD), являющихся регистрационными для другого антиангиогенного препарата — афлиберцепта, была доказана возможность его использования при сниженном количестве инъекций [35]. По результатам VIEW 1 & 2 при использовании афлиберцепта каждые 2 мес после 3 ежемесячных загрузочных доз у пациентов с ВМД к 52-й неделе (1 год) наблюдалась средняя прибавка ОЗ +8,4 буквы по системе ETDRS со снижением толщины сетчатки в фовеолярной зоне в среднем на 139,0 мкм. Эти данные подтвердили сопоставимую с ранибизумабом эффективность влияния афлиберцепта на функциональные и морфологические параметры сетчатки у пациентов с нВМД даже при условии снижения частоты интравитреального введения по сравнению с ежемесячными инъекциями ранибизумаба и определили пря-

мой выход препарата афлиберцепт в клиническую практику [35, 36].

По итогам 2 лет (96 нед) исследований VIEW 1 & 2 была продемонстрирована не только безопасность анти-VEGF препаратов, но и эффективность при длительном применении. При соблюдении кратности интравитреального введения афлиберцепта на 96-й неделе исследования сохранялось повышение МКОЗ на 7,6 буквы относительно величины данного показателя до начала терапии и снижение высоты фовеолярной зоны на 133,0 мкм по данным ОКТ относительно данных до начала терапии (данные по группе афлиберцепта с введением каждые 2 мес после 3 ежемесячных загрузочных доз на первом году терапии) [36].

Таким образом, при терапии нВМД с использованием блокаторов ангиогенеза возможно сохранение функциональных параметров сетчатки в > 91 % случаев при оценке эффективности на 96-й неделе исследования [36]. Исследования VIEW 1 & 2 продемонстрировали отсутствие разницы по функциональному и анатомическому эффекту у пациентов с нВМД в группе афлиберцепта при снижении частоты введения до 1 раза в 2 мес после загрузочных инъекций по сравнению с контрольной группой ранибизумаба с ежемесячными инъекциями [35, 36].

По итогу обсуждения результатов РКИ антиангиогенных препаратов, в особенности исследований III фазы, можно сказать, что они однозначно выполнили свою цель по формированию доказательной базы должного качества, необходимой для регистрации новой эффективной и хорошо переносимой опции в лечении нВМД. Данные исследования, безусловно, являются ценным источником информации для практикующего специалиста и могут служить надежным подспорьем в принятии решений по назначению и дозированию (кратности выполнения инъекций) каждого конкретного анти-VEGF препарата, ведь именно исследования III фазы легли в основу создания инструкций по применению ЛС.

Помимо данных, получаемых в РКИ, дополнительным источником информации, интересной практикующему врачу, могут явиться исследования РКП [28, 37]. РКИ и исследования РКП — это два кардинально разных научных инструмента, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки и преследует абсолютно разные цели [38]. Данные виды исследований разнятся в подходах к изучению метода лечения, условиях реализации, по сбору и систематизации информации, что зачастую может вносить свои коррективы в получаемые результаты [38, 39].

Реальная клиническая практика (РКП). При анализе эффективности антиангиогенной терапии у пациентов с нВМД в реальной клинической практике многие офтальмологи выявляют несоответствие ожидаемых (на основании РКИ) и получаемых «в жизни» морфофункциональных результатов [40].

Данные наблюдения свойственны не только анти-VEGF терапии и направлению офтальмологии как таковому, но они также присущи различным исследованиям по другим направлениям медицины [39]. Объяснение того, что результаты РКИ и РКП могут различаться, лежит на поверхности и кроется в характеристиках/ограничениях, присущих в целом практической медицине и исследованиям, выполняемым на основании получаемых данных [38, 39].

Для клинической практики и исследований РКП, в частности, с точки зрения анализа эффективности антиангиогенной терапии свойственно [37, 39, 40]:

- разное количество пациентов;
- отсутствие или более мягкие критерии отбора пациентов;
- возможная несбалансированность сравниваемых групп и значительная вариабельность начальных характеристик пациентов;
- разное количество интравитреальных инъекций;
- использование различных режимов интравитреального введения;
- низкая приверженность пациентов к лечению;
- разные сроки наблюдения.

Так, в описанных выше РКИ MARINA (716 пациентов), ANCHOR (423 пациента) за первый год наблюдения проведено около 12 интравитреальных инъекций ранибизумаба 0,3 мг с повышением МКОЗ в среднем на 6,5 и 8,5 буквы соответственно [22, 23, 32]. В исследовании UK EMR Report IX (Electronic Medical Record IX) (942 глаза), основанном на данных РКП за такой же промежуток времени, проведено в среднем лишь 5,8 инъекции с повышением МКОЗ на 1,6 буквы [41]; в исследовании AURA (Study to Assess the Effectiveness of Existing Anti-VEGF in Patients With Wet Age-related Macular Degeneration) (2227 пациентов) — 5 инъекций ранибизумаба с повышением ОЗ на 2,4 буквы [42]; в исследовании COMPASS (Clinical Assessment of Age-related Macular Degeneration Patients After Early Diagnosis and Treatment With Ranibizumab) (2232 пациента) — 4,5 инъекции ранибизумаба с повышением ОЗ на ~1 букву [43]. Явная дисперсия результативности указывает на выраженные отличия в ряде факторов и изначально заданных параметрах в РКИ и РКП.

Говоря о влиянии внешних факторов на морфофункциональные исходы антиангиогенной терапии, в первую очередь хочется отметить частоту необходимых интравитреальных инъекций, которая является ключевым моментом, формирующим бремя проводимого лечения [34]. Правильность реализации проактивного подхода к антиангиогенной терапии лечащим врачом, особенности механизма и продолжительности действия каждого конкретного анти-VEGF препарата, а также понимание целей лечения пациентом являются неотъемлемой составляющей достижения ожидаемых результатов [34, 44]. Проведение инъекций афлиберцепта с интервалом в 2 мес

после загрузочной фазы и возможность дальнейшего увеличения интервала между инъекциями является благоприятным фактором снижения бремени лечения и, вероятно, вносит свой вклад в получаемые результаты в РКП по данному препарату [34, 36].

На сегодняшний день существует множество опубликованных результатов исследований, отражающих действие афлиберцепта в РКП, в частности RAINBOW (Real Life of Aflibercept In France: observational study in Wet AMD: the RAINBOW study), PERSEUS (A Prospective Non-interventional Study to Assess the Effectiveness of Aflibercept (Eylea®) in Routine Clinical Practice in Patients With Wet Age-related Macular Degeneration), исследование Каролинского института (Швеция), исследование на базе Moorfields Eye Hospital (Великобритания), исследование на базе офтальмологического отделения университетской клиники Саутгемптон (Великобритания) [45–49].

Так, в исследовании университетской клиники Саутгемптона (223 пациента, 255 глаз) к 52-й неделе терапии пациентов с нВМД с использованием интравитреального введения афлиберцепта к концу первого года выявлено повышение МКОЗ на 8 букв (в РКИ VIEW — 8,4 буквы) с использованием 7 инъекций (в РКИ VIEW — 7,5), при этом доля пациентов с сохранением зрения составила 98,4 % (в РКИ VIEW — 95,3 %) [49]. В исследовании Каролинского института (Швеция) также оценивалась эффективность афлиберцепта в лечении пациентов с «влажной» формой ВМД, наблюдавшихся в течение 18 мес. На 52-й неделе наблюдения достигнуто повышение функциональных параметров центрального отдела сетчатки на 7,2 буквы при проведении 7,7 инъекций. По истечении срока наблюдения в 18 мес повышение МКОЗ составило в среднем 8,7 буквы при проведении 9,9 инъекций [47]. Данное исследование косвенно подтверждает результаты РКИ и других исследований РКП (PERSEUS, исследование Moorfields и др.), определяющих наличие максимума эффективности анти-VEGF терапии, достигаемого в течение первого года активного лечения нВМД, и возможность дальнейшего поддержания достигнутых параметров эффективности при условии продолжения терапии с увеличением интервала между инъекциями [46–48].

Важность регулярной терапии, нацеленной на предупреждение активации ХНВ, в очередной раз продемонстрировано в исследовании PERSEUS (848 пациентов) [34, 46]. В данном исследовании РКП по оценке показателей эффективности афлиберцепта были включены как ранее не получавшие лечения, так и ранее леченные пациенты с нВМД. К концу первого года исследования в общей когорте пациентов, получавших регулярное лечение, отмечалась прибавка МКОЗ на 6,1 буквы, в то время как в группе нерегулярного лечения прибавка составила лишь 1,5 буквы ($p = 0,08$) относительно исходных данных. При этом особенно интересно отметить, что разница

в количестве инъекций между группами с регулярным и нерегулярным лечением составляла всего 2,3 инъекции (7,5 и 5,2 инъекции в группах соответственно). На основании этих данных можно сделать вывод о том, что попытка врача и пациента увеличить интервал между инъекциями больше рекомендованных значений или же изменить прописанный в инструкции режим дозирования препарата может повысить риск недостаточного улучшения зрения, при этом сохраняя частоту инъекций на высоком уровне [46]. Кроме того, при анализе подгруппы пациентов, находившихся на регулярной терапии и ранее не получавших какого-либо лечения (именно такие пациенты отбирались в исследования VIEW 1 & 2), можно говорить об абсолютной сопоставимости с РКИ получаемых результатов по итогу первого года лечения: +8 букв (в РКИ VIEW — 8,4 буквы) и 7,4 инъекции (в РКИ VIEW — 7,5) [36, 46]. При этом нерегулярная терапия у ранее не леченных пациентов продемонстрировала худшие результаты, даже при условии проведения большого количества инъекций (≥ 7 инъекций): в группе регулярного лечения улучшение составило 8 букв, а в группе нерегулярного — 2,8 буквы (несмотря на проведенные ≥ 7 инъекций за год) [50]. Таким образом, своевременное адекватное лечение и правильный выбор режима назначаемой терапии (регулярность выполнения инъекций анти-VEGF препаратов) является краеугольным камнем в достижении результатов, сопоставимых с РКИ [34].

Исходя из результатов РКИ VIEW 1 & 2, можно сказать, что продолжение антиангиогенной терапии на втором году лечения определяет поддержание достигнутых функциональных показателей по МКОЗ первого года [36]. Кроме того, на втором и последующих годах возможно проведение регулярной терапии афлиберцептом в режиме Treat and Extend (Т & Е, «лечить и увеличивать интервал»), что позволяет снижать общее количество инъекций без ущерба для достигнутых анатомических и функциональных показателей эффективности. В исследовании PERSEUS, отражающем данные РКП, показана возможность удержания достигнутых на первом году значений МКОЗ при условии проведения регулярных поддерживающих инъекций. Так, среди ранее не получавших лечения пациентов, завершивших второй год регулярной терапии, достигнутое среднее повышение МКОЗ в 8 букв сохранялось и по итогам второго года наблюдения — 8,1 буквы [51]. Таким образом, эти данные подтверждают факт долгосрочной эффективности терапии афлиберцептом и определяют преимущества Т & Е как режима, позволяющего снизить бремя лечения при поддержании достигнутых улучшений [34].

Вывод, сделанный выше по отношению к афлиберцепту, находит свое подтверждение и в других исследованиях РКП. В рамках аудита, проведенного в Moorfields Eye Hospital (Великобритания),

анализировались результаты относительно улучшения зрения у пациентов, получавших лечение в фиксированном режиме на первом году терапии: 3 ежемесячных загрузочных инъекции, затем каждые 2 мес до 52-й недели, согласно протоколу исследований VIEW 1 & 2; во второй год осуществлялся переход на режим «лечить и увеличивать интервал». При этом к 52-й неделе исследования пациентам потребовалось 8 инъекций для повышения МКОЗ на 7,3 буквы, а во второй год наблюдения — 5,5 инъекции с сохранением достигнутого улучшения МКОЗ в 7,1 буквы [36, 48]. Эти результаты указывают на то, что в клинической практике при терапии пациентов с нВМД препаратом афлиберцепт в режиме Т & Е возможно снизить количество инъекций с сохранением параметров эффективности, достигнутых за первый год терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

нВМД является одной из основных причин стремительного снижения зрения среди возрастного населения [1, 2]. На данный момент революционным направлением и единственным патогенетически оправданным методом лечения данного заболевания является антиангиогенная терапия, направленная на блокаду факторов роста новообразованных сосудов [16, 17]. Данный подход к лечению нВМД доказал свою эффективность и безопасность в двойных слепых контролируемых рандомизированных исследованиях на большой выборке пациентов [18, 23, 24, 35]. РКИ, на основании которых были зарегистрированы существующие анти-VEGF препараты (ранибизумаб и афлиберцепт), помимо того, что являются мощной доказательной базой, также представляют собой ценный источник информации для практикующего специалиста и могут служить надежным подспорьем в принятии решений по назначению и дозированию каждого конкретного ЛС.

Поскольку оба антиангиогенных препарата используются в практике достаточно давно, уже накопился внушительный опыт, в том числе и опубликованный, их применения в реальных условиях существующих лечебно-профилактических учреждений. Так называемые исследования РКП, наряду с РКИ, являются дополнительным источником информации, представляющий особый интерес для практикующих врачей.

При анализе сопоставимости результатов РКИ и исследований РКП возможно выявление несоответствия ожидаемых (на основании РКИ) и получаемых «в жизни» морфофункциональных результатов антиангиогенной терапии нВМД. Объяснение наблюдаемого явления кроется в методологических различиях, лежащих в основе проведения данных исследований, а также в ограничениях, присущих в целом практической медицине — РКП. Помимо этого свои коррективы также вносят фармакокинетические и фармакодинамические свойства каждого

конкретно взятого анти-VEGF препарата: одно и то же ЛС может показывать разные результаты в «идеальных» (комплаентные пациенты, отобранные согласно определенным критериям; тщательный мониторинг; исключение факторов, искажающих результаты) условиях РКИ и в «жизни», в более широкой популяции пациентов.

Тем не менее РКИ может демонстрировать наилучшую результативность, которую теоретически может получить исследователь в РКП. Диссонанс результативности может быть инициирован не только параметрами, определенными критериями включения/исключения, но и непосредственно невозможностью следования режиму дозирования, рекомендованному в РКИ, а также потенциалом препарата соответствовать нуждам всех пациентов. Именно поэтому оба этих вида исследований одинаково важны, и невозможно в полной мере оценить эффективность препарата, пренебрегая одним из них.

Так, клинические исследования препарата ранибизумаб MARINA, ANCHOR показали, что для достижения повышения ОЗ в среднем на 6,5–8,5 буквы к концу первого года наблюдения потребовалось около 12 интравитреальных инъекций препарата ранибизумаб [22, 23]. При этом исследования РКП данного препарата зачастую демонстрируют менее выраженную величину показателя повышения МКОЗ, что, вероятно, может быть связано со сложностью соблюдения режима дозирования и выполнения достаточного количества инъекций [40].

Клинические исследования препарата Афлиберцепт VIEW 1 & 2 показали, что для достижения средней прибавки МКОЗ в +8,4 буквы к 52-й неделе (1 год) достаточно было проведения 1 инъекции раз в 2 мес после 3 загрузочных, что в итоге обусловило меньшее по сравнению с ранибизумабом суммарное число инъекций за первый год терапии (7,5 инъекции) [36]. Возможность проведения инъекций афлиберцепта с интервалом в 2 и более месяцев, вероятно, обусловлена продолжительностью супрессии внутриглазного VEGF, которая в 2 раза превышает данный показатель у препарата ранибизумаб и составляет в среднем от 67 до 71 дня, по данным различных исследований [52, 53].

Более длительное, по данным ряда исследований, действие препарата афлиберцепт позволяет сокращать количество необходимых инъекций, а также следовать гибким проактивным режимам дозирования (к примеру, режиму Т & Е), что в свою очередь позволяет нивелировать ряд внешних факторов, которые могут влиять на исходы терапии в рутинной клинической практике [34]. Так, препарат афлиберцепт во многих исследованиях РКП при регулярном лечении демонстрирует повышение функциональных параметров на величину, сопоставимую с таковой в РКИ. Своевременное назначение анти-VEGF терапии и регулярность ее про-

ведения являются одними из ключевых параметров, влияющих на исходы лечения в условиях реальной практики. Как РКИ, так и исследования РКП подтверждают факт долгосрочной эффективности терапии афлиберцептом и определяют преимущества Т & Е как режима, позволяющего снизить бремя лечения при поддержании достигнутых улучшений первого года антиангиогенной терапии нВМД.

Литература/References

1. Resnikoff S., Pascolini D., Mariotti S.P., Pokharel G.P. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008; 86: 63–70. doi:10.2471/BLT.07.041210
2. Congdon N., O'Colmain B., Klaver C.C., et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch. Ophthalmol*. 2004; 122 (4): 477–85. doi: 10.1001/archophth.122.4.477
3. de Jong P.T.M. Age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355: 1474–85. doi: 10.1056/NEJMra062326
4. Ambati J., Fowler B.J. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron*. 2012 Jul 12; 75 (1): 26–39. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.018
5. Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M., Holz F.G., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012; 379: 1728–38. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7
6. Soubrane G., Cruess A., Lotery A., et al. Burden and health care resource utilization in neovascular age-related macular degeneration: findings of a multicountry study. *Arch Ophthalmol*. 2007; 125 (9): 1249–54. doi: 10.1001/archophth.125.9.1249
7. Harwood R.H. Visual problems and falls. *Age and aging*. 2001; 30 (S 4): 13–8.
8. The Global Economic Cost of Visual Impairment. AMD Alliance International. 2010. Available at: http://www.sefap.it/economiasanitaria_news_201004/GLOBAL_COST_FINAL_SUMMARY.pdf
9. Wong W.L., Su X., Li X., et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health*. 2014; 2: e 106–16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
10. Colijn J.M., Buitendijk G.H.S., Prokofyeva E., et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe. The Past and the Future. *Ophthalmology*. 2017; 124: 1753–63. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.035
11. Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М., Гильманин Т.Р., Ярмухаметова А.Л. Картирование фовеолярной зоны сетчатки при идиопатическом макулярном разрыве. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2014; 13 (173): 322–4. Fayzrakhmanov R.R., Zainullin R.M., Gilmanshin T.R., Yarmukhametova A.L. Mapping of the retinal foveolar zone with an idiopathic macular rupture. *Bulletin of the Orenburg State University*. 2014; 13 (173): 322–4 (in Russian).
12. Файзрахманов Р.Р., Каланов М.Р., Зайнуллин Р.М. Витректомиа в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны при диабетическом макулярном отеке. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015; 12 (187): 257–9. Fayzrakhmanov R.R., Kalanov M.R., Zaynullin R.M. Vitrectomy in combination with the peeling of the inner boundary membrane in diabetic macular edema. *Orenburg State University Bulletin*. 2015; 12 (187): 257–9 (in Russian).
13. Охоцимская Т.Д., Зайцева О.В. Афлиберцепт в лечении заболеваний сетчатки. *Обзор клинических исследований. Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (2): 103–11. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111>
14. Охотимская Т.Д., Зайтсева О.В. Афлиберцепт для терапии ретиальных заболеваний. *A review of clinical studies. Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (2): 103–11 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111>
15. Зайцева О.В., Сарыгина О.И. Результаты долгосрочного наблюдения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией на фоне приема лютеинсодержащего препарата. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9 (2): 70–6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-70-76>
16. Зайтсева О.В., Сарыгина О.И. The results of a long-term follow up of patients with age-related macular degeneration who received a lutein-containing medication. *Russian ophthalmological journal*. 2016; 9 (2): 70–6 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-70-76>
17. Файзрахманов Р.Р., Будзинская М.В. Макулярные пигменты при дегенеративных процессах сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (5): 135–40. doi: 10.17116/oftalma2018134051135
18. Fayzrakhmanov R.R., Budzinskaya M.V. Macular pigments in retinal degenerative processes. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134 (5): 135–40 (in Russian). doi: 10.17116/oftalma2018134051135
19. Клинические рекомендации: Возрастная макулярная дегенерация. *Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»*. 2017. Доступно на: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/261-voznrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya>
20. Clinical guidelines: Age-related macular degeneration. All-Russian public organization "Association of ophthalmologists". 2017 (in Russian). Available at: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/261-voznrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya>
21. NICE guideline. Age-related macular degeneration. 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82>
22. Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2011; 2: 4–9.
23. Neroev V.V. Russia's nationwide epidemiological noninvasive study of patients with age-related macular degeneration. *Russian ophthalmological journal*. 2011; 2: 4–9 (in Russian).
24. Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Гильманин Т.Р. Функциональные показатели зрения после удаления фиброваскулярных мембран. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2013; 48 (4): 171–3.
25. Fayzrakhmanov R.R., Yarmukhametova A.L., Gilmanshin T.R. Functional indicators of vision after removal of fibrovascular membranes. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2013; 48 (4): 171–3 (in Russian).
26. Wolf S. Current status of anti-vascular endothelial growth factor therapy in Europe. *Jpn. J. Ophthalmol*. 2008; 52: 433–9. doi: 10.1007/s10384-008-0580-4
27. Cruess A.F., Berger A., Colleaux K., et al. Canadian expert consensus: optimal treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Can. J. Ophthalmol*. 2012; 47 (3 Jun.): 227–35. doi: 10.1016/j.cjjo.2012.03.007
28. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355(14): 1419–31. doi: 10.1056/NEJMoa054481
29. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M., et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355 (14): 1432–44. doi: 10.1056/NEJMoa062655
30. Antoszyk A.N., Tuomi L., Chung C.Y., Singh A. Ranibizumab combined with Verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): Year 2 Results. *Am. J. Ophthalmol*. 2008; 145: 862–74. doi: 10.1016/j.ajo.2007.12.029
31. Barrow P.C. Teratogenicity testing. *Methods and protocols*. Springer Science, Business Media; LLC. 2013. doi: 10.1007/978-1-62703-131-8
32. Mentz R.J., Hernandez A.F., Berdan L.G., et al. Good Clinical Practice Guidance and Pragmatic Clinical Trials: Balancing the Best of Both Worlds. *Circulation*. 2016; 133 (9): 872–80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019902
33. Мелихов О.Г. *Клинические исследования*. 3-е изд., доп. Москва: Атмосфера; 2013.
34. Melikhov O.G. *Clinical trials*. 3rd ed. Moscow: Atmosphere; 2013 (in Russian).
35. Talks J., Daien V., Finger R.P. Utility of real-world evidence for evaluating anti-vascular endothelial growth factor treatment

- of neovascular age-related macular degeneration. Survey of Ophthalmology. 2019; Feb. 21: pii: S0039-6257 (17): 30337–5. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.02.008
29. Friedman L., Furberg C., DeMets D. Fundamentals of Clinical Trials. 4th ed. Springer. 2010.
 30. Saturni S., Bellini F., Braido F. Randomized controlled trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. Pulm. Pharmacol. Ther. 2014; 27 (2): 129–38. doi:10.1016/j.pupt.2014.01.005
 31. Singal A.G., Higgins P.D., Waljee A.K. A primer on effectiveness and efficacy trials. Clinical and translational gastroenterology. Clin. Transl. Gastroenterol. 2014; 2 (5): e45. doi: 10.1038/ctg.2013.13
 32. Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K., et al. Ranibizumab versus Verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology. 2009; 116 : 57–65. doi: 10.1016/j.optha.2008.10.018
 33. Singer M.A., Awh C.C., Sadda S., et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012; 119 (6 Jun.): 1175–83. doi: 10.1016/j.optha.2011.12.016
 34. Файзрахманов Р.Р. Режимы назначения анти-VEGF-препаратов при терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Вестник офтальмологии. 2018; 6: 107–15. doi: 10.17116/ofalma2018134061107
Fayzrakhmanov R.R. Anti-VEGF dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration treatment. Vestnik oftal'mologii. 2018; 134 (6): 107–15 (in Russian). doi: 10.17116/ofalma2018134061107
 35. Heier J.S., Brown D.M., Chong V., et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012; 119 (12): 2537–48. doi: 10.1016/j.optha.2012.09.006
 36. Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.-F. Intravitreal Aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration. Ninety-six weeks results of the VIEW studies. Ophthalmology. 2014; 121: 193–201. doi: 10.1016/j.optha.2013.08.011
 37. Uttam B., Anto V.K., Arun G., Rituraj M., Behsad Z. Evidence-Based Studies – their advantages and disadvantages in the Data Collection Ecosystem. 2016; 1 (2): 6. doi: 10.21767/2572-5610.100006
 38. FDA. U.S. Department of Health and Human Services. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm513027.pdf>
 39. Sherman R.E., Anderson S.A., Pan G.J.D., et al. Real-World Evidence – what is it and what can it tell us? N. Engl. J. Med. 2016; 375 (23): 2293–7. doi: 10.1056/NEJMs1609216
 40. Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. Eye (Lond). 2016; 30(2): 270–86. doi: 10.1038/eye.2015.217
 41. Lee A.Y., Lee C.S., Egan C.A., et al. UK AMD/DR EMR REPORT IX: comparative effectiveness of predominantly as needed (PRN) ranibizumab versus continuous aflibercept in UK clinical practice. Br. J. Ophthalmol. 2017; 101 (12 Dec.): 1683–88. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309818
 42. Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S., et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. Br. J. Ophthalmol. 2015; 99 (2): 220–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305327
 43. Wolf A., Kampik A. Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2014; 252 (4): 647–55. doi: 10.1007/s00417-013-2562-6
 44. Lanzetta P., Loewenstein A. Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2017; 255 (7 Jul.): 1259–73. doi: 10.1007/s00417-017-3647-4
 45. Weber M., Velasque L., Coscas F., et al. Effectiveness and safety of intravitreal aflibercept in patients with wet age-related macular degeneration treated in routine clinical practices across France: 12-month outcomes of the RAINBOW study. BMJ Open Ophthalmology. 2019; 4: e000109. doi: 10.1136/bmjophth-2017-000109
 46. Framme C., Eter N., Hamache T., et al. Aflibercept for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in Germany. Twelve-Month Outcomes of PERSEUS. Ophthalmology Retina 2018; 2: 539–549. doi:10.1016/j.oret.2017.09.017
 47. Epstein D., Amrén U. Near vision outcome in patients with age-related macular degeneration treated with aflibercept. Retina. 2016; 36 (9): 1773–7. doi: 10.1097/IAE.0000000000000978
 48. Eleftheriadou M., Vazquez-Alfageme C., Citu C.M., et al. Long-term outcomes of Aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration in a clinical setting. Am. J. of Ophthalmol. 2017; 174: 160–8. doi: 10.1016/j.ajo.2016.09.038
 49. Almuhtaseb H., Kanavati S., Ruffai S.R., Lotery A.J. One-year real-world outcomes in patients receiving fixed-dosing aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. Eye (Lond). 2017; 31 (6): 878–83. doi: 10.1038/eye.2017.6
 50. Sachs H., Keramas G., Framme C. Importance of regular treatment in nAMD: 12-month post-hoc analysis of the PERSEUS study with intravitreal aflibercept injections. COPHyEU. 2018.
 51. Framme C., Eter N., Thomas H., et al. Aflibercept for patients with neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice in Germany: Twelve-month outcomes of PERSEUS. Ophthalmology. Retina 2018; 2: 539–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.optha.2018.05.007>
 52. Fauser S., Muether P.S. Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. Br. J. Ophthalmol. 2016; 100 (11 Nov.): 1494–8. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-308264
 53. Fauser S., Schwabecker V., Muether P. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. American Journal of Ophthalmology. 2014; 158 (3): 532–6. doi:10.1016/j.ajo.2014.05.025

Поступила: 19.04.2019
Принята к печати: 06.05.2019

Для контактов: Ринат Рустамович Файзрахманов
E-mail: rinatrf@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-106-111>

К вопросу о рациональном выборе между оригинальными и дженерическими препаратами: аргументы в пользу первых

Н.С. Ходжаев — д-р мед. наук, профессор, заместитель генерального директора по организационной работе и инновационному развитию

А.В. Старостина — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, отделение хирургического лечения глаукомы

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва, Бескудниковский б-р, д. 59а

Тема безопасности и эффективности лекарственных препаратов является предметом повышенного внимания во всем мире. Растущее использование дженериков и отсутствие строгих требований к исследованиям их биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности вызывают беспокойство у офтальмологов. В обзоре литературы представлены гипотензивные свойства и физические характеристики основных оригинальных и дженерических гипотензивных капель.

Ключевые слова: глаукома, дженерики, гипотензивные капли, латанопрол, бримонидин, тимолол

Для цитирования: Ходжаев Н.С., Старостина А.В. К вопросу о рациональном выборе между оригинальными и дженерическими препаратами: аргументы в пользу первых. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 106-111. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-106-111

Конфликт интересов: отсутствует.

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

On the reasonable choice between original and generic drugs:
arguments in favour of the former

N.S. Khodzhaev — Dr. Med. Sci., Professor, deputy director for organizational work and innovations

A.V. Starostina — Cand. Med. Sci., ophthalmologist, department of surgical treatment of glaucoma

S. Fyodorov Eye Microsurgery Centre, 59a, Beskudnikovsky boul., Moscow, 127486, Russia
anna.mntk@mail.ru

Issues of safety and efficacy of drugs attracts much attention worldwide. The growing use of generics and the lack of stringent requirements to research focused on their biological and therapeutic equivalence are causing concern of ophthalmologists. The literary review presents hypotensive properties and physical characteristics of the major original and generic hypotensive eye drops.

Keywords: generic drugs, glaucoma, hypotensive drops, latanoprost, brimonidine, timolol

For citation: Khodzhaev N.S., Starostina A.V. To the question about rational choice between original and generic drugs: arguments to use the first. Russian Ophthalmological Journal. 2019; 12 (2): 106-11 (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-106-111

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

В последние годы отмечается растущий интерес к аналогам патентованных лекарственных средств (ЛС) — дженерикам, ассортимент и спектр клинического применения которых стремительно расширяется. Тема безопасности и эффективности лекарственных препаратов является предметом повышенного внимания не только специалистов, но и государственных и общественных организаций.

В 2018 г. Совет по правам человека при Президенте Российской Федерации на основании материалов, представленных Минздравом, Росздравнадзором, МВД, Минпромторгом и другими ведомствами, составил рекомендации для правительства и министерств по улучшению лекарственного обеспечения в России. Документ был опубликован на сайте Совета 9 июня 2018 г. [1]. В нем, в частности, обращено внимание на проблему выписки дженериков вместо оригинальных ЛС и их эквивалентности референтным препаратам. Несмотря на существующие процедуры подтверждения качества воспроизведенных лекарств, Совет по правам человека рекомендовал дополнить актуальные методы испытания дженериков мерами по предотвращению коррупционных рисков. Совет также счел необходимым проработать вопрос нормативно-правового регулирования оспаривания замены оригинальных лекарств дженериками.

О государственном уровне ужесточения требований к качеству дженериков свидетельствует данное в 2018 г. поручение Владимира Путина удалить из госреестра сомнительные, не имеющие доказанной клинической эффективности и безопасности дженерики [2].

Зачастую причину возникновения проблемы путают со следствием — в этом случае проблема остается нерешенной и неизбежно переходит в плоскость перманентной дискуссии. Для того чтобы оставаться в векторе поиска правильного решения проблемы, следует обращаться только к объективным и доказанным фактам, в которых попробуем разобраться в рамках данной статьи.

Европейским агентством по ЛС (ЕМА) принята норма, согласно которой внедрение дженериков не требует доклинических или клинических исследований, если качественный и количественный состав действующего вещества идентичен оригинальной

марке. Требования ЕМА к дженерикам состоят из идентичности фармацевтической формы и схожей биоэквивалентности с оригинальным препаратом [3–5].

В отличие от оригинального препарата, в процессе создания дженерика отсутствуют этапы сложных клинических исследований — перед регистрацией проводится только исследование биоэквивалентности. Следует отметить, что в процессе создания дженерика также отсутствуют сравнительные исследования с оригиналом и изучение профиля безопасности. Эти факторы объясняют низкую стоимость дженерических ЛС [4, 6, 7].

Отсутствие строгих требований к исследованиям биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности вызывает беспокойство у офтальмологов в связи с растущим использованием дженериков.

Лечебная форма офтальмологических препаратов (глазные капли), представляющая собой стабилизированный раствор активного вещества, обуславливает повышенные требования соблюдения производственных технологических этапов, так как при их нарушении значительно снижается стабильность и возможность длительного использования ЛС [8].

Однако производители дженериков не предоставляют информации о технологии производства препарата и ограничиваются информацией об идентичности химической формулы действующего компонента.

Особое место среди офтальмологических препаратов занимают антиглаукомные капли. При хроническом характере течения глаукомы и необходимости длительной, многолетней терапии гипотензивными препаратами безопасность антиглаукомных капель и минимальное количество побочных реакций являются принципиальными требованиями.

Во всем мире препаратами первого выбора при глаукоме считаются аналоги простагландина. В 2011 г. истек срок действия патента на наиболее распространенный препарат против глаукомы — Ксалатан® (Pfizer, Denmark). За последние годы было выпущено большое количество дженериков латанопроста, что привлекло внимание офтальмологов во многих странах к проблеме соответствия эффективности более дешевых дженериков

оригинальному ксалатану. По правилам, принятым в России, допускаются достаточно большие отклонения в содержании действующего вещества — до 5 % и различия по фармакокинетике — до 20 % [9]. Поэтому с практической точки зрения дженерики латанопроста требуют пристального внимания и всестороннего исследования для оценки их сопоставимости с оригинальным препаратом и между собой.

В иностранной литературе представлен ряд сравнительных исследований терапевтической эквивалентности ксалатана и его дженериков. А. Nagarajaswamy и соавт. сравнили клиническую эффективность и безопасность ксалатана и дженерика-заменителя латанопроста (Latoprost, Sun Pharmaceutical, Индия) в одноцентровом рандомизированном 24-недельном перекрестном исследовании под маской наблюдателя [10]. К 12-й неделе в группе, первоначально получавшей ксалатан, наблюдалось значительно большее снижение ВГД по сравнению с группой, первоначально получавшей латопрост ($14,29 \pm 1,61$ против $16,98 \pm 2,49$ мм рт. ст. соответственно; $p < 0,001$). После перекрестного исследования в группе, получавшей ксалатан, отмечено дальнейшее снижение ВГД, в то время как в группе, получавшей латопрост, наблюдалось увеличение ВГД. Существенных различий в частоте побочных реакций и гиперемии конъюнктивы между двумя группами не выявлено. Хотя дженерик латанопроста в этом исследовании производится в Индии, важно отметить, что аналогичные препараты, также производимые в Индии, стали доступны для пациентов во всем мире в качестве заменителей оригинального ксалатана.

Подобные исследования были проведены в Литве и Румынии, сравнивали терапевтический эффект ксалатана с дженериками латанопростом (Latalux, Sanitas, АВ, Литва) и глаупростом (Rompharm Co, Румыния) [11]. Авторы показали сопоставимое с оригинальным препаратом снижение уровня ВГД при использовании дженериков. Методом газовой хроматографии исследовали также фармацевтическую эквивалентность препаратов. Хроматограммы были полностью идентичны.

Израильские исследователи провели рандомизированное проспективное перекрестное исследование для сравнения эффективности ксалатана и его дженерика глаутана (Glautan, Unipharm, Тель-Авив, Израиль) [12]. Ксалатан имел тенденцию к большей эффективности, чем глаутан, через неделю и через месяц после начала лечения, но разница не была статистически значимой. Безопасность лекарств была аналогичной, но после лечения глаутаном было зарегистрировано больше побочных эффектов (21 против 12 для ксалатана).

В России также проведены сравнительные исследования эффективности оригинального ксалатана с дженериками. Сравнительная оценка применения препарата Пролатан («Сентисс Рус», Индия) и

Ксалатан, проведенная на 60 пациентах в течение 12 нед, показала, что пролатан по гипотензивной эффективности сопоставим с оригинальным препаратом латанопроста и снижает уровень офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в среднем на 30 % от исходного значения [13–15].

Еще одна отечественная работа была посвящена сравнению гипотензивной эффективности и фармацевтической эквивалентности дженерика латанопроста Глаупрост и его аналогов: Глаумакс («Фармсинтез», Россия), Ксалатамакс, Латаномол (Polpharma, Польша), Пролатан (Sentiss, Индия) — при их использовании в комбинированной терапии с тимололом 0,5 % [16]. Выборочное аналитическое проспективное исследование проводили на нескольких клинических базах. Анализ фармацевтической эквивалентности лекарственных препаратов проводили в сертифицированной лаборатории с помощью метода хроматографии. Показано, что компонентный состав препаратов соответствовал заявленному в инструкции, а содержание смесей исследованных флаконов разных серий было аналогично оригинальному. Анализ результатов исследования выявил сопоставимую гипотензивную эффективность разных препаратов — дженериков латанопроста 0,005 % при их комбинированном применении с тимололом 0,5 % у пациентов с ПОУГ в течение 2-месячного периода инстилляций.

Важно отметить, что почти в каждом из этих исследований сравнивались клинические эффекты оригинального препарата с одним дженериком латанопроста. В клинической практике во время курса лечения пациенты могут лечиться различными дженериками, производимыми разными производителями.

Хотя офтальмологические препараты-дженерики имеют те же активные ингредиенты, что и фирменные препараты, глазные капли могут отличаться неактивными ингредиентами, которые включают загустители, консерванты и другие вещества, влияющие на физические свойства растворов лекарственных веществ, такие как pH, вязкость, осмолярность и буферная емкость, что в свою очередь определяет фармакокинетику, биодоступность и переносимость капель [16, 17]. В частности, показано, что вязкость и pH препарата значительно влияют на его проникновение в ткани глаза [18]. Кроме того, не существует четких правил относительно размера капли и конструкции контейнера. В этом отношении ясно, что более высокий объем может отличаться по эффективности по сравнению с более низким объемом применяемого лекарства. Твердость бутылки и, следовательно, необходимая сила для высвобождения глазных капель также различаются у разных фирм-производителей. Поскольку пациенты с глаукомой, как правило, являются пожилыми людьми, многие из них страдают ревматическими

заболеваниями, поэтому удобство флакона играет большую роль. Кроме того, изменение цвета и формы может запутать пациентов и тем самым повлиять на их приверженность лечению [19–21].

Исследователи из Дании М. Kolko и J. Koch [22] сравнили физические параметры оригинального препарата Ксалатан и пяти дженериков латанопроста. Полученные результаты показали значительное различие в размерах капель и количестве капель в пузырьках. Контрольное значение рН в оригинальном препарате Ксалатан было значительно ниже ($5,99 \pm 0,01$), чем у дженериков (6,70–6,82). Наконец, вязкость препаратов значительно различалась между брендами, а в одном из дженериков была больше практически в 2 раза. Заметные различия были обнаружены в форме и твердости пузырьков дженериков латанопроста. Средняя сила давления на пузырек для высвобождения трех последующих капель значительно варьировала между ксалатаном и дженерическими препаратами латанопроста. Пузырек ксалатана требовал наименьшего давления в середине бутылки, чтобы выпустить каплю.

Еще одно подобное исследование проведено в Германии под руководством М. Leitritz [23]. Авторами с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии была определена концентрация активного вещества, а также консерванта бензалкония хлорида (БАХ) в 23 дженериках латанопроста. Кроме того, измеряли средний объем капель и рН препарата. Выявлено, что все дженерики содержали менее 50 мкг/мл латанопроста, в среднем концентрация была меньше на $7,39 \pm 2,80$ %. Концентрация БАХ была в основном увеличена на 2,5–11,5 %. Подобные результаты получены также в работе группы индийских авторов D. Angmo, M. Wadhvani и др. [24]. Выявлены значительные различия в концентрациях активного вещества и физических свойствах дженериков латанопроста. Хотя ни у одной из марок не было концентраций ниже рекомендуемого уровня, у двух брендов концентрации превышали пределы на 3 и 8 % соответственно.

Еще одна группа авторов из Индии [25] изучала стабильность латанопроста в оригинальном препарате и в дженериках: оценивалось содержание латанопроста, а также концентрация продуктов деградации при различных контролируемых изменениях окружающей среды и в последних нескольких каплях латанопроста, оставшихся во флаконах, при использовании препаратов пациентами. Установлено, что экстремальные условия рН, окисление, свет и тепло являются значительными факторами высокой степени деградации латанопроста. Анализ 7 отобранных дженериков показал, что содержание латанопроста колебалось в пределах 90–330 % (144 % в среднем) от заявленного на этикетке, а концентрация латанопроста в ксалатане составляла 97 %. Исследования деградации выявили образование 3 новых и 3 уже известных примесей. Джене-

рики, имеющие герметичную газонепроницаемую упаковку, показали лучшую стабильность.

М. Kahook и соавт. [26], используя жидкостную хроматографию и масс-спектрометрию, исследовали исходную концентрацию активных ингредиентов и консервантов в фирменном латанопросте и дорзоламид-тимололе в сравнении с их дженериками, а также изменения этих параметров после воздействия температуры 25 и 50 °С в течение 30 дней.

Фирменные составы содержали активные ингредиенты и бензалкония хлорид в концентрациях, которые соответствовали инструкции. Исследователи обнаружили, что дженерики латанопроста содержали более чем на 10 % больше активных ингредиентов по сравнению с оригинальным препаратом, и эта концентрация значительно снижалась при температуре 25 и 50 °С в течение 30 дней. Изменения в концентрации оригинального латанопроста при аналогичных условиях не были обнаружены. Как дженерик, так и оригинальный препарат Дорзоламид-Тимолол оказались относительно устойчивыми к деградации. Концентрации БАХ оставались стабильными при 25 °С, но снижались в некоторых флаконах при 50 °С. Микроскопическое исследование препаратов выявило большее количество твердых частиц в дженериках, чем в фирменных препаратах.

Канадские исследователи [27] сравнили физические свойства, дизайн и объем флаконов оригинальных препаратов Тимолола и дженериков, производимых в США и Канаде. Значительные отличия выявлены в показателях вязкости препаратов: вязкость оригинального канадского тимолола оказалась в 20 раз выше, чем дженериков, а вязкость американского отличалась от дженериков в 100 раз; поверхностное натяжение оригинальных препаратов тоже было на 20–30 % выше, чем у дженериков ($p < 0,001$). Средний объем капли оригинальных препаратов в 1,5–2 раза превышал объем капли препаратов-дженериков.

М. Wadhvani и соавт. [28] сравнили фирменный препарат Траватан с тремя представленными в Индии дженериками и выявили значительные различия в их физических свойствах. Обнаружено, что в одном из препаратов-дженериков концентрация активного вещества превышала пределы, составляя 110 %, в другом была снижена до 90 %. В двух дженериках осмолярность вещества была ниже и выше нормы более чем на 10 %. Общий объем ЛС во флаконах варьировал от $2,58 \pm 0,15$ до $3,38 \pm 0,06$ мл.

Компании, выпускающие оригинальные препараты, находятся в постоянном поиске методов усовершенствования лекарственных форм с целью уменьшения числа побочных реакций. Так, компания «Аллерган», сохранив гипотензивную эффективность ранее ею созданных глазных капель, содержащих бримонидин 0,2 %, разработала новую лекарственную формулу глазных капель (Альфаган® Р), уменьшив концентрацию бримонидина до 0,15 % и заменив консервант

БАХ, известный своим токсическим действием на эпителий роговицы и конъюнктиву, приводящим к развитию синдрома «сухого глаза» и к возможному неукладу дальнейшего хирургического лечения глаукомы, на консервант Пурит (Purite®) [29, 30]. Пурит (Purite®) является стабилизированным оксихлоркомплексом, оказывающим консервирующее действие за счет окисления ненасыщенных липидов и глутатиона в микроорганизмах. Продуктами распада пурита являются ионы натрия, хлора, кислород и вода. R. Noeske и соавт. [31] продемонстрировали, что пурит вызывает меньшее поражение роговицы, чем БАХ. Кроме того, Альфаган® Р, в отличие от глазных капель, содержащих бримонидин 0,2 % и в качестве консерванта БАХ, обладает меньшим числом местных побочных реакций. Частота возникновения аллергического конъюнктивита, гиперемии конъюнктивы, чувства инородного тела, развития синдрома «сухого глаза» и папиллярной реакции была значительно меньше при применении препарата Альфаган® Р по сравнению с глазными каплями, содержащими бримонидин 0,2 % и в качестве консерванта БАХ [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема оценки эффективности и безопасности дженериков является многофакторной с точки зрения их комплексного влияния на организм и его функции, наличия побочных эффектов, реальной экономической составляющей, как для пациента, так и для лечебных учреждений и страховых компаний. Количества проведенных исследований на данный момент недостаточно для того, чтобы сделать однозначные выводы, а полученные в них данные существенно различаются. Вызывает также беспокойство возможное влияние длительного применения препаратов-дженериков. Разброс данных, полученных в разных странах, дает повод задуматься о существовании отсроченных побочных эффектов при применении дженериков пациентами с глаукомой. Все это обуславливает необходимость дальнейших разносторонних исследований для получения более точных данных об эффективности и безопасности дженериков в рамках обозначенной проблемы, решение которой в конечном итоге позволит повысить качество жизни пациентов.

Литература/References

1. Актуальные вопросы лекарственного обеспечения населения. Доступно на: <http://president-sovet.ru/presscenter/news/read/4707/>
2. Перечень поручений для регулирования рынка лекарственных средств. Фармацевтический вестник. 2016; 19 (848). Доступно на: <https://pharmvestnik.ru/articles/boginja-zachistki.html>
3. EMEA. The rules governing medicinal products in the European Union Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 1998; 3C: 231–44. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-note-guidance-investigation-bioavailability-bioequivalence_en.pdf
4. EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union EudraLex. Accessed 2008-06-15. Available at: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
5. European Medicines Agency EMEA. Accessed 2008-06-15. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en>
6. U.S. Food & Drug Administration. Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20th Edition, 2000. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>
7. U.S. Food & Drug Administration. Generic Drugs: Questions and Answers. Food and Drug Administration. January 12, 2010. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforconsumers/questionsanswers/ucm100100.htm>
8. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. 3-е издание, 2004. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Ophthalmopharmacology. 3rd Edition, 2004 (in Russian).
9. Егоров А.Е. Оригинальные препараты и дженерики в лечении глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015; 2 (15): 82–4. Егоров А.Е. Original drugs and generics in the treatment of glaucoma. RMJ. Klinicheskaja Oftal'mologija. 2015; 2 (15): 82–4 (in Russian).
10. Narayanaswamy A., Neog A., Baskaran M., et al. A randomized, crossover, open label pilot study to evaluate the efficacy and safety of Xalatan in comparison with generic Latanoprost (Latanoprost) in subjects with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. Indian J. Ophthalmol. 2007; 55 (2): 127–31.
11. Egan P., Harris A., Siesky B., et al. Comparison of intraocular pressure in glaucoma subjects treated with Xalatan versus generic latanoprost. Acta Ophthalmol. 2014; 92: 415–6. doi: 10.1111/aos.12321
12. Golan S., Rosenfeld E., Shemesh G., Kurtz S. Original and generic latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: are they really the same? Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2015; 42: 220–4. doi: 10.1111/1440-1681.12329
13. Захарова М.А., Куроедов А.В. Отечественный опыт применения препаратов-дженериков при лечении больных с глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2015; 14 (4): 78–87. Zakharova M.A., Kuroedov A.V. Domestic experience of generic drugs application in the treatment of glaucoma patients. National Journal of Glaucoma. 2015; 14 (4): 78–87 (in Russian).
14. Петров С.Ю., Макарова А.С., Волжанин А.В. Эффективность и безопасность дженериковых препаратов гипотензивного действия. Национальный журнал глаукома. 2017; 16 (2): 27–36. Petrov S.Y., Makarova A.S., Volzhanin A.V. Efficacy and safety profile of generic IOP-lowering agents. National Journal of Glaucoma. 2017; 16 (2): 27–36 (in Russian).
15. Огородникова В.Ю., Неведов Н.А., Александрова Л.А., Куроедов А.В. Пилотное исследование клинической эффективности различных дженериков латанопроста 0,005 % при применении у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2014; 3: 139–42. Ogorodnikova V.Yu., Nefedov N.A., Alexandrova L.A., Kuroedov A.V. A pilot study of clinical efficiency of different latanoprost 0.005% generics in patients with primary open-angle glaucoma. RMJ. Klinicheskaja Oftal'mologija. 2014; 3: 139–42 (in Russian).
16. Chambers W.A. Ophthalmic generics — are they really the same? Ophthalmology. 2012; 119: 1095–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.033
17. Zore M., Harris A., Tobe L.A., et al. Generic medications in ophthalmology. Br. J. Ophthalmol. 2013; 97: 253–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302245
18. Ahmed I., Gokhale R.D., Shah M.V., Patton T.F. Physicochemical determinants of drug diffusion across the conjunctiva, sclera, and cornea. J. Pharm. Sci. 1987 (76): 583–6.
19. Connor A.J., Severn P.S. Force requirements in topical medicine use — the squeezability factor. Eye (Lond). 2011; 25 (4): 466–9. doi: 10.1038/eye.2011.5
20. Patel S.C., Spaeth G.L. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. Ophthalmic Surg. 1995; 26 (3): 233–6.
21. Winfield A.J., Jessiman D., Williams A., Esakowitz L. A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops. Br. J. Ophthalmol. 1990; 74 (8): 477–80.

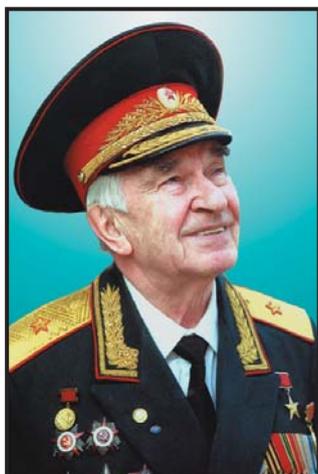
22. *Kolko M., Koch Jensen P.* The physical properties of generic latanoprost ophthalmic solutions are not identical. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95 (4): 370–3. doi: 10.1111/aos.13355
23. *Leitritz M.A., Lipp H.P., Voykov B., Ziemssen F.* Original preparations versus generics-latanoprost: how similar is different? *Ophthalmologe.* 2015; 112 (2): 127–39. doi: 10.1007/s00347-014-3097-x
24. *Angmo D., Wadhvani M., Velpandian T., et al.* Evaluation of physical properties and dose equivalency of generic versus branded latanoprost formulations. *Int. Ophthalmol.* 2017; 37 (2): 423–8. doi: 10.1007/s10792-016-0280-x
25. *Velpandian T., Kotnala A., Halder N., et al.* Stability of latanoprost in generic formulations using controlled degradation and patient usage simulation studies. *Curr. Eye Res.* 2015. May; 40 (6): 561–71. doi: 10.3109/02713683.2014.939763
26. *Kahook M.Y., Fechtner R.D., Katz L.J., et al.* 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; 37 (2): 101–8. doi: 10.3109/02713683.2011.631722
27. *Mammo Z.N., Flanagan J.G., James D.F., Trope G.E.* Generic versus brand-name North American topical glaucoma drops. *Can. J. Ophthalmol.* 2012 Feb; 47 (1): 55–61. doi: 10.1016/j.jcjo.2011.12.004
28. *Wadhvani M., Mishra S.K., Angmo D., et al.* Evaluation of physical properties of generic and branded Travoprost formulations. *J. Curr. Glaucoma Pract.* 2016; 10 (2): 49–55. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1201
29. *Kim C.Y., Hong S., Seong G.J.* Brimonidine 0.2 % versus brimonidine Purite 0.15% in Asian ocular hypertension. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2007; 23 (5): 481–6.
30. *Bhatti A., Singh G.* Efficacy of three different formulations of brimonidine for control of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma: a 6-week randomized trial. *Oman J. Ophthalmol.* 2018 May-Aug; 11 (2): 140–3. doi: 10.4103/ojo.OJO_98_2016
31. *Noecker R.J., Herrygers L.A., Anwaruddin R.* Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea.* 2004; 23: 490–6.

Поступила: 13.03.2019

Принята к печати: 01.04.2019

Для контактов: Анна Владимировна Старостина
E-mail: anna.mntk@mail.ru

ПАМЯТИ ВЕНИАМИНА ВАСИЛЬЕВИЧА ВОЛКОВА



21 февраля 2019 г. на 99-м году жизни скончался **Вениамин Васильевич Волков**, доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, заслуженный деятель науки России, генерал-майор медицинской службы

Вениамин Васильевич Волков — выдающийся ученый и врач, Герой Социалистического Труда, лауреат Государственной премии СССР, кавалер ордена Ленина и золотой медали «Серп и молот», орденов Отечественной войны I и II степени, ордена Красной Звезды, ордена «За заслуги перед Отечеством» IV степени, ордена Красного Знамени (Болгария), ордена «За достижения в жизни» (Кембридж, Великобритания), выпускник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова — более 20 лет (с 1967 по 1989 г.) был начальником кафедры офтальмологии академии и одновременно главным офтальмологом Министерства обороны СССР.

Под его руководством кафедра стала крупным научным, педагогическим и лечебным центром не только Российской армии, но и всей страны. В.В. Волков внес основополагающий вклад в развитие многих разделов офтальмологии, таких как повреждения органа зрения, глаукома, офтальмоонкология, лазерная офтальмохирургия, офтальмологическая оптика и физиология зрения, биомеханика глаза, офтальмоэргономика и других.

Профессор В.В. Волков — автор более 700 научных работ, в том числе 30 монографий и руководств, а также первого советского учебника для военных врачей «Общая и военная офтальмология». Ему принадлежат около 50 авторских свидетельств на

изобретения устройств и методов диагностики и лечения глазных болезней. Он создал научную школу, подготовив 13 докторов и 47 кандидатов наук, его ученики заведуют кафедрами глазных болезней и руководят офтальмологическими центрами России и стран СНГ.

На протяжении многих лет профессор В.В. Волков возглавлял научное офтальмологическое общество Санкт-Петербурга. Он был постоянным активным участником научных конференций и форумов, где с трибуны не раз впервые звучали его новаторские идеи и объявлялись результаты их реализации. Ораторское искусство Вениамина Васильевича, мастерство подачи самого сложного материала сделало его не только блистательным лектором и оппонентом, но и магнитом для молодых врачей, для которых он был требовательным наставником. Невероятная работоспособность, энергия, мобильность и доброжелательность были его отличительными чертами и вызывали глубокое уважение. Без преувеличения, профессор Волков — гордость отечественной и мировой офтальмологии. Его уход — невосполнимая утрата для всех нас.

*Коллектив сотрудников
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней
им. Гельмгольца» Минздрава России*