

Российский офтальмологический журнал

Rossijskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2020 Том 13 № 1

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2020 Vol. 13 No. 1

Главный редактор

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



Заместители главного редактора

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



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



Ответственный секретарь

Ольга Валентиновна ХРАМОВА — заведующая научно-медицинской библиотекой ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

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, Россия

Алиев Абдул-Гамид Давудович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии Дагестанской государственной медицинской академии, консультант ГУ НПО «Дагестанский центр микрохирургии глаза», Махачкала, Россия

Астахов Юрий Сергеевич — профессор, д-р мед. наук, директор городского офтальмологического центра, Санкт-Петербург, Россия

Баранов Валерий Иванович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой глазных болезней Курского государственного медицинского университета, Курск, Россия

Бикбов Мухаррам Мухтарамович — профессор, д-р мед. наук, директор Уфимского НИИ глазных болезней АН Республики Башкортостан, Уфа, Россия

Бойко Эрнест Витальевич — профессор, д-р мед. наук, директор СПб филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова», Санкт-Петербург, Россия

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, Россия

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, Россия

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, Россия

Лазаренко Виктор Иванович — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии ГОУ ВПО Красноярского ГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ГБУЗ «Красноярская клиническая офтальмологическая больница им. П.Г. Макарова», Красноярск, Россия

Лебедев Олег Иванович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии Омской государственной медицинской академии, Омск, Россия

Ральф Михаэль — д-р медицины, научный координатор, Офтальмологический институт им. Барракера, Барселона, Испания

Мошетова Лариса Константиновна — академик РАН, профессор, д-р мед. наук, президент Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО), зав. кафедрой офтальмологии РМАПО, Москва, Россия

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, Россия

Саакян Светлана Владимировна — профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Тарутта Елена Петровна — профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва

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

Карл П. Херборт мл. — профессор, д-р медицины, Центр специализированной офтальмологической помощи, клиника Моншуази и Лозаннский университет, Президент Европейского общества офтальмоиммуноинфектологии, Лозанна, Швейцария

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 «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Шишкин Михаил Михайлович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии государственного учреждения «Национальный медицинский хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

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

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия
ПИН ФС77-29898 от 12 октября 2007 г.

Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

© Российский офтальмологический журнал, 2020

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

Периодичность издания 4 номера в год

Тираж 1000 экз. Свободная цена.

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

Префикс DOI: 10.21516

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

Индекс подписки в каталоге «Роспечать» по России: 71618. Для оформления подписки юридических лиц нужно обращаться непосредственно в «Роспечать» по тел. +7-495-921-25-36, доб. 2761 (в будние дни с 08:30 до 18:00 по московскому времени) или по электронной почте explo@rosp.ru

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

Правила подачи публикаций размещены на странице: <https://roj.igb.ru/jour/about/submissions>

Учредитель: Нероев Владимир Владимирович — академик РАН, профессор, д-р мед. наук, директор ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19

Редакция: ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, тел.: 8 (495) 625-32-56, факс: 8 (495) 623-73-53, e-mail: roj@igb.ru, <https://roj.igb.ru>

Издательство: ООО «Реал Тайм»; 115432, Москва, ул. Трофимова, д. 29, тел.: 8 (901) 546-50-70, www.print-print.ru

Информационная поддержка: www.organum-visus.ru

Типография: ООО «Буки Веди»; 117246, Москва, проезд Научный, д. 19, этаж 2, ком. 6Д, оф. 202

Russian Ophthalmological Journal

Российский офтальмологический журнал

Scientific Practical Journal

Central Reviewed Journal

РОЖ 2020 Том 13 № 1

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2020 Vol. 13 No. 1

Editor-in-Chief

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

Deputy Editors-in-Chief

Ludmila A. Katargina — Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Elena N. Iomdina — Dr. Biol. Sci., Professor, Principal Researcher, Department of Refraction Pathology, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Executive Secretary

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

Editorial Board

Sergei E. Avetisov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Professor, Scientific Chief of State Research Institute of Eye Diseases, Head of Chair of Ophthalmology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

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

Valery I. Baranov — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Chair of 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 — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

James Wolffsohn — Professor, Associate Pro-Vice Chancellor, Optometry School of Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, United Kingdom

Marina R. Guseva — Dr. Med. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Pediatric Faculty of N.I. Pirogov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Helmut Sachs — P.D., Dr. med., Head of the Department, Eye Clinic Friedrichstadt, Dresden, Germany

Andrey V. Zolotarev — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Chair of Ophthalmology, Samara State Medical University, Director of the Department of Ophthalmology, Director of the Research Institute of Eye Diseases Samara State Medical University, Samara, Russia

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 Chair of Ophthalmology, 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), president 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 Department of Ophthalmology of M.F. Vladimirsky 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

Elena P. Tarutta — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department of Pathology of Refraction, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

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

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

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 Department of Pathophysiology and Biochemistry, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Mikhail M. Shishkin — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department of Ophthalmology, N.I. Pirogov National Medical Surgical Centre, Moscow, Russia

Leopold Schmetterer — M.D., Ph.D., Head of Division of Ophthalmic Pharmacology at 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

Carl Erb — M.D., Professor, Medical Director of Eye Clinic Wittenbergplatz, Head of the Private Institute of Applied Ophthalmology, Berlin, Germany

Registration Certificate: SMI PI #FS77-29898, issued on October 12, 2007 by the Russian Federal Surveillance service for Compliance with the Law in Mass Communications and Cultural Heritage protection

Under the auspices of All-Russian Public Organization "Association of Ophthalmologists"

© Russian Ophthalmological Journal, 2020

The journal accepts for publication original scientific articles, analytical reviews in all fields of clinical and experimental ophthalmology, descriptions of clinical cases

Publication Frequency: 4 times a year

Circulation: 1000 copies

The journal is included in the List of the leading reviewed scientific journals and editions published in the Russian Federation, as approved by the Higher Attestation Commission at the Russian Ministry of Education and Science. The authors pursuing doctoral degrees are officially required to publish the essential scientific results of their dissertations in journals appearing in this List

The journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI), supported by the Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru).

Each article has a DOI index. DOI-prefix: 10.21516

The content is accessible under Creative Commons Attribution 4.0 License

Subscriptions to Russian Ophthalmological Journal are available in Russia via Rospechat Agency (www.rosp.ru). Subscription index: 71618. Legal entities should contact Rospechat directly by phone 7-495-921-25-36, ext 2761 (on weekdays from 8.30 am to 6 pm Moscow time) or e-mail explo@rosp.ru

Reprinting of materials published in the journal is allowed only with the written consent of the publisher

Publication submission rules are to be found at <https://roj.igb.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

Founder: Vladimir Neroev, Academician of the Academy of Sciences of Russia, Dr. Med. Sci., Professor, Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Editorial Board: Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia, phone: +7 (495) 625-32-56,

fax: +7 (495) 623-73-53, e-mail: roj@igb.ru, <https://roj.igb.ru>

Publisher: Real Time Ltd, 29, Trofimova St., Moscow, 115432, Russia, phone +7 (901) 546-50-70, www.print-print.ru

Information Support: www.organum-visus.ru

Printing Office: Buki Vedi Ltd, office 202, rm. 6D, fl. 2, 19, Naychnyi proezd, Moscow, 117246, Russia

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.В. Дмитриев, И.А. Миненко, Л.М. Балашова, Т.Ю. Шилова, Т.В. Дмитриева.*
Сравнительный анализ эффективности применения препаратов-слезозаменителей для лечения синдрома «сухого глаза» 7
- М.Е. Иванова, И.В. Зольникова, И.Е. Хаценко, В.В. Стрельников, Ф.А. Коновалов, Е.Р. Лозиер, М.А. Амплеева, А.В. Антонец, И.В. Канивец, К.В. Горгишели, Д.С. Атарщиков, Д.В. Пьянков, С.А. Коростелев, Е.Б. Кузнецова, Д. Бар, Л.М. Балашова, Ж.М. Салмаси.*
Особенности эпидемиологии, клиники и патогенеза ахроматопсии в российской популяции..... 12
- И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, А.М. Багиров.*
Влияние фактоэмульсификации двусторонней катаракты с различными интервалами на макулярную область сетчатки 23
- Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, О.В. Новикова.*
Состояние сосудистой оболочки глаз у детей с передними увеитами по данным оптической когерентной томографии 29
- О.И. Лебедев, А.В. Суров, Е.В. Акентьева, Г.М. Козаченко, О.Е. Шкутович, С.Ю. Тренина, И.А. Свиная.*
Оценка эффективности бесконсервантного препарата гиалуроновой кислоты 0,3 % в профилактике вторичного синдрома «сухого глаза» у пациентов после фактоэмульсификации катаракты 35
- С.В. Недогода, А.С. Саласюк, Е.В. Бобыкин, И.Н. Барыкина, В.О. Смирнова, Е.А. Попова.*
Фармакоэкономическое исследование применения афлиберцепта у пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации 42

- С.В. Саакян, М.Р. Хлгатын, А.Ю. Цыганков, А.М. Бурденный, В.И. Логинов.*
Роль полиморфного маркера C3435T гена ABCB1 в развитии начальной меланомы хориоидеи..... 51
- С.Г. Торобыгин, С.В. Назарова, А.Н. Маслов.*
Значение различных предоперационных факторов в прогнозе функциональных результатов неосложненной хирургии идиопатических эпимакулярных мембран..... 59

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Т.В. Гаврилова, К.С. Любимов, С.Н. Мухаммадеева, М.В. Черешнева.*
Наш опыт использования современных дренажей в хирургии глаукомы 71

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- М.В. Зуева, Л.В. Коголева, Л.А. Катаргина.*
Пластичность сетчатки при ретинопатии недоношенных и перспективы фототерапии 77
- О.А. Киселева, Н.В. Балацкая, А.М. Бессмертный, Л.В. Якубова, В.И. Котелин.*
Возможности диагностики и мониторинга оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 2 85
- М.А. Ковалевская, Л.А. Филина.*
Клинические формы глазных проявлений аллергии: возможности терапии..... 94
- В.В. Нероев, А.В. Мягков, О.В. Гурьянова, А.Т. Ханджян, А.И. Якунина.*
Гибридные контактные линзы для коррекции первичных и индуцированных аметропий 102
- Памяти Александры Васильевны Хватовой 108**

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

- V.V. Dmitriev, I.A. Minenko, L.M. Balashova, T.Yu. Shilova, T.V. Dmitrieva.*
A comparative analysis of the effectiveness of tear substitutes for the treatment of dry eye syndrome..... 7
- M.E. Ivanova, I.V. Zolnikova, I.E. Khatsenko, V.V. Strelnikov, F.A. Konovalov, E.R. Lozier, M.A. Ampleeva, A.V. Antonets, I.V. Kanivets, K.V. Gorgisheli, D.S. Atarshchikov, D.V. Pyankov, S.A. Korostelev, E.B. Kuznetsova, D. Barh, L.M. Balashova, J.M. Salmasi.*
Epidemiologic, clinical and pathogenesis features of achromatopsia in the Russian population 12
- I.E. Ioshin, A.I. Tolchinskaya, A.M. Bagirov.*
The effect of phacoemulsification of bilateral cataracts, performed at different intervals, on the macular area of the retina 23
- L.A. Katargina, E.V. Denisova, O.V. Novikova.*
The state of the choroid in children with anterior uveitis assessed by optical coherence tomography 29
- O.I. Lebedev, A.V. Surov, Ya.V. Akentyeva, G.M. Kozachenko, O.E. Shkutovich, S.Y. Trenina, I.A. Svinareva.*
Evaluation of efficacy of hyaluronic acid preservative-free preparation 0.3 % in the prevention of secondary dry eye syndrome in patients after cataract phacoemulsification... 35
- S.V. Nedogoda, A.S. Salasyuk, E.V. Bobykin, I.N. Barykina, V.O. Smirnova, E.A. Popova.*
Pharmacoeconomic research of using aflibercept in patients with the wet age-related macular degeneration..... 42
- S.V. Saakyan, M.R. Khlgatyan, A.Yu. Tsygankov, A.M. Burdennyi, V.I. Loginov.*
The role of the C3435T polymorphic marker of the ABCB1 gene in the development of early choroidal melanoma..... 51

- S.G. Toropygin, S.V. Nazarova, A.N. Maslov.*
The importance of different preoperative factors in the prognosis of functional results of uncomplicated surgery for idiopathic epimacular membranes 59

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- T.V. Gavrilova, K.S. Lyubimov, S.N. Mukhamadeeva, M.V. Chereshneva.*
Using of modern types of drainage in glaucoma surgery: our experience..... 71

REVIEWS

- M.V. Zueva, L.V. Kogoleva, L.A. Katargina.*
Retinal plasticity in retinopathy of prematurity, and phototherapy prospects 77
- O.A. Kiseleva, N.V. Balatskaya, A.M. Bessmertny, L.V. Yakubova, V.I. Kotelin.*
Facilities of diagnosis and monitoring of optic neuropathy in primary open-angle glaucoma. Part 2..... 85
- M.A. Kovalevskaya, L.A. Filina.*
Clinical forms of allergic eye manifestations: prospects of therapy 94
- V.V. Neroev, A.V. Myagkov, O.V. Guryanova, A.T. Khandzhan, A.I. Yakunina.*
Hybrid contact lenses for the correction of primary and induced ametropias..... 102
- In memoriam of Alexandra Vasilevna Khvatova..... 108**

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-7-11>



Сравнительный анализ эффективности применения препаратов-слезозаменителей для лечения синдрома «сухого глаза»

В.В. Дмитриев¹, И.А. Миненко², Л.М. Балашова³, Т.Ю. Шилова⁴, Т.В. Дмитриева⁵

¹ Детская городская поликлиника № 23, филиал № 2, ул. Тимуровская, д. 3, Москва, 115516, Россия

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2, Москва, 119991, Россия

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

⁴ Клиника профессиональной офтальмологии доктора Шиловой, Ленинский пр., д. 123, Москва, 117513, Россия

⁵ Университет Синергии, Ленинградский проспект, д. 80, корпус Е, Москва, 125900, Россия

Цель работы — анализ эффективности применения препаратов-слезозаменителей у пациентов, страдающих синдромом «сухого глаза» (ССГ). **Материал и методы.** Обследовано 100 пациентов с установленным диагнозом ССГ легкой и средней степени тяжести (средний возраст — $42,0 \pm 2,1$ года), разделенных на 3 группы: 1-я группа — 33 человека (54 глаза), 13 мужчин и 20 женщин, средний возраст — $42,7 \pm 2,13$ года с ССГ легкой степени, в лечении которых использовались препараты низкой вязкости; 2-я группа — 33 человека (56 глаз), 13 мужчин и 20 женщин, средний возраст — $41,4 \pm 2,07$ года с ССГ средней степени, в лечении которых использовались препараты средней вязкости; 3-я группа — 34 человека (52 глаза), 14 мужчин и 20 женщин, средний возраст — $41,9 \pm 2,1$ года, с ССГ средней степени, в лечении которых использовался препарат высокой вязкости. Результаты лечения оценивали через месяц по предъявляемым жалобам, данным объективного осмотра и показателям функциональных проб. **Результаты.** Отмечено уменьшение выраженности предъявляемых жалоб (дискомфорта, усталости глаз, утомляемости при работе с текстом, покраснения глаз, слезотечения, жжения и рези в глазах), объективных признаков ССГ и улучшение показателей функциональных проб. Наилучшие результаты лечения отмечены в 3-й группе, где показатель слезопродукции (тест Ширмера) повысился на 68,1 %, в 1-й и 2-й группах повышение этого показателя составило 66,7 и 61,5 % соответственно. Показатели теста LIPCOF снизились в 1-й группе в 3,9 раза, тогда как во 2-й и 3-й группе лишь в 2,3 раза. **Заключение.** «Слезозаменители» необходимо применять при ССГ в качестве первой линии консервативной терапии. Улучшение субъективных ощущений и данных объективного исследования у пациентов всех трех групп является следствием адекватного подбора препаратов-слезозаменителей определенной степени вязкости согласно степени тяжести ССГ.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза»; препараты-слезозаменители; слезотечение

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Дмитриев В.В., Миненко И.А., Балашова Л.М., Шилова Т.Ю., Дмитриева Т.В.

Сравнительный анализ эффективности применения препаратов-слезозаменителей для лечения синдрома «сухого глаза». Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 7-11. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-7-11>

A comparative analysis of the effectiveness of tear substitutes for the treatment of dry eye syndrome

Vladimir V. Dmitriev¹, Inessa A. Minenko², Larisa M. Balashova³, Tatyana Y. Shilova⁴, Tatyana V. Dmitrieva⁵

¹ Children's City Clinic No. 23, Branch 2, 3, Timurovskaya St., Moscow, 115516, Russia

² First Moscow I.M. Sechenov Medical University, 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Russian N.I. Pirogov National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Dr. Shilova Clinic for Professional Ophthalmology, 123, Leninsky Prospect, Moscow, 117513, Russia

⁵ University of Synergy, 80, building E, Leningradsky prospect, Moscow, 125900, Russia

vdmitriev73@list.ru

Objective: to assess the effectiveness of tear substitutes in patients suffering from dry eye syndrome (DES). **Material and methods.** 100 patients with an established diagnosis of mild to moderate DES, averagely aged 42.0 ± 2.1 , were divided into three groups: group 1 involving 33 patients (54 eyes, 13 men and 20 women) aged 42.7 ± 2.13 with mild DES, who were treated by low viscosity eye drops, group 2 involving 33 patients (56 eyes, 13 men and 20 women) aged 41.4 ± 2.07 with moderate DES, who were treated by moderate viscosity eye drops and group 3 involving 34 patients (52 eyes, 14 men and 20 women) aged 41.9 ± 2.1 with moderate DES, who were treated by high viscosity eye drops. Treatment results were evaluated after 1 month on the basis of complaints, objective examination data and indicators of the functional tests **Results.** The complaints (of discomfort, eye strain, fatigue when working with text, eye redness, lacrimation, burning and cramping in the eyes) became less severe, and so did the objective signs of DES. The functional test indicators showed an improvement, too. The best results of the treatment were noted in group 3, where the tear production indicator (Schirmer's test) increased by 68.1%. This indicator increased by 66.7% and 61.5% in groups 1 and 2, respectively. The LIPCOF test results dropped 3.9 times in group 1 and only 2,3 times in groups 2 and 3. **Conclusion.** Tear substitutes must be used in DES as the first line of conservative therapy. The improvement of subjective evaluations of the patients and the data of objective research in all three groups is the result of an adequate selection of tear substitutes drugs of a certain degree of viscosity according to the severity of DES.

Keywords: dry eye syndrome; "tear substitute" drugs; lacrimation

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.

For citation: Dmitriev V.V., Minenko I.A., Balashova L.M., Shilova T.Yu., Dmitrieva T.V. A comparative analysis of the effectiveness of tear substitutes for the treatment of dry eye syndrome. Russian Ophthalmological Journal. 2020; 13 (1): 7-11 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-7-11>

Согласно определению DEWSII 2017 г., синдром «сухого глаза» (ССГ) представляет собой мультифакториальное заболевание глазной поверхности, характеризующееся потерей гомеостаза слезной пленки (СП) и сопровождающееся офтальмологическими симптомами, в развитии которых этиологическую роль играют нестабильность, гиперосмолярность СП, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейросенсорные изменения [1].

Актуальность изучения данной проблемы обусловлена возможным развитием серьезных осложнений со стороны роговицы вследствие распространения ксеротического процесса. В лечении

данной патологии выделяют несколько направлений (консервативная терапия, хирургическое лечение), однако базовым лечебным мероприятием, проводимым больным с ССГ в первую очередь, уже на протяжении многих лет продолжает оставаться слезозаместительная терапия.

Согласно данным В.В. Бржеского [2], эффективность лечения зависит от адекватного выбора препарата «искусственной слезы» в соответствии с индивидуальным клиническим течением роговично-конъюнктивального ксероза. В связи с этим особый интерес представляет анализ эффективности дифференцированного подхода к терапии

пациентов, имеющих легкую и среднюю степень тяжести клинического течения ССГ, наиболее часто встречающихся в клинической практике, при применении препаратов разной степени вязкости: низкой, средней и высокой.

Актуальность данной проблемы не вызывает сомнения, поскольку, помимо пациентов старших возрастных групп, ССГ нередко наблюдается и у молодых людей, деятельность которых связана с длительным пребыванием в офисах и за компьютером.

Кроме того, длительно существующий ССГ может способствовать присоединению вторичной бактериальной инфекции и развитию других тяжелых осложнений. В связи с этим лечение пациентов направлено прежде всего на полное устранение или облегчение симптомов ССГ в зависимости от тяжести его клинического течения [3].

На современном фармакологическом рынке представлено достаточное количество препаратов-слезозаменителей, различающихся степенью вязкости (низкая, средняя, высокая) и химическим составом [4–7].

По мнению большинства авторов, препараты с низкой вязкостью обладают наибольшей эффективностью при легких и тяжелых формах ксероза; препараты со средней и высокой вязкостью демонстрируют лучший результат при ССГ средней степени тяжести [8–12].

В связи с этим дифференцированный подход в выборе препарата определенной степени вязкости в зависимости от клинического течения заболевания может способствовать достижению оптимального результата.

ЦЕЛЬ работы — оценка эффективности применения препаратов «искусственной слезы» у пациентов, страдающих ССГ легкой и средней степени тяжести.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе приняли участие 100 человек (60 женщин и 40 мужчин), средний возраст которых составил $42,0 \pm 2,1$ года.

Критерии включения в проводимое исследование: пациенты старше 18 лет, имеющие установленный ССГ, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие ССГ тяжелой и особо тяжелой степени; отказ от участия в исследовании на любом из этапов его проведения.

Все пациенты в зависимости от клинического течения ССГ и назначаемой терапии с использованием слезозаменителей были распределены на 3 группы, сопоставимые по гендерно-возрастным характеристикам:

— 1-я группа: 33 человека (54 глаза), в том числе 13 мужчин и 20 женщин, средний возраст — $42,70 \pm 2,13$ года, с ССГ легкой степени, в лечении которых использовались препараты низкой вязкости;

— 2-я группа: 33 человека (56 глаз), в том

числе 13 мужчин и 20 женщин, средний возраст — $41,4 \pm 2,07$ года, с ССГ средней степени, в лечении которых использовались препараты средней вязкости;

— 3-я группа: 34 человека (52 глаза), в том числе 14 мужчин и 20 женщин, средний возраст — $41,9 \pm 2,1$ года, с ССГ средней степени тяжести, в лечении которых использовался препарат высокой вязкости.

Всем пациентам проводились пробные четырехкратные инстилляции применяемых препаратов, далее по субъективным признакам пациентов и стабильности образуемой пленки выбирались оптимальные. Результат оценивался через месяц терапии.

Функциональное обследование больных было проведено с помощью пробы Норна, тестов Ширмера и Джонса, а также теста LIPCOF [3–6]. При тесте LIPCOF оценивались субклинические складки нижнего латерального квадранта конъюнктивы глазного яблока, которые расположены параллельно нижнему краю века, во время проведения биомикроскопии с помощью щелевой лампы — на участке конъюнктивы глазного яблока, перпендикулярном темпоральной и назальной частям лимба (в белом свете, без окрашивания флюоресцеином), и классифицировались по оптимизированной оценочной шкале.

Статистическая обработка и интерпретация полученных клинических данных осуществлялись с помощью компьютерных программ статистики. Определяли среднее значение показателей и среднее отклонение. Оценка значимости различий проводилась по критерию Вилкоксона; статистически достоверным считался результат при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ жалоб пациентов до и после лечения представлен на рисунке 1.

Полученные данные свидетельствуют о достоверном уменьшении жалоб пациентов всех групп после лечения.

Изменение объективных признаков ССГ после лечения по данным теста LIPCOF представлено на рисунке 2.

Как показывают данные, приведенные на рисунке 2, наиболее значимые изменения объективных признаков ССГ произошли в 1-й группе, в которой показатели теста LIPCOF уменьшились в 3,9 раза, тогда как во 2-й и 3-й группах они снизились только в 2,3 раза. Таким образом, лечение, проведенное в 1-й группе, представляется наиболее эффективным.

Результаты определения показателей функциональных проб в сравниваемых группах до и после лечения представлены в таблице.

Согласно представленным в таблице данным, наилучшие результаты лечения получены в 3-й группе, где показатель слезопродукции (тест Ширмера) повысился на 68,1 %, при этом в 1-й и 2-й группах этот показатель изменился на 66,7 и 61,5 % соответственно.

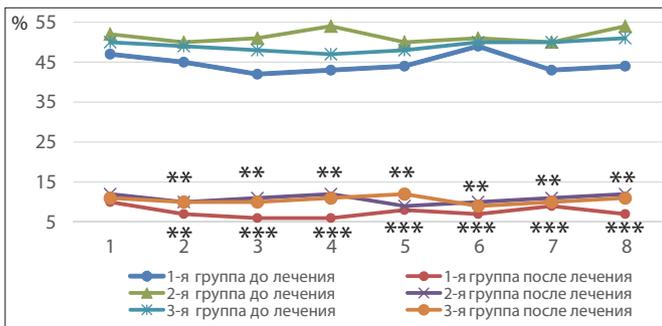


Рис. 1. Сравнительная характеристика жалоб пациентов (в процентном соотношении), страдающих ССГ, до и после лечения. Оцениваемые признаки: 1) дискомфорт и усталость глаз; 2) утомляемость при работе с текстом; 3) покраснение глаз; 4) слезотечение; 5) ощущение сухости в глазах; 6) жжение и рези в глазах; 7) ухудшение зрительной работоспособности к вечеру; 8) зуд век. ** $p < 0,01$ — достоверность различий сравниваемых признаков между группами пациентов до и после лечения; *** $p < 0,001$ — достоверность различий сравниваемых признаков между группами пациентов до и после лечения

Fig. 1. Comparative characteristics of patients' complaints (per cent) suffering from dry eye syndrome (DES) before and after treatment. Parameters under evaluation: 1) discomfort and tired eyes; 2) fatigue when working with text; 3) redness of the eyes; 4) tearing; 5) feeling of dryness in the eyes; 6) burning and pain in the eyes; 7) deterioration of visual performance in the evening; 8) itchy eyelids. ** $p < 0.01$ — significance of differences in compared signs between groups before and after treatment; *** $p < 0.001$ — significance of differences in compared signs between groups before and after treatment

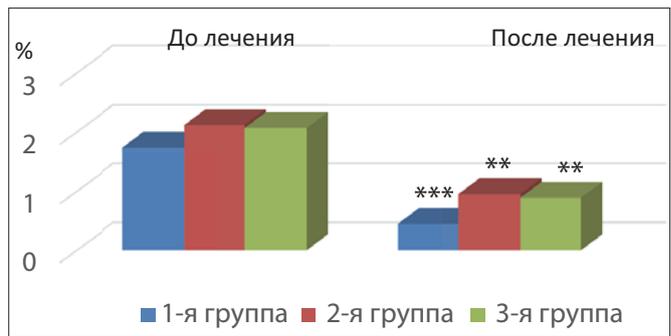


Рис. 2. Сравнительная характеристика объективных признаков ССГ до (слева) и после лечения (справа) по данным теста LIPCOF. ** $p < 0,01$ — достоверность различия сравниваемых объективных признаков до и после лечения; *** $p < 0,001$ — достоверность различия сравниваемых объективных признаков до и после лечения

Fig. 2. Comparative characteristics of objective DES signs (as a percentage) before and after treatment. ** $p < 0.01$ — the significance of the difference compared objective signs before and after treatment; *** $p < 0.001$ — the significance of the difference compared objective signs before and after treatment

Таблица. Результаты функциональных проб, проведенных до и после лечения в обследованных группах

Table. Results of ongoing functional tests performed before and after treatment in examined groups

Проба Ширмера Schirmer test		Проба L.T. Jones Test L.T. Jones		Проба M.S. Norn Norn test	
от 10 до 5 мм 10–5 mm		> 5 мин > 5 min		< 10 с < 10 s	
абс. number	отн., %	абс. number	отн., %	абс. number	отн., %
До лечения Before treatment					
1-я группа 1 st group					
49	90,74	48	88,89	47	87,04
2-я группа 2 nd group					
50	89,29	49	87,5	45	80,36
3-я группа 3 rd group					
46	88,46	47	90,38	46	88,46
После лечения After treatment					
1-я группа 1 st group					
13***	24,07	10***	17,86	14***	26,92
2-я группа 2 nd group					
15***	27,78	11***	19,64	12***	23,07
3-я группа 3 rd group					
11***	20,37	12***	21,43	13***	25

Примечание. *** $p < 0,001$ — достоверность различия показателей до и после лечения.

Note. *** $p < 0.001$ — reliability of differences of indicators before and after treatment.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Консервативная терапия ССГ с использованием препаратов-слезозаменителей различной степени вязкости продемонстрировала положительный результат, проявляющийся в уменьшении количества и степени выраженности предъявляемых жалоб, в улучшении показателей объективных методов исследования и функциональных проб.

Литература/References

1. Камениских Т.Г., Калмыков Р.В. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома «сухого глаза». Консилиум. Офтальмология. 2015; 4 (134): 17–21. [Kamenskikh T.G., Kalmykov R.V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of dry eye syndrome. Consilium. Ophthalmology. 2015; 4 (134): 17–21 (in Russian)].
2. Бржеский В.В. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике клинического офтальмолога. РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2018; 1: 13–9. [Brzheskiy V.V. Algorithm for the selection of tears replacement therapy in patients in the outpatient practice of a clinical ophthalmologist. RMZH "Klinicheskaya oftal'mologiya". 2018; 1: 13–9 (in Russian)].
3. Бржеский В.В. Синдром «сухого глаза» — болезнь цивилизации: современные возможности диагностики и лечения. Медицинский совет. 2013; 3: 114–20. [Brzheskiy V.V. Dry eye syndrome is a disease of civilization: modern diagnostic and treatment facilities. Medical Council. 2013; 3: 114–20 (in Russian)].
4. Jones L. T. The lacrimal secretory system and its treatment. Am. J. Ophthalmol. 1966; 62 (1): 47–60. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(66\)91676-X](https://doi.org/10.1016/0002-9394(66)91676-X)
5. Norm M.S. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. Acta Ophthalmol. 1969; 47 (4): 865–80. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1969.tb03711.x>
6. Schirmer O. Studie zur Physiologie und Pathologie der Tranenabsonderung und Tranenabfuhr. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthalmol. 1903; 56 (2): 197–291.
7. Яни Е.В., Ибрагимова Д.И. Персонализация слезозаместительной терапии в лечении «сухого глаза» различной этиологии. Эффективная фармакотерапия. 2013; 23: 54–6. [Yani E.V., Ibragimova D.I. Tailored tear substitution in dry eye syndrome of varied etiology. Effective pharmacotherapy. 2013; 23: 54–6 (in Russian)].
8. Даутова З.А., Акулевиц И.Г., Мирсаитова Д.Р. и др. Синдром «сухого глаза» у женщин в период менопаузы. Медицинский вестник Башкортостана. 2016; 11 (1): 13–6. [Dautova Z.A., Akulevich I.G., Mirsaitova D.R., et al. Dry eye syndrome in women during menopause. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2016; 11 (1): 13–6 (in Russian)].
9. Бржеский В.В. Синдром «сухого глаза» у детей: современные возможности диагностики и лечения. Российская педиатрическая офтальмология. 2017; 12 (2): 73–81. [Brzheskiy V.V. Dry eye syndrome in children: current diagnostic and treatment options. Russian pediatric ophthalmology. 2017; 12 (2): 73–81 (in Russian)].
10. Inomata T., Shiang T., Iwagami M., et al. Changes in distribution of dry eye disease by the new 2016 diagnostic criteria from the ASIA dry eye society. Sci Rep. 2018 Jan 30; 8 (1): 1918. doi: 10.1038/s41598-018-19775-3
11. Алдашева Н.А., Степанова И.С., Исергенова Б.И. и др. Оценка степени выраженности синдрома «сухого глаза» у жителей различных районов г. Алматы. Казахский офтальмологический журнал. 2016. 1–2: 61–5. [Aldasheva N.A., Stepanova I.S., Isergenova B.I., et al. Assessment of the severity of dry eye syndrome in residents of various districts of Almaty. Kazakhstan ophthalmological journal. 2016. 1–2: 61–5 (in Russian)].
12. Willcox M.D.P., Argüeso P., Georgi A., et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. The Ocular surface. 2017; 15 (3): 366–403. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.03.006>

Вклад авторов в работу: В.В. Дмитриев — написание и подготовка статьи к публикации; И.А. Миненко — разработка концепции исследования; Л.М. Балашова, Т.В. Дмитриева — обработка данных; Т.Ю. Шилова — предоставление базы для сбора материала; сбор материала осуществлялся всеми авторами в равных долях.

Поступила: 25.04.2019

Переработана: 29.07.2019

Принята к печати: 07.01.2020

Originally received: 25.04.2019

Final revision: 29.07.2019

Accepted: 07.01.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Детская городская поликлиника № 23, филиал № 2, ул. Тимуровская, д. 3, Москва, 115516, Россия

Владимир Валерьевич Дмитриев, врач-офтальмолог
Первый Московский медицинский университет
им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2, Москва,
119991, Россия

Инесса Анатольевна Миненко, д-р мед. наук, профессор
кафедры интегративной медицины

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

Лариса Маратовна Балашова, д-р мед. наук, профессор
Клиника профессиональной офтальмологии доктора Шило-
вой, Ленинский пр., д. 123, Москва, 117513, Россия

Татьяна Юрьевна Шилова, д-р мед. наук, генеральный
директор сети клиник

Университет Синергии, Ленинградский проспект, д. 80,
корпус Е, Москва, 125900, Россия

Татьяна Васильевна Дмитриева, студент

Для контактов: Владимир Валерьевич Дмитриев,
vdmitriev73@list.ru

Children's City Clinic number 23 Branch number 2, 3, Timurovskaya
st., 115516, Moscow, Russia

Vladimir V. Dmitriev, ophthalmologist

First Moscow Medical University named after I.M. Sechenov, 8,
building 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

Inessa A. Minenko, Dr. of Med. Sci., Professor, department of
integrative medicine

FSBEI HE "Russian National Research Medical University named
after N.I. Pirogova" Ministry of Health of Russia, 1, Ostrovityanova
st., Moscow, 117997, Russia

Larisa M. Balashova, Dr. of Med. Sci., Professor
Clinic for Professional Ophthalmology Dr. Shilova, 123, Leninsky
Prospect, Moscow, 117513, Russia

Tatyana Y. Shilova, Dr. of Med. Sci., general director of clinics
network

University of Synergy, 80, building E, Leningradsky prospect,
Moscow, 125900, Russia

Tatyana V. Dmitrieva, student

Contact information: Vladimir V. Dmitriev,
vdmitriev73@list.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-12-22>



Особенности эпидемиологии, клиники и патогенеза ахроматопсии в российской популяции

М.Е. Иванова¹, И.В. Зольникова², И.Е. Хаценко³, В.В. Стрельников⁴, Ф.А. Коновалов⁵, Е.Р. Лозиер⁵, М.А. Амплеева⁶, А.В. Антонеч⁷, И.В. Канивец⁷, К.В. Горгишели⁷, Д.С. Атаршиков⁸, Д.В. Пьянков⁷, С.А. Коростелев⁷, Е.Б. Кузнецова⁹, Д. Бар¹⁰, Л.М. Балашова¹¹, Ж.М. Салмаси¹²

¹ НКЦ «Офтальмик», Ленинградский проспект, д. 47/3-3, Москва, 125167, Россия

² ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Садовая-Черногрозская ул., д. 14/19, Москва, 105062, Россия

³ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, к. 1а, Москва, 119049, Россия

⁴ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115478, Россия

⁵ Лаборатория клинической биоинформатики, ул. Маршала Катукова, д. 21, к. 1, Москва, 123181, Россия

⁶ ФГУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья» Минздрава России, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1, Москва, 119121, Россия

⁷ ООО «Геномед», генетическая лаборатория, Подольское шоссе, д. 8, к. 5, Москва, 115093, Россия

⁸ ГБУ «Центральная клиническая больница при Управлении делами Президента РФ», ул. Маршала Тимошенко, д. 15, Москва, 121359, Россия

⁹ Лаборатория медицинской генетики, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия

¹⁰ Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (IIOAB) 560032 Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, 721172, India

¹¹ Некоммерческое партнерство «Международный научно-практический центр пролиферации тканей», ул. Пречистенка, д. 29/14, Москва, 119034, Россия

¹² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117513, Россия

*Ахроматопсия (АСНМ) является редким аутосомно-рецессивным заболеванием, мутационный спектр которого хорошо описан в других популяциях, однако данных о распространенности и особенностях АСНМ в российской популяции недостаточно. Цель работы — клинически и генетически описать российскую когорту АСНМ пациентов для потенциального применения таргетных подходов к лечению, в том числе генной терапии. Материал и методы. Из 18 пациентов с клиническими проявлениями АСНМ отобраны 10 пациентов (6 неродственных и 4 родственных) в возрасте $12,3 \pm 5,8$ года. Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование: визометрия, периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, а также оптическая когерентная томография, электроретинография и цветотест на различение цветовых оттенков для клинической характеристики АСНМ. Молекулярно-генетическое подтверждение клинического диагноза выполнено методом высокопроизводительного параллельного секвенирования ДНК. Проведен *in silico* анализ патогенетических путей развития клинической картины у 10 пациентов с подтвержденной АСНМ. Результаты. У обследованных российских больных выявлены ранее описанные в мире мутации в генах *CNGA3* и *CNGB3*. Наиболее частой мутацией была однонуклеотидная делеция со сдвигом рамки считывания в 10-м экзоне гена *CNGB3*; за ней по частоте следовала миссенс-мутация в 8-м экзоне гена *CNGA3*. У одного пациента были мутации в генах *CNGA3* и *CNGB3*. Анализ сегрегации подтверждает аутосомно-рецессивный характер наследования заболевания. Мутации в гене *CNGB3* по наблюдениям приводили к более серьезным клиническим проявлениям, чем мутации в *CNGA3*. Заключение. Анализ российской когорты АСНМ показывает, что мутации в генах *CNGA3* и *CNGB3* являются основной причиной развития*

заболевания. Получено полное молекулярно-генетическое подтверждение клинического диагноза, необходимое для назначения больным таргетного лечения, в том числе генной терапии.

Ключевые слова: ахроматопсия; АСНМ; ген *CNGA3*; *CNGB3*; российская когорта

Конфликт интересов: М.Е. Иванова является сотрудником компании НКЦ «Офтальмик».

К.В. Горгишели, А.В. Антоненц, И.В. Канивец, Д.В. Пьянков, С.А. Коростелев являются сотрудниками лаборатории ООО «Геномед». Ф.А. Коновалов, Е.Р. Лозьер являются сотрудниками Лаборатории клинической биоинформатики.

Все остальные авторы заявляют, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могут быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Прозрачность финансовой деятельности: Исследование частично проводилось в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ.

Для цитирования: Иванова М.Е., Зольникова И.В., Хаценко И.Е., Стрельников В.В., Коновалов Ф.А., Лозьер Е.Р., Амплеева М.А., Антоненц А.В., Канивец И.В., Горгишели К.В., Атаршичиков Д.С., Пьянков Д.В., Коростелев С.А., Кузнецова Е.Б., Бар Д., Балашова Л.М., Салмаси Ж.М. Особенности эпидемиологии, клиники и патогенеза ахроматопсии в российской популяции. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 12-22. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-12-22>

Epidemiologic, clinical and pathogenesis features of achromatopsia in the Russian population

Marianna E. Ivanova¹, Inna V. Zolnikova², Igor E. Khatsenko³, Vladimir V. Strelnikov⁴, Fedor A. Konovalov⁵, Ekaterina R. Lozier⁵, Maria A. Ampleeva⁶, Anna V. Antonets⁷, Ilya V. Kanivets⁷, Ketevan V. Gorgisheli⁷, Dmitry S. Atarshchikov⁸, Denis V. Pyankov⁷, Sergei A. Korostelev⁷, Ekaterina B. Kuznetsova⁹, Debmala Bar¹⁰, Larisa M. Balashova¹¹, Zhean M. Salmasi¹²

¹ CRO Oftalmic, 47/3-3, Leningradsky Prospekt, Moscow, 125167, Russia

² Helmholtz Research Centre of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., 105062, Moscow, Russia

³ Morozov children clinical hospital, 1/9, Bldg. 1A, 4th Dobryninsky pereulok, Moscow, 119049, Russia

⁴ Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia

⁵ Laboratory of clinical bioinformatics, 21, Bldg. 1, Marshala Katukova St., Moscow, 123181, Russia

⁶ Center of Strategic Planning and Medical Risk Management, 10, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia

⁷ Genomed laboratory, 8, Bldg. 5, Podolskoye shosse, Moscow, 115093, Russia

⁸ Central Clinical Hospital at President Affairs' Administration, 15, Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

⁹ Laboratory of medical genetics, First Moscow State Sechenov Medical University, 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

¹⁰ Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (IIOAB) 560032 Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, 721172; India

¹¹ International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

¹² Russian National Pirogov Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia info@oftalmic.ru

*Achromatopsia (ACHM) is a rare autosomal recessive disease. Its mutation spectrum is well described in other populations, but the data on ACHM prevalence and features in Russia are insufficient. **Purpose.** To describe clinically and genetically the Russian cohort of ACHM for the potential use of targeted treatment approaches, including gene therapy. **Material and methods.** Out of 18 patients with clinical manifestations of ACHM, 10 patients were chosen (6 with no kinship relatedness and 4 with kinship relatedness) aged 12.3 ± 5.8 years. These patients underwent standard ophthalmologic examination:*

visometry, perimetry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, as well as optical coherence tomography, electroretinography, and color test on distinguishing color shades, in order to determine the clinical characteristics of ACHM. Molecular genetic confirmation of the clinical diagnosis was performed by high-performance parallel DNA sequencing. An *in silico* analysis of pathogenetic pathways of the clinical picture in 10 patients with confirmed ACHM was performed. **Results.** In the examined Russian patients, previously determined mutations in the *CNGA3* and *CNGB3* genes were confirmed. The most common mutation was a single nucleotide deletion with a reading frame shift in the 10th exon of the *CNGB3* gene; a missense mutation in the 8th exon of the *CNGA3* gene was second frequent. One patient had mutations in the *CNGA3* and *CNGB3* genes. Segregation analysis confirms the autosomal recessive nature of disease inheritance. Mutations in the *CNGB3* gene have been observed to lead to more serious clinical manifestations than mutations in *CNGA3*. **Conclusions.** The analysis of the Russian ACHM cohort shows that mutations in the *CNGA3* and *CNGB3* genes are the main cause of the development of the disease. A complete molecular genetic confirmation of the clinical diagnosis has been obtained, which is necessary for prescribing targeted treatment to patients, including gene therapy.

Keywords: achromatopsia; ACHM; genes *CNGA3*; *CNGB3*; Russian cohort

Conflict of interests: M.E. Ivanova is an employee of CRO Oftalmic. K.V. Gorgisheli, A.V. Antonets, I.V. Kanivets, D.V. Pyankov, S.A. Korostelev are employees of the Genomed laboratory. F.A. Konovalov, E.R. Lozier are employees of the Laboratory of clinical bioinformatics.

Other authors declare that they have no conflict of interests.

Financial disclosure: The study was partially performed within the framework of state labor of Ministry of science and higher education of Russian Federation.

For citation: Ivanova M.E., Zolnikova I.V., Khatsenko I.E., Strelnikov V.V., Konovalov F.A., Lozier E.R., Ampleeva M.A., Antonets A.V., Kanivets I.V., Gorgisheli K.V., Atarshchikov D.S., Pyankov D.V., Korostelev S.A., Kuznetsova E.B., Barh D., Balashova L.M., Salmasi J.M. Epidemiologic, clinical and pathogenesis features of achromatopsia in the Russian population. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 12-22 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-12-22>

Ахроматопсия (АЧМ), или палочковый монохроматизм, — редкое аутомно-рецессивное генетическое заболевание с общей распространенностью 1:30 000 [1]. Классические клинические признаки АЧМ включают раннее начало (врожденное заболевание), фотофобию (светобоязнь), маятникообразный нистагм, характерные изменения электроретинограммы (ЭРГ), нарушение зрения при дневном свете, больший комфорт пациента в сумеречном освещении, чем на свету, неразличение цветов [2]. Мутации (биаллельные патогенные варианты) в 6 генах (*ATF6*, *CNGA3*, *CNGB3*, *GNAT2*, *PDE6C* и *PDE6H*) были описаны в качестве причины заболевания [1]. Наиболее распространенными являются мутации в гене *CNGB3* (~40–50 % случаев АЧМ), за которыми следует *CNGA3* (~25% случаев). Известно, что мутации в генах *GNAT2* и *PDE6C* являются причиной заболевания в ~2 % случаев, а *PDE6H* — только у ~0,3 % пациентов с АЧМ [3]. Мутации в гене *ATF6*, приводящие к АЧМ, были выявлены в единичных случаях [1, 4, 5].

Наибольшая заболеваемость АЧМ зарегистрирована на острове Пингелап из-за эффекта основателя (более 10 %) [6, 7]. Самая низкая заболеваемость АЧМ — в популяции инуитов в Гренландии (менее 1 %), вероятно, из-за защитного направленного эволюционного отбора [8]. Во всех других популяциях частота АЧМ колеблется в диапазоне от 2 до 4 % и является причиной цветовой слепоты при-

близительно в 10 % случаев. В последние годы были предприняты значительные усилия для молекулярной характеристики, описания спектра мутаций и диагностики АЧМ в различных популяциях, включая голландскую [9], израильскую [10], палестинскую [11], немецкую [12,13], датскую, итальянскую, жителей США [14], шведскую [15], венгерскую [16], французскую, швейцарскую, китайскую [17], польскую [18], европейскую в целом [19] и жителей Туниса [20]. Однако подробных эпидемиологических исследований на территории России и СНГ не было обнаружено.

Как и для многих других генетических заболеваний, специфической терапии АЧМ, доступной клиницистам, пока не существует. Однако недавние публикации [21] демонстрируют многообещающие результаты вирус-векторной терапии с помощью аденоассоциированного вируса, несущего гены *CNGA3* и *CNGB3*. В настоящее время проводится ряд клинических испытаний генной терапии на основе h*CNGA3*, h*CNGB3* (NCT01846052; NCT03001310; NCT03278873, NCT02935517, NCT02599922).

Для успеха любой генной терапии необходим точный генетический и клинический диагноз. Поэтому в этом исследовании мы стремились провести скрининг российской когорты АЧМ, чтобы определить спектр мутаций и корреляции генотип — фенотип в качестве первого шага к отбору российских пациентов с АЧМ для возможной таргетной генной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из 18 пациентов с клиническими проявлениями АСНМ отобраны 10 пациентов: 6 неродственных и 4 родственных, 4 мужчин, 6 женщин, в возрасте $12,3 \pm 5,8$ года; возраст обращения — с момента рождения до 3 лет. Пациенты прошли генетический тест, вошли в когортный анализ АСНМ из группы пациентов с нарушениями функций сетчатки, описанными авторами ранее [22–24]. У 4 (22 %) пациентов клинический диагноз не был подтвержден молекулярно-генетическим методом. Образцы еще 4 (22 %) пациентов не прошли контроль качества и критерии включения, поэтому не вошли в анализируемую когорту. Этнический состав когорты: славяне (40 %, $n = 4$), татары (30 %, $n = 3$), ингуши (20 %, $n = 2$) и украинцы (10 %, $n = 1$). Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов, и исследование было одобрено Независимым международным этическим комитетом (Москва). Методы обследования включали визометрию, периметрию, биомикроскопию, оптическую когерентную томографию (ОКТ), офтальмоскопию, электроретинографию и проверку цветовосприятия (32-оттеночный цветотест).

Генетический анализ — молекулярно-генетическое тестирование проводилось по протоколу [22]. Для выделения геномной ДНК проводили забор 5 мл периферической венозной крови у пробанда каждой семьи и некоторых членов семьи при необходимости. NGS (next generation sequencing) — панель для выявления наследственных заболеваний AmpliSeq™, насчитывающая в своем составе 325 генов, включая

6 генов ахроматопсии (*ATF6*, *CNGA3*, *CNGB3*, *GNAT2*, *PDE6C* и *PDE6H*), и секвенирование экзона с помощью описанного ниже процесса фильтрации полиморфизмов использовались для выявления мутаций. Данные NGS проанализированы с использованием программного обеспечения ANNOVAR, аннотация вариантов выполнена с использованием ClinVar [25], LOVD (<http://www.lovd.nl/3.0/home>) и собственных пользовательских баз данных. Патогенность неизвестных вариантов оценивали с использованием нескольких биоинформатических подходов, таких как PolyPhen [26] и SIFT [27]. Рекомендации Американской ассоциации медицинских генетиков (ACMG) и Ассоциации молекулярной патологии (AMP) использованы для классификации клинической значимости вариантов [28].

Анализ сегрегации/родословной проводился с использованием доступной информации о членах семей согласно опубликованному протоколу [29].

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 5 пациентов обнаружены мутации в гене *CNGA3* (NM_001298.2) и у 5 пациентов — мутации в гене *CNGB3* (NM_019098.4) (табл. 1).

Подробная характеристика клинических проявлений АСНМ в исследуемой когорте, в том числе первые симптомы, острота зрения, цветовосприятие, описание глазного дна, результаты периметрии и возраст манифестации заболевания, приведена в таблице 2.

Таблица 1. Описание российской когорты пациентов с ахроматопсией (АСНМ)
Table 1. Russian АСНМ (achromatopsia) cohort description

№	Пол Sex	Возраст, лет, Age, yea	Национальность Ethnicity	<i>CNGA3</i>	<i>CNGB3</i>	Описано в популяции Other populations description	Литература References
1	М	4	Татарин Tatar	NA	c.1148delC	Польша, США Poland, USA	[18, 30]
					c.1006G>T	Польша, США Poland, USA	[18, 30]
2	М	7	Татарин Tatar	NA	c.1148delC	Польша, США Poland, USA	[18, 30]
					c.1006G>T	Польша, США Poland, USA	[18, 30]
3	Ж F	11	Ингуш Ingush	c.784G>C	NA	Европейская European	[31]
				c.1088T>C	NA	Немецкая German	[32]
4	Ж F	18	Ингуш Ingush	c.784G>C	NA	Европейская European	[31]
				c.1088T>C	NA	Немецкая German	[32]
5	Ж F	5	Украинец Ukraine	c.1641C>A	NA	Европейская European	[33]
				c.1021T>C	NA	Европейская European	[33]
6	М	14	Славянин Slavonian	c.778G>A	NA	Китайская Chinese	[29]
				c.1306C>T	NA	Британская Britain	[34]

7	Ж F	18	Славянин Slavonian	c.847C>T	c.1148delC	Польша, США, Венгрия Poland, USA, Hungary	[16, 18, 30]
8	Ж F	21	Славянин Slavonian	NA	c.1148delC	Польша, США Poland, USA	[18, 30]
					c.819_826delCAGACTCC	Мультиэтническая Multiethnic	[33]
9	М	11	Славянин Slavonian	NA	c.1148delC	Польша, США Poland, USA	[18, 30]
					c.819_826delCAGACTCC	Мультиэтническая Multiethnic	[33]
10	Ж F	11	Татарин Tatar	NA	c.1148delC	Польша, США Poland, USA	[18, 30]

Примечание. NA — исследование не проводилось.

Note. NA — not available.

Таблица 2. Клиническая характеристика российской когорты пациентов с ахроматопсией (АСНМ)

Table 2. Russian ACHM (achromatopsia) clinical cohort description

№	Тип ахроматопсии Achromatopsia type	Цветовосприятие Color vision	МКОЗ OD BCVA OD	МКОЗ OS BCVA OS	Возраст начала Age of onset	Первые симптомы First symptoms	Глазное дно Eye fundus	Периметрия Visual fields
1	сАСНМ	Равная прото- дейтеротритано- пия. В 32-оттеночном тесте Хью не обнаружено конкретной оси смещения цветовосприятия Equal proto- deuterotritano- pia. No specific color shift axis detected in Hue 32-color test	0,15	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия, нистагм Photophobia, nystagmus	Норма Normal	Нет данных No data
2	сАСНМ		0,08	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия Photophobia	Норма Normal	Норма Normal
3	сАСНМ		0,1	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия, нистагм Photophobia, nystagmus	Норма Normal	Норма Normal
4	сАСНМ		0,1	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия, нистагм Photophobia, nystagmus	Норма Normal	Норма Normal
5	сАСНМ		0,06	0,08	С рождения Since birth	Фотофобия, нистагм Photophobia, nystagmus	Норма Normal	Нет данных No data
6	сАСНМ		0,1	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия, нистагм Photophobia, nystagmus	Норма Normal	Норма Normal
7	сАСНМ	Равная прото- дейтеротритано- пия Equal proto- deuterotritano- pia	0,1	0,06	С рождения Since birth	Фотофобия, нистагм Photophobia, nystagmus	Норма Normal	Норма Normal
8	сАСНМ	Результат теста Хью: 64 Hue color test result: 64	0,15	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия, нистагм Photophobia, nystagmus	Норма Normal	Норма Normal
9	сАСНМ	Результат теста Хью: 51, остаточное восприятие красного цвета Hue color test result: 51, residual red color perception	0,1	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия Photophobia	Норма Normal	Норма Normal
10	сАСНМ	Результат теста Хью: 62 Hue color test result: 62	0,1	0,1	С рождения Since birth	Фотофобия Photophobia	Норма Normal	Норма Normal

Примечание. МКОЗ — максимально скорректированная острота зрения; сАСНМ — полная ахроматопсия.

Note. BCVA — best corrected visual acuity; сАСНМ — complete achromatopsia.

Анализ сегрегации. Все родственники и члены семьи у 10 пациентов с подтвержденными мутациями были доступны для анализа сегрегации. У пробандов в большинстве проанализированных родословных выявлены мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии (рис. 1). Обнаружено, что все другие мутации являются компаунд-гетерозиготными и подтверждают аутомно-рецессивное наследование заболевания. Только в семье F15 наблюдалась гомозиготная мутация в гене *CNGB3*.

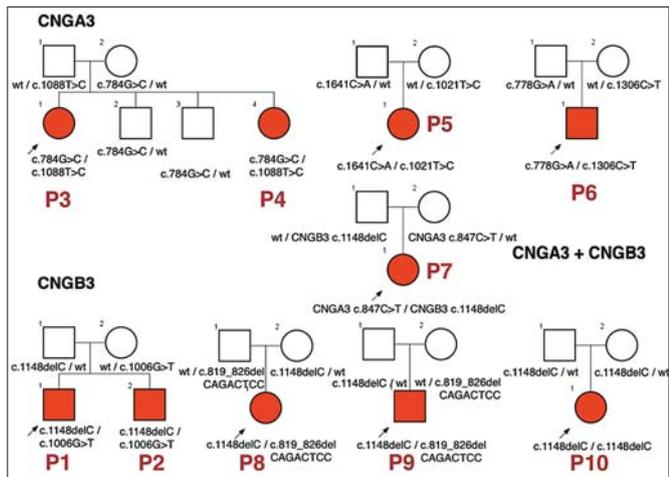


Рис. 1. Для 10 семей проведен анализ сегрегации. Квадратом обозначены мужчины; кругом — женщины. Заливка цветом указывает на проявление клинических признаков АСНМ. Отсутствие заливки цветом указывает на отсутствие клинических проявлений АСНМ. Пробанд обозначен стрелкой. P — пациент, wt — wild type — аллель дикого типа (нормальный аллель)

Fig. 1. For 10 families, a segregation analysis was performed. Squares are for men; circles are for women. Fill-in-color indicates the manifestation of clinical signs of ACHM. Empty color indicates the absence of clinical manifestations of ACHM. The proband is indicated by an arrow. P — patient, wt — wild type allele (normal allele)

Мутации *CNGB3* и *CNGB3*. В гене *CNGB3* обнаружено 7 мутаций, в гене *CNGB3* обнаружено 3 мутации. Все мутации, обнаруженные в гене *CNGB3*, являются миссенс-мутациями, а две из трех мутаций в *CNGB3* являются мутациями со сдвигом рамки считывания (см. табл. 1).

Два брата — № 1 и № 2 — имели мутацию *CNGB3* (с.1148delC) в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутацией *CNGB3* с.1006G>T. На глазном дне (рис. 2) мы наблюдаем отсутствие патологических изменений, на ОКТ-снимках — характерное выраженное разрежение слоя наружных сегментов колбочек (рис. 3) в виде диска. Мутации в гене *CNGB3* (с.1148delC и с.819_826delCAGACTCC) также были в компаунд-гетерозиготном состоянии у пациентов № 8 и № 9. У пациента № 7 наблюдаются две мутации, по одной в гене *CNGB3* (с.847C>T) и *CNGB3* (с.1148delC) (см. табл. 1).

У пациента № 10 была гомозиготная мутация в гене *CNGB3* (с.1148delC, частота носительства мутации *CNGB3* с.1148delC в общей популяции составляет приблизительно 0,2 %). У остальных 4 пациентов выявлены мутации, связанные с АСНМ, обнаруженные в гене *CNGB3*, и у каждого из этих пациентов были две мутации в этом гене. Пациенты № 3 и № 4 имели мутации с.784G>C и с.1088T>C в гене *CNGB3*, пациент № 5 имел с.1641C>A и с.1021T>C, а пациент № 6 имел с.778G>A и с.1306C>T в гене *CNGB3*. Обнаружено, что все эти мутации находятся в гетерозиготном состоянии (см. табл. 1).

Среди мутантных аллелей в гене *CNGB3* наиболее часто встречается с.1148delC (67 %), за которым следует с.819_826delCAGACTCC (22,2 %). В гене *CNGB3* повторяющихся мутаций у неродственных пациентов нашей когорты не выявлено (см. табл. 1).

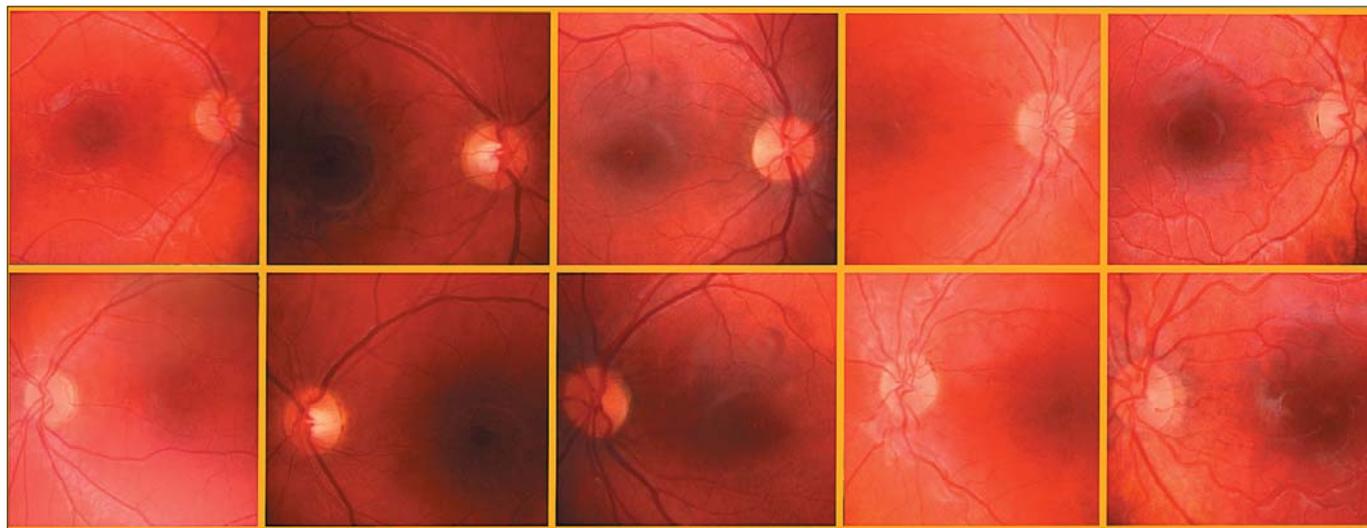


Рис. 2. Сравнительные фотографии глазного дна пациентов с ахроматопсией с подтвержденными мутациями в гене *CNGB3*. Слева направо пациенты № 1, 2, 8, 9, 10. Вверху представлены снимки правого глаза, внизу — левого глаза

Fig. 2. Comparative photographs of the fundus of patients with achromatopsia with confirmed mutations in the *CNGB3* gene. From left to right patients No. 1, 2, 8, 9, 10. Above are images of the right eye, below — the left eye

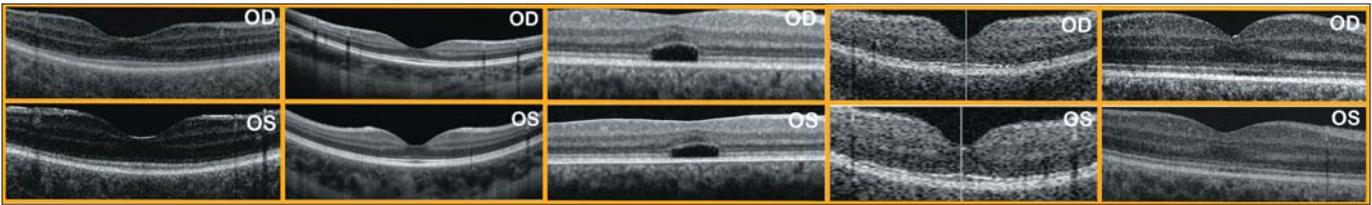


Рис. 3. Сравнительная ОКТ пациентов с ахроматопсией с подтвержденными мутациями в гене *CNGB3*. Слева направо пациенты № 1, 2, 8, 9, 10. Вверху представлены снимки правого глаза, внизу — левого глаза

Fig. 3. Comparative optical coherence tomography of patients with achromatopsia with confirmed mutations in the *CNGB3* gene. From left to right, patients No. 1, 2, 8, 9, 10. At the top are pictures of the right eye, below — the left eye

У пациентов № 3, 4, 5, 6 не обнаружено патологий на глазном дне (рис. 4), на ОКТ наблюдается характерное локальное разрежение наружного сегмента фоторецепторов в макулярной зоне и незначительное искажение макулярного интерфейса (рис. 5). В обследованной выборке пациентов мы не выявили мутаций, не описанных в ранее проведенных мировых исследованиях.

Клиническая картина АСНМ. Все пациенты с подтвержденными мутациями в генах *CNGA3* и *CNGB3* имели ранний возраст выявления заболевания: от рождения до 3 лет. Самыми первыми клиническими симптомами были светобоязнь, нистагм, низкая острота зрения и отсутствие или значительное уменьшение толщины слоя наружных сегментов фоторецепторов на ОКТ, в то время как остальная

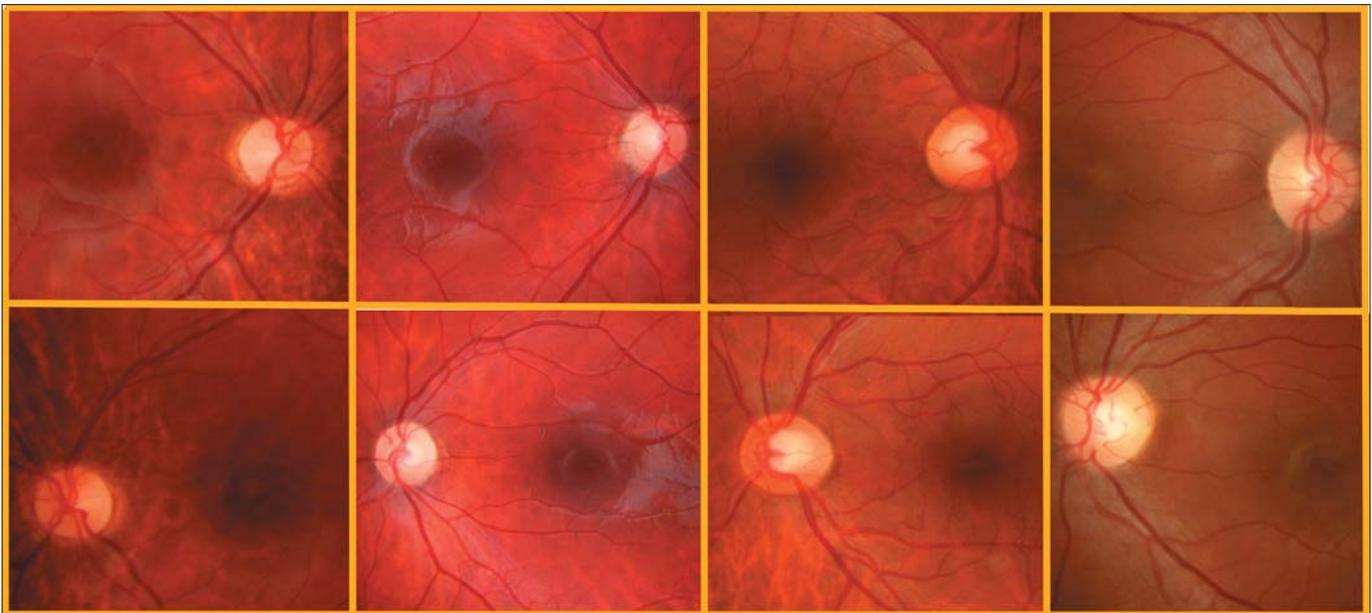


Рис. 4. Сравнительные фотографии глазного дна пациентов с ахроматопсией с подтвержденными мутациями в гене *CNGA3*. Слева направо пациенты № 3, 4, 5, 6. Вверху представлены снимки правого глаза, внизу — левого глаза

Fig. 4. Comparative photographs of the fundus of patients with achromatopsia with confirmed mutations in the *CNGA3* gene. From left to right patients No. 3, 4, 5, 6. Above are images of the right eye, below — the left eye

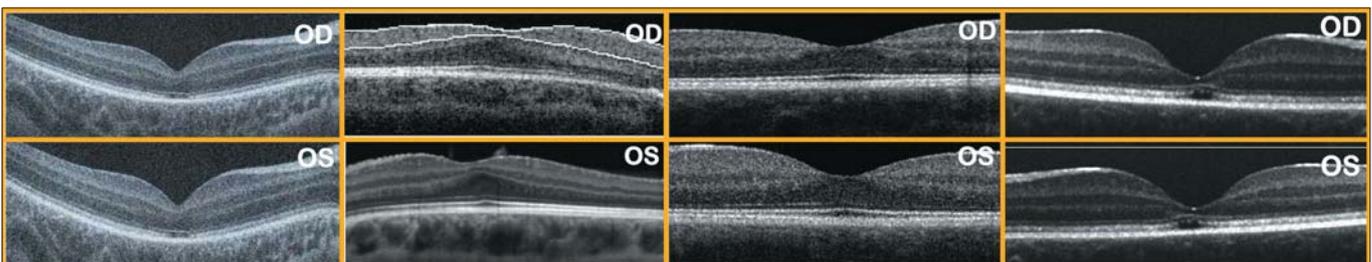


Рис. 5. Сравнительная ОКТ пациентов с ахроматопсией с подтвержденными мутациями в гене *CNGA3*. Слева направо пациенты № 3, 4, 5, 6. Вверху представлены снимки правого глаза, внизу — левого глаза

Fig. 5. Comparative optical coherence tomography of patients with achromatopsia with confirmed mutations in the *CNGA3* gene. From left to the right, patients No. 3, 4, 5, 6. Above are images of the right eye, below — of the left eye

сетчатка оставалась нормальной. У пациентки № 7 с обнаруженными мутациями в гене *CNGA3* и в гене *CNGB3* наблюдалось выраженное разрежение слоя наружных сегментов колбочек на ОКТ (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Шесть генов (*CNGA3*, *CNGB3*, *GNAT2*, *ATF6*, *PDE6C* и *PDE6H*) в ~80 % случаев были описаны как причина специфической клинической картины АСНМ. Патологические изменения в генах *CNGA3* и *CNGB3*, кодирующих соответственно α -субъединицы и регуляторные β -субъединицы катионного канала, управляемого циклическими нуклеотидами (CNG-канала) колбочковых фоторецепторов [33], приводят к запуску патофизиологических путей и наблюдаются в ~80 % случаев генетически детерминированной АСНМ [3, 9, 10]. Мутации в других генах, не CNG-каналах, приводящие к клиническому проявлению АСНМ, составляют около 6 % случаев АСНМ. В 5–25 % случаев клинически наблюдаемой АСНМ причинные гены еще только предстоит обнаружить [3, 9, 10, 21]. АСНМ является аутосомно-рецессивным заболеванием [1], и проведенный анализ сегрегации мутаций генов *CNGA3* и *CNGB3* однозначно это подтверждает (см. рис. 1).

Аналогично наблюдениям зарубежных исследователей, в российской когорте мы выявили, что мутации *CNGA3* и *CNGB3* обуславливают 30 % случаев АСНМ [35]. Всего в нашей когорте найдено 10 известных мутаций, из которых 7 (с.847C>T, с.784G>C, с.1088T>C, с.1641C>A, с.1021T>C, с.778G>A, и с.1306C>T) находятся в гене *CNGA3*, а 3 (с.1148delC, с.819_826delCAGACTCC и с.1006G>T) находятся в гене *CNGB3* (см. табл. 1). По данным литературы, среди мутаций *CNGB3* мутация вероятного основателя с делецией в 1 п. н. (с.1148delC) является наиболее частым мутантным аллелем *CNGB3* (~75 % всех мутантных аллелей *CNGB3*) [14] и ранее обнаруживалась у польских и американских пациентов с АСНМ [18, 30] (см. табл. 1). В нашей когорте мы

также наблюдали, что доля этого аллеля среди всех выявленных мутантных аллелей *CNGB3* составляет 64 %, причем это наиболее частая мутация, которая наблюдается в нашей когорте, за которой следует вторая делеционная мутация 8 п. н. в гене *CNGB3* (с.819_826delCAGACTCC), которая также ранее была обнаружена в различных других популяциях [13] (см. табл. 1). Таким образом, пациенты № 1, 2, 8, 9 и 10, которые имеют мутации в *CNGB3*, являются потенциальными кандидатами на таргетную генную терапию на основе h*CNGB3* (NCT01846052, NCT03001310, NCT03278873).

В базах данных HGMD зарегистрировано более 150 миссенс- и нонсенс-мутаций *CNGA3* (22948725). В нашей группе у пациентов № 3, 4, 5 и 6 выявлено 7 мутаций (с.847C>T, с.784G>C, с.1088T>C, с.1641C>A, с.1021T>C, с.778G>A и с.1306C>T) в гене *CNGA3*. Четыре пациента с мутациями в гене *CNGA3* могут являться потенциальными кандидатами на таргетную генную терапию на основе h*CNGA3* (NCT02935517).

У пациентки № 7 (5,7 %) выявлено носительство двух известных патогенных мутаций в каждом из генов *CNGA3* (с.847C>T) и *CNGB3* (с.1148delC) (см. табл. 1), каждый в гетерозиготном состоянии, ассоциированных с АСНМ. В литературе нет свидетельств дигенной АСНМ. Данные мутации следует расценивать как варианты с неопределенной клинической значимостью до появления дополнительной информации о связи с фенотипом. С целью продолжения диагностического поиска пациентке рекомендовано полногеномное секвенирование. Необходим также дополнительный компьютерный и *in vivo* анализ патогенеза заболевания и доказательства причинности развернутой клинической картины в этом случае при выборе подходов к лечению. В будущем следует принимать осторожное и взвешенное решение в спорных и многовариантных случаях [36]. Такие прецеденты и обсуждения имели место в случае генной терапии онкологии [37], однако подобных

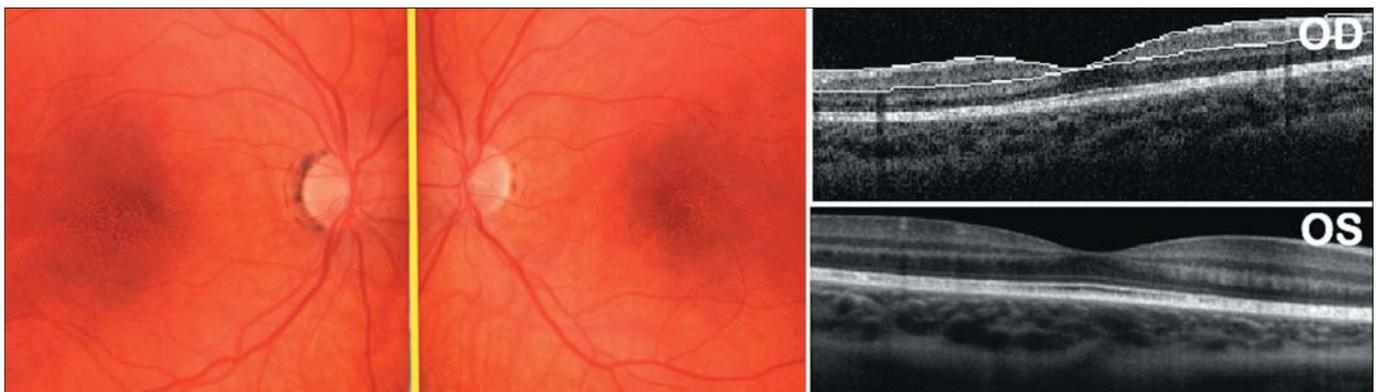


Рис. 6. Сравнительная ОКТ и фотографии глазного дна пациентки № 7 с ахроматопсией с подтвержденными мутациями в генах *CNGA3* и *CNGB3*

Fig. 6. Comparative optical coherence tomography and fundus photos of patient No. 7 with achromatopsia with confirmed mutations in the *CNGA3* and *CNGB3* genes

обсуждений пока не обнаружено в исследованиях и клинической литературе по АСНМ.

У 4 пациентов наблюдались типичные клинические симптомы АСНМ, однако молекулярно-генетическое тестирование мутаций не обнаружило. Это составляет 22,2 % пациентов с АСНМ, что находится в пределах диапазона 5–25 % не подтвержденных по мировой статистике случаев генетических или эпигенетических факторов развития АСНМ [9, 10, 21]. Эти 4 пациента не попадают в критерии включения текущих исследований генной терапии на основе hCNGA3 (NCT02935517) или hCNGB3 (NCT01846052; NCT03001310; NCT03278873), что помещает их в наиболее уязвимую группу без перспектив применения таргетного лечения в ближайшие годы. Это побуждает нас к дальнейшему диагностическому поиску у данных пациентов причины развития АСНМ посредством секвенирования генома и других диагностических методов для их нахождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье приведены данные о выявленных особенностях эпидемиологии, клиники и патогенеза АСНМ в российской популяции для разработки и реализации более эффективных стратегий лечения. Клиническая и молекулярная характеристика когорты пациентов подтверждает, что 22,2 % пациентов могут стать потенциальными кандидатами на hCNGA3 таргетную терапию и 27,7 % пациентов могут стать потенциальными кандидатами для генной терапии hCNGB3. 22,2 % пациентов не соответствовали критериям включения, поэтому не были взяты в анализ. У 5,7 % (1 пациент) выявлено носительство двух известных патогенных мутаций в каждом из генов *CNGA3* (с.847C>T) и *CNGB3* (с.1148delC), что требует дальнейшего подтверждения диагноза. У 22,2 % пациентов наблюдалась клиническая картина АСНМ, но в результате молекулярно-генетического тестирования клинический диагноз не был подтвержден. Это означает, что для понимания основ молекулярного патогенеза с целью подбора лечения потребуются дальнейший диагностический поиск в виде полногеномного секвенирования и других молекулярно-диагностических процедур.

Литература/References

- Hirji N., Aboshiha J., Georgiou M., Bainbridge J., Michaelides M. Achromatopsia: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Ophthalmic Genet.* 2018; 39 (2 Apr.): 149–57. doi: 10.1080/13816810.2017.1418389
- Biel M., Michalakakis S. Function and dysfunction of CNG channels: insights from channelopathies and mouse models. *Mol. Neurobiol.* 2007; 35 (3 Jun.): 266–77.
- Remmer M.H., Rastogi N., Ranka M.P., Ceisler E.J. Achromatopsia: a review. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2015; 26 (5 Jul.): 333–40. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000189
- Ansar M., Santos-Cortez R.L., Saqib M.A., et al. Mutation of ATF6 causes autosomal recessive achromatopsia. *Hum. Genet.* 2015; 134 (9 Sep.): 941–50. doi: 10.1007/s00439-015-1571-4
- Kohl S., Zobor D., Chiang W.C., et al. Mutations in the unfolded protein response regulator ATF6 cause the cone dysfunction disorder achromatopsia. *Nat. Genet.* 2015; 47 (7 Jul.): 757–65. doi: 10.1038/ng.3319
- Morton N.E., Lew R., Hussels I.E., Little G.F. Pingelap and Mokil Atolls: historical genetics. *Am. J. Hum. Genet.* 1972; 24 (3 May): 277–89. PMID 4537352
- Winick J.D., Blundell M.L., Galke B.L., et al. Homozygosity mapping of the Achromatopsia locus in the Pingelapese. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64 (6 Jun.): 1679–85. doi: 10.1086/302423
- Norn M. Prevalence of congenital colour blindness among Inuit in East Greenland. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1997; 75 (2 Apr.): 206–9. PMID 9197574
- Thiadens A.A., Slingerland N.W., Roosing S., et al. Genetic etiology and clinical consequences of complete and incomplete achromatopsia. *Ophthalmology.* 2009; 116 (10 Oct.): e 1984–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.03.053
- Kohl S., Varsanyi B., Antunes G.A., et al. CNGB3 mutations account for 50% of all cases with autosomal recessive achromatopsia. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005; 13 (3 Mar.): 302–8. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201269
- Zelinger L., Cideciyan A.V., Kohl S., et al. Genetics and disease expression in the CNGA3 form of achromatopsia: steps on the path to gene therapy. *Ophthalmology.* 2015; 122 (5 May): 997–1007. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.11.025
- Grau T., Artemyev N.O., Rosenberg T., et al. Decreased catalytic activity and altered activation properties of PDE6C mutants associated with autosomal recessive achromatopsia. *Hum. Mol. Genet.* 2011; 20 (4): 719–30. doi: 10.1093/hmg/ddq517
- Kohl S., Jägle H., Wissinger B., Zobor D. Achromatopsia. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., et al., eds. *GeneReviews*. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019. 2004 Jun 24 [updated 2018 Sep 20]. PMID 20301591
- Wiszniewski W., Lewis R.A., Lupski J.R. Achromatopsia: the CNGB3 p.T383fsX mutation results from a founder effect and is responsible for the visual phenotype in the original report of uniparental disomy 14. *Hum. Genet.* 2007; 121 (3–4 May): 433–9. doi: 10.1007/s00439-006-0314-y
- Eksandh L., Kohl S., Wissinger B. Clinical features of achromatopsia in Swedish patients with defined genotypes. *Ophthalmic Genet.* 2002; 23 (2 Jun.): 109–20. PMID 12187429
- Varsanyi B., Wissinger B., Kohl S., Koeppen K., Farkas A. Clinical and genetic features of Hungarian achromatopsia patients. *Mol. Vis.* 2005; 11 (17 Nov.): 996–1001. PMID 16319819
- Liang X., Dong F., Li H., et al. Novel CNGA3 mutations in Chinese patients with achromatopsia. *Br. J. Ophthalmol.* 2015; 99 (4 Apr.): 571–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305432
- Wawrocka A., Kohl S., Baumann B., et al. Five novel CNGB3 gene mutations in Polish patients with achromatopsia. *Mol. Vis.* 2014; 20 (23 Dec.): 1732–9. PMID 25558176
- Mayer A.K., Van Cauwenbergh C., Rother C., et al. ACHM Study Group. CNGB3 mutation spectrum including copy number variations in 552 achromatopsia patients. *Hum. Mutat.* 2017; 38 (11 Nov.): 1579–91. doi: 10.1002/humu.23311
- Ouechtati F., Merdassi A., Bouyacoub Y., et al. Clinical and genetic investigation of a large Tunisian family with complete achromatopsia: identification of a new nonsense mutation in GNAT2 gene. *J. Hum. Genet.* 2011; 56 (1): 22–8. doi: 10.1038/jhg.2010.128
- Michalakakis S., Schön C., Becirovic E., Biel M. Gene therapy for achromatopsia. *J. Gene Med.* 2017; 19 (3 Mar.). doi: 10.1002/jgm.2944
- Zolnikova I.V., Strelnikov V.V., Skvortsova N.A., et al. Stargardt disease-associated mutation spectrum of a Russian Federation cohort. *Eur. J. Med. Genet.* 2017; 60 (2 Feb.): 140–7. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.12.002
- Шамишинова А.М., Зольникова И.В. Дисфункции и дистрофии колбочковой системы сетчатки. В кн.: *Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва*. Москва: Медицина; 2001: 173–208. [Shamshinova A.M., Zolnikova I.V. Dysfunctions and dystrophies of cone retinal system. In: *Inherited and congenital disorders of retina and optic nerve*. Moscow: Meditsina; 2001: 173–208 (in Russian)].

24. Шамшинова А.М., Зольникова И.В. Молекулярная генетика наследственных дисфункций палочковой и колбочковой систем. Медицинская генетика. 2004; 5: 202–9. [Shamshinova A.M., Zolnikova I.V. Molecular genetics of inherited dysfunctions of cone and rod systems. Medical genetics. 2004; 5: 202–9 (in Russian)].
25. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M., et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. Nucleic Acids Res. 2016; 44 (D1): D862–8. doi: 10.1093/nar/gkv1222
26. Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L., et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. Nat. Methods. 2010; 7 (4 Apr.): 248–9. doi: 10.1038/nmeth0410-248
27. Kumar P., Henikoff S., Ng P.C. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. Nat. Protoc. 2009; 4 (7): 1073–81. doi: 10.1038/nprot.2009.86
28. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet. Med. 2015; 17 (5 May): 405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30
29. Li S., Huang L., Xiao X., et al. Identification of CNGA3 mutations in 46 families: common cause of achromatopsia and cone-rod dystrophies in Chinese patients. JAMA Ophthalmol. 2014; 132 (9 Sep.): 1076–83. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.1032
30. Khan N.W., Wissinger B., Kohl S., Sieving P.A. CNGB3 achromatopsia with progressive loss of residual cone function and impaired rod-mediated function. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007; 48 (8 Aug.): 3864–71. doi: 10.1167/iovs.06-1521
31. Zbor D., Werner A., Stanzial F., et al. RD-CURE Consortium. The Clinical phenotype of CNGA3-related achromatopsia: pretreatment characterization in preparation of a gene replacement therapy trial. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017; 58 (2): 821–32. doi: 10.1167/iovs.16-20427
32. Koeppen K., Reuter P., Ladewig T., et al. Dissecting the pathogenic mechanisms of mutations in the pore region of the human cone photoreceptor cyclic nucleotide-gated channel. Hum. Mutat. 2010; 31 (7 Jul.): 830–9. doi: 10.1002/humu.21283
33. Wissinger B., Gamer D., Jägle H., et al. CNGA3 mutations in hereditary cone photoreceptor disorders. Am. J. Hum. Genet. 2001; 69 (4 Oct.): 722–37. doi: 10.1086/323613
34. Johnson S., Michaelides M., Aligianis I.A., et al. Achromatopsia caused by novel mutations in both CNGA3 and CNGB3. J. Med. Genet. 2004; 41 (2 Feb.): e20.
35. Chen X.T., Huang H., Chen Y.H., et al. Achromatopsia caused by novel missense mutations in the CNGA3 gene. Int. J. Ophthalmol. 2015; 8 (5): 910–5. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.05.10
36. Hassall M.M., Barnard A.R., MacLaren R.E. Gene therapy for color blindness. Yale J. Biol. Med. 2017; 90 (4): 543–51.
37. Kubo S., Takagi-Kimura M., Tagawa M., Kasahara N. Dual-vector prodrug activator gene therapy using retroviral replicating vectors. Cancer Gene Ther. 2019; 26 (5–6 May): 128–35. doi: 10.1038/s41417-018-0051-0

Вклад авторов в работу: М.Е. Иванова, И.В. Зольникова, И.Е. Хаценко, Л.М. Балашова, Д.С. Атаршиков — клиническое офтальмологическое обследование пациентов, дифференциальная диагностика и консультации; Д.В. Пьянков, К.В. Горгишели, А.В. Антонец, И.В. Канивец — клинико-генетическое обследование больных, дифференциальная диагностика; В.В. Стрельников, Е.Б. Кузнецова, С.А. Коростелев — секвенирование образцов, биоинформатика и анализ; Ф.А. Коновалов, Е.Р. Лозиер, М.А. Амплеева, Д. Бар — биоинформатика и анализ; М.Е. Иванова, Д. Бар, В.В. Стрельников, Ж.М. Салмаси — подготовка статьи; подготовка исследовательских документов

Поступила: 22.04.2019

Переработана: 21.06.2019

Принята к печати: 10.09.2019

Originally received: 22.04.2019

Final revision: 21.06.2019

Accepted: 10.09.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

НКЦ «Офтальмик», Ленинградский проспект, д. 47/3-3, Москва, 125167, Россия

Марианна Евгеньевна Иванова, канд. мед. наук, руководитель

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

Инна Владимировна Зольникова, д-р мед. наук, старший научный сотрудник

ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, к. 1а, Москва, 119049, Россия

Игорь Евгеньевич Хаценко, канд. мед. наук, врач-офтальмолог

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115478, Россия

Владимир Викторович Стрельников, д-р биол. наук, заведующий лабораторией эпигенетики

CRO Ophthalmic, 47/3-3, Leningradsky Prospekt, Moscow, 125167, Russia

Marianna E. Ivanova, Cand. of Med. Sci., head Helmholtz Research Centre of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., 105062, Moscow, Russia

Inna V. Zolnikova, Dr. of Med. Sci., senior research assistant Morozov children clinical hospital, 1/9, Bldg. 1A, 4th Dobryninsky pereulok, Moscow, 119049, Russia

Igor E. Khatsenko, Cand. of Med. Sci., ophthalmologist Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia

Vladimir V. Strelnikov, Dr. of Biol. Sci., head of epigenetics laboratory Laboratory of clinical bioinformatics, 21, Bldg. 1, Marshala Katukova St., Moscow, 123181, Russia

Fedor A. Konovalov, Cand. of Biol. Sci., head **Ekaterina R. Lozier**, Cand. of Med. Sci., clinical bioinformatician

Лаборатория клинической биоинформатики, ул. Маршала Катукова, д. 21, к. 1, Москва, 123181, Россия
Федор Андреевич Коновалов, канд. биол. наук, руководитель
Екатерина Робертовна Лозиер, канд. мед. наук, клинический биоинформатик
ФГУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья» Минздрава России, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1, Москва, 119121, Россия
Мария Алексеевна Амплеева, клинический биоинформатик
ООО «Геномед», генетическая лаборатория, Подольское шоссе, д. 8, к. 5, Москва, 115093, Россия
Анна Валерьевна Антоненц, канд. мед. наук, врач-генетик
Илья Вячеславович Канивец, канд. мед. наук, врач-генетик
Кетеван Важаевна Горгисели, врач-генетик
Денис Валерьевич Пьянков, канд. мед. наук, заведующий лабораторией
Сергей Анатольевич Коростелев, д-р мед. наук, научный руководитель
ГБУ «Центральная клиническая больница при Управлении делами Президента РФ», ул. Маршала Тимошенко, д. 15, 121359, Москва, Россия
Дмитрий Сергеевич Атаршиков, канд. мед. наук, врач-офтальмолог
Лаборатория медицинской генетики, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия
Екатерина Борисовна Кузнецова, канд. биол. наук, научный сотрудник
Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (ИОАВ) 560032 Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, 721172, India
Дебмала Бар, д-р биол. наук, руководитель
Некоммерческое партнерство «Международный научно-практический центр пролиферации тканей», ул. Пречистенка, д. 29/14, Москва, 119034, Россия
Лариса Маратовна Балашова, д-р мед. наук, профессор, руководитель
ФГБОУВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117513, Россия
Жеан Мустафаевич Салмаси, д-р мед. наук, профессор
Для контактов: Марианна Евгеньевна Иванова, info@oftalmic.ru

Center of Strategic Planning and Medical Risk Management, 10, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia
Maria A. Ampleeva, clinical bioinformatician
Genomed laboratory, 8, Bldg. 5, Podolskoye shosse, Moscow, 115093, Russia
Anna V. Antonets, Cand. of Med. Sci., genetician
Ilya V. Kanivets, Cand. of Med. Sci., genetician
Ketevan V. Gorgisheli, Cand. of Med. Sci., genetician
Denis V. Pyankov, Cand. of Med. Sci., head of laboratory
Sergei A. Korostelev, Dr. of Med. Sci., deputy director of science
Central Clinical Hospital at President Affairs' Administration, 15, Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia
Dmitry S. Atarshchikov, Cand. of Med. Sci., ophthalmologist
Laboratory of medical genetics, First Moscow State Sechenov Medical University, 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia
Ekaterina B. Kuznetsova, Cand. of Biol. Sci., research assistant
Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (ИОАВ) 560032 Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, 721172; India
Debmala Bar, Dr. of Biol. Sci., head
International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia
Larisa M. Balashova, Dr. of Med. Sci., Professor, head
Russian National Pirogov Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia
Zhean M. Salmasi, Dr. of Med. Sci., Professor
Contact information: Marianna E. Ivanova, info@oftalmic.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-23-28>

Влияние факоэмульсификации двусторонней катаракты с различными интервалами на макулярную область сетчатки

И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, А.М. Багиров

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

Цель работы — комплексная оценка состояния сетчатки макулярной области после факоэмульсификации на двух глазах при различных интервалах между операциями по данным оптической когерентной томографии (ОКТ). **Материал и методы.** Обследовано 93 пациента (186 глаз) в возрасте $65,7 \pm 1,6$ года с двусторонней возрастной катарактой после факоэмульсификации на двух глазах, выполненной с различными интервалами между операциями: 1–5 дней — 22 пациента (44 глаза), 1–3 нед — 31 пациент (62 глаза), 4 и более недель — 40 пациентов (80 глаз). Острота зрения до операции на первом глазу составляла в среднем $0,38 \pm 0,05$, на втором $0,41 \pm 0,05$. Операции выполнены без осложнений на факоэмульсификаторе Infiniti Vition System (Alcon) по технологии Ozil через роговичный тоннель длиной 2,2 мм одним хирургом. Использовалась методика phaco chop. Всем пациентам проводили исследование сетчатки с помощью ОКТ «Optovue Avante» (OPTOVUE, США) по протоколу сканирования Raster и частично (толщина сетчатки в центре и объем макулы в 5-мм зоне) Retina tap до операции, через 1, 2, 4, 12 нед после операции на обоих глазах. **Результаты.** До операции средние значения толщины сетчатки в центре и объем сетчатки в зоне 5 мм, как на первом ($271,0 \pm 7,5$ мкм, $5,625 \pm 0,040$ мм³), так и на втором ($270,0 \pm 8,5$ мкм, $5,628 \pm 0,040$ мм³) оперированном глазу были практически идентичны. В послеоперационном периоде отсутствовали статистически значимые различия ($p > 0,05$) между показателями толщины сетчатки в центре и ее объемом в зоне 5 мм до операции и в различные сроки после нее на обоих глазах независимо от интервалов между операциями. **Заключение.** Отсутствие достоверной разницы в реакции макулярной области сетчатки на хирургическое вмешательство, что подтверждается данными ОКТ, определяет безопасность различных интервалов между операциями на двух глазах.

Ключевые слова: факоэмульсификация; катаракта; интервал между операциями; оптическая когерентная томография; толщина сетчатки

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Иошин И.Э., Толчинская А.И., Багиров А.М. Влияние факоэмульсификации двусторонней катаракты с различными интервалами на макулярную область сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 23–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-23-28>

The effect of phacoemulsification of bilateral cataracts, performed at different intervals, on the macular area of the retina

Igor E. Ioshin, Anna I. Tolchinskaya, Azer M. Bagirov

Clinical Hospital, Office of the President of Russia, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107143, Russia
atolchinskaya@mail.ru

Purpose. A comprehensive assessment of the state of macular retina after phacoemulsification of two eyes performed at different intervals between operations according to optical coherence tomography (OCT) data. **Materials and methods.** We examined 93 patients (186 eyes) aged 65.7 ± 1.6 years with bilateral age cataract after phacoemulsification of both eyes performed at different intervals between the operations: 1–5 days — 22 patients (44 eyes), 1–3 weeks — 31 patients (62 eyes), 4 or more weeks — 40 patients (80 eyes). Before surgery, visual acuity of the first eye was, on average, 0.38 ± 0.05 , while that of the second eye averaged 0.41 ± 0.05 . The operations were performed on the «Infiniti Vision System» (Alcon) phacoemulsifier by Ozil technology through a corneal tunnel 2.2 mm long by one and the same surgeon with no complications. The Phaco chop technique was used. All patients underwent retinal examination by Optovue Avante OPT (OPTOVUE, USA) according to the scanning Protocol Raster and, partly, by Retina map (including central retinal thickness and volume of the macula in the 5 mm zone) before the operation, and 1, 2, 4, 12 weeks after surgery, on both eyes. **Results.** Before surgery, the average central retinal thickness and the volume of the retina in the area of 5 mm, in both operated eyes were almost identical: the first eye revealed $271.0 \pm 7.5 \mu\text{m}$, and $5.625 \pm 0.040 \text{ mm}^3$, the second one revealed $270.0 \pm 8.5 \mu\text{m}$, and $5.628 \pm 0.040 \text{ mm}^3$. In the postoperative period, the results showed no statistically significant differences ($p > 0.05$) between the central retinal thickness and volume in the 5 mm zone before and after surgery in both eyes, regardless of the intervals between operations. **Conclusion.** The absence of a significant difference in the macular retina response to surgery, confirmed by OCT data, indicated the safety of operations on both eyes regardless of the intervals between them.

Keywords: phacoemulsification; cataract; interval between operations; optical coherent tomography; retina

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.

For citation: Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Bagirov A.M. The effect of phacoemulsification of bilateral cataracts, performed at different intervals, on the macular area of the retina Russian Ophthalmological Journal. 2020; 13 (1): 23–8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-23-28>

Катаракта является одной из основных причин слепоты, в большинстве случаев поражая оба глаза у пациентов пожилого возраста [1]. Высокий уровень современной факэмульсификации (ФЭ) позволяет планировать полноценную бинокулярную реабилитацию пациента с двусторонней катарактой, но требует определить безопасный и комфортный интервал между операциями на двух глазах: одновременно, в течение ближайших дней или спустя месяц и более после первой операции.

Одновременная билатеральная хирургия катаракты является спорным вопросом в офтальмологическом мире в связи с опасностью инфекционных осложнений в первые часы и сутки после операции [2–3]. Успехи сегодняшнего уровня асептики

и антисептики позволили минимизировать частоту послеоперационного эндофтальмита до 0,01–0,05 % и подойти к практическому решению одномоментных операций по примеру кераторефракционной хирургии [4–6]. Вместе с тем медицинское сообщество не вполне готово к повсеместному внедрению одновременной экстракции катаракты на двух глазах, в том числе и в связи с проблемой «ответственности».

Полученный многолетний положительный опыт уменьшения интервалов (не более 5 дней) между операциями при двусторонней хирургии хрусталика позволяет решить часть вышеперечисленных проблем, а опасность аутоиммунных реакций после хирургии значительно уменьшилась за счет технологических

усовершенствований ФЭ, снижающих риск операционной травмы, и качества расходных материалов [7–11]. Данный минимальный интервал может считаться наиболее привлекательным с учетом скорости послеоперационной реабилитации пациентов.

В большинстве случаев хирургическое лечение катаракты на втором глазу проводится через 1–3 мес после первой операции с учетом завершения всех потенциально возможных ранних послеоперационных воспалительных осложнений [1, 12]. Кроме того, данный интервал между операциями позволяет оценить результаты первой операции для адаптации хирургической техники, мощности интраокулярной линзы (ИОЛ) и выбора ИОЛ для второго глаза. Однако данный срок совпадает по времени с манифестацией послеоперационного кистозного макулярного отека (КМО), который общепризнанно считается основной причиной снижения зрительных функций после ФЭ [12–16].

Изучение влияния двух операций, т. е. операции парного глаза, на риск развития КМО на первом глазу, и наоборот, по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) при хирургии катаракты на обоих глазах ранее не проводилось.

ЦЕЛЬ работы — комплексная оценка состояния макулярной области сетчатки после ФЭ на двух глазах при различных интервалах между операциями по данным ОКТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 93 пациента (186 глаз) в возрасте $65,7 \pm 1,6$ года с двусторонней возрастной катарактой после ФЭ на двух глазах, выполненной с различными интервалами между операциями. С учетом интервала между операциями пациенты распределились следующим образом: 1-я группа — минимальный интервал (1–5 дней) — 22 пациента (44 глаза), 2-я группа — от 1 до 3 нед — 31 пациент (62 глаза), 3-я группа — 4 и более недель — 40 пациентов (80 глаз).

До хирургического лечения средняя острота зрения с коррекцией на первом глазу составляла $0,38 \pm 0,05$, на втором $0,41 \pm 0,05$.

Все операции (186) выполнены без осложнений на факоэмульсификаторе Infiniti Vition System (Alcon) по технологии Ozil через роговичный тоннель длиной 2,2 мм одним хирургом. Использовалась методика phaco chop.

Оптическая когерентная томография (Optovue Avante, OPTOVUE, США) проведена всем пациентам по протоколу сканирования Raster и частично (толщина сетчатки в центре и объем макулы в 5-мм зоне) Retina map до операции, через 1, 2, 4, 12 нед после операции на обоих глазах.

Схема медикаментозного периоперативного сопровождения в первую неделю после операции включала антибиотик (фторхинолон), стероидный и нестероидные препараты (НПВС). Далее инстилляции НПВС во всех группах больных продолжались

в течение одного месяца.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием статистического программного пакета SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Описательная статистика для количественных переменных представлена в виде среднего арифметического плюс-минус стандартная ошибка.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Таблица 1. Зрительные функции после операции с учетом интервалов между операциями
Table 1. Visual functions after surgery, taking into account the intervals between operations

Интервал между операциями Interval between operations	Острота зрения Visual acuity		
	1 день M ± m	4 нед M ± m	12 нед M ± m
1–5 дней 1–5 days	0,94 ± 0,05	0,97 ± 0,06	0,97 ± 0,06
1–3 нед 1–3 weeks	0,92 ± 0,06	0,94 ± 0,06	0,95 ± 0,06
4 и более недель 4 and more weeks	0,93 ± 0,06	0,95 ± 0,06	0,96 ± 0,05

Пациенты находились под офтальмологическим контролем до операции, через 1, 2, 4, 12 нед после ее проведения. Течение раннего послеоперационного периода у больных всех групп на обоих глазах проходило ареактивно. Зрительные функции через 12 нед были высокими на обоих глазах, составив в среднем: $0,97 \pm 0,06$ (1-я группа), $0,95 \pm 0,06$ (2-я группа) и $0,96 \pm 0,05$ (3-я группа) (табл. 1).

До операции во всей группе больных средние значения толщины сетчатки в центре и объем сетчатки в зоне 5 мм, как на первом ($271,0 \pm 7,5$ мкм, $5,625 \pm 0,040$ мм³), так и на втором ($270,0 \pm 8,5$ мкм, $5,628 \pm 0,040$ мм³) оперируемом глазу были практически идентичны. В послеоперационном периоде результаты показали отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$) между показателями толщины сетчатки в центре и ее объема в зоне 5 мм до операции и в различные сроки после нее на обоих глазах независимо от интервалов между операциями (табл. 2, 3, рис. 1, 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможность быстрого восстановления зрения и его бинокулярного характера явилась социально значимой мотивацией к изучению вопроса о двустороннем хирургическом вмешательстве при катаракте, на обоих глазах. Выбор сроков экстракции на втором глазу при двусторонней катаракте дискутируется до настоящего времени [3–5, 9, 10, 12].

Достижения современной ФЭ способствовали внедрению и накоплению положительного опыта

Таблица 2. Средняя толщина сетчатки в центре (мкм) и ее объем (мм³) в зоне 5 мм до и после ФЭ на первом глазу при различных интервалах между операциями

Table 2. The average thickness of the retina in the center (μm) and its volume (mm³) in the area of 5 mm before and after phacoemulsification in the first eye at different intervals between operations

Группы больных Groups of patients	До операции Before surgery	Через 1 нед After 1 week	Через 2 нед After 2 weeks	Через 4 нед After 4 weeks	Через 12 нед After 12 weeks	Достоверность Statistical significance
1 (n = 22)	271,0 ± 7,5 5,625 ± 0,040	269,0 ± 10,1 5,619 ± 0,100	267,0 ± 7,7 5,629 ± 0,070	264,0 ± 4,7 5,612 ± 0,070	263,0 ± 8,3 5,615 ± 0,070	p > 0,05
2 (n = 31)	271,0 ± 8,5 5,625 ± 0,040	271,0 ± 9,5 5,625 ± 0,100	270,0 ± 7,5 5,636 ± 0,100	269,0 ± 6,3 5,613 ± 0,100	268,0 ± 11,8 5,618 ± 0,090	p > 0,05
3 (n = 40)	271,0 ± 7,5 5,625 ± 0,040	272,0 ± 5,9 5,621 ± 0,080	276,0 ± 8,5 5,614 ± 0,090	269,0 ± 6,3 5,624 ± 0,100	268,0 ± 11,8 5,610 ± 0,090	p > 0,05

Примечание. n — количество пациентов.

Note. n — number of patients.

Таблица 3. Средняя толщина сетчатки в центре (мкм) и объем (мм³) в зоне 5 мм до и после ФЭ на втором глазу при различных интервалах между операциями

Table 3. The average thickness of the retina in the center (μm) and its volume (mm³) in the area of 5 mm before and after phacoemulsification in the fellow eye at different intervals between operations

Группы больных Groups of patients	До операции Before surgery	Через 1 нед After 1 week	Через 2 нед After 2 weeks	Через 4 нед After 4 weeks	Через 12 нед After 12 weeks	Достоверность Statistical significance
1 (n = 22)	270,0 ± 8,5 5,628 ± 0,040	270,0 ± 7,7 5,628 ± 0,070	269,0 ± 5,4 5,612 ± 0,100	267,0 ± 5,7 5,602 ± 0,070	268,0 ± 11,8 5,614 ± 0,090	p > 0,05
2 (n = 31)	270,0 ± 8,5 5,628 ± 0,040	270,0 ± 9,5 5,634 ± 0,100	266,0 ± 5,7 5,624 ± 0,090	268,0 ± 7,6 5,612 ± 0,090	266,0 ± 5,4 5,614 ± 0,100	p > 0,05
3 (n = 40)	270,0 ± 8,5 5,628 ± 0,040	269,0 ± 8,3 5,624 ± 0,080	269,0 ± 7,7 5,624 ± 0,090	268,0 ± 9,8 5,612 ± 0,100	268,0 ± 8,7 5,602 ± 0,100	p > 0,05

Примечание. n — количество пациентов.

Note. n — number of patients.

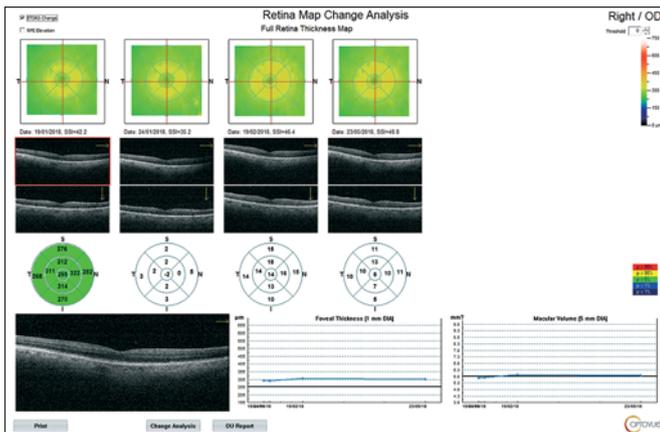


Рис. 1. Томограммы правого глаза пациента Б. в динамике (операция 19.01.17, обследования до операции и через 1, 4, 16 нед после операции)

Fig. 1. Tomograms of the right eye of the patient B. in dynamics (operation 19.01.17, examination before the operation, and 1, 4, 16 weeks after the operation)

одновременной хирургии на двух глазах при отсутствии данных о более высокой частоте осложнений, в первую очередь инфекционных [3–5]. Несомненным и самым большим медицинским преимуществом одновременной хирургии является более быстрая полная визуальная реабилитация пациента, особенно при наличии аметропии/анизометропии. Отбор пациентов для подобной тактики должен

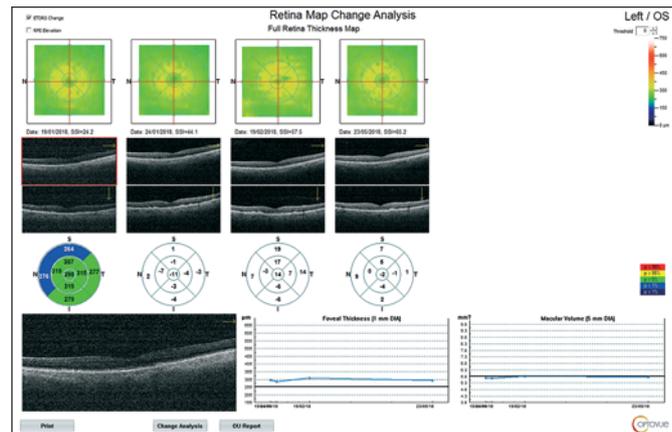


Рис. 2. Томограммы левого глаза пациента Б. в динамике (операция 21.01.17, обследования до операции и через 1, 4, 16 нед после операции)

Fig. 2. Tomograms of the patient B. left eye in dynamics (operation 21.01.17, examination before the operation, and 1, 4, 16 weeks after the operation)

проводиться особенно тщательно, при строгом соблюдении протокола и высококвалифицированным хирургом для снижения риска одновременных осложнений на двух глазах, в том числе и ошибок в расчете оптической силы ИОЛ [2–6]. Однако ни медицинское сообщество, ни сами пациенты не готовы в настоящее время перейти на одновременную билатеральную хирургию катаракты в качестве стандарта.

Одним из возможных вариантов решения проблемы является предложенная тактика введения небольшого интервала (1–5 дней) между операциями с учетом неосложненного послеоперационного течения на первом глазу, что позволяет учесть возможные недочеты первой операции и скорректировать тактику лечения на втором глазу [7–9]. Безопасное сокращение интервала до нескольких дней между бинокулярной ФЭ позволяет избежать аутоиммунной реакции в ответ на нарушение гематофтальмического барьера во время первой операции и создать условия для их качественной и быстрой реабилитации [7]. Последующее совершенствование технологии ФЭ и высочайшее качество расходных материалов уменьшили травматичность хирургии и риск реализации аутоиммунного ответа при экстракции возрастной катаракты. В связи с этим интервалы между операциями стали варьировать от нескольких дней до нескольких недель.

До настоящего времени в хирургической практике ФЭ катаракты (ФЭК) на втором глазу выполняется через месяц и позже после операции первого глаза, что представляется наиболее безопасным. Преимущества данной методики включают в себя оценку результатов первой операции для адаптации хирургической техники, силы ИОЛ и выбора ИОЛ для второй операции. Однако такая тактика удлиняет реабилитацию пациентов с двусторонней катарактой, особенно на фоне аметропий высокой степени. Кроме того, в эти сроки доказана актуальность развития КМО, который считается одной из основных причин снижения зрения после операции [10, 14, 15]. Взаимное влияние последовательных операций на состояние макулярной области сетчатки обоих глаз ранее не изучалось. Полученные собственные результаты об отсутствии негативного воздействия ФЭ возрастной катаракты на оба глаза расширяют возможности выбора наиболее удобного интервала между операциями. Толщина центральной зоны сетчатки и объем макулярной области не претерпели статистически достоверных изменений как с учетом интервала между операциями, так и очередности оперированных глаз ($p > 0,05$). КМО не зафиксирован ни в одном случае, а снижения зрения — клинически значимого макулярного отека (КЗМО) — не наблюдалось.

Вместе с тем полученные результаты находятся в некотором противоречии с рядом исследований, которые свидетельствуют о более выраженной послеоперационной реакции макулярной зоны по данным ОКТ. В частности, исследование PREMEDI (2017) зафиксировало частоту КМО от 1,9 до 8,1 % через 6 нед и от 2,3 до 8,5 % через 12 нед после операции в зависимости от периоперативного медикаментозного сопровождения, причем наиболее эффективной оказалась комбинация стероидов и нестероидов. Однако длительность инстилляций НПВС в исследовании была ограничена двумя неделями, что может рассматриваться как причина формирования

КМО [16]. Вместе с тем ранее проведенные исследования и собственные результаты показали, что в случаях молатеральной ФЭ применение НПВС до месяца после операции способствовало не только неосложненному течению раннего послеоперационного периода и получению высоких функциональных результатов, но и явилось практическим гарантом эффективной профилактики макулярного отека: увеличение толщины сетчатки через месяц отсутствовало или было незначительным и статистически недостоверным по сравнению с дооперационным уровнем [17–19].

Таким образом, анализ собственных результатов показал, что во всех случаях технологично выполненные операции и применение НПВС в течение месяца с различной кратностью инстилляций обеспечивают профилактику клинически значимого макулярного отека. Доказано отсутствие статистически значимых ($p > 0,05$) различий между показателями толщины сетчатки в центре и ее объема в 5-мм зоне до операции и в различные сроки после нее на обоих глазах независимо от сроков выполнения операции на втором глазу. Во всех группах больных острота зрения при сроках наблюдения до 12 нед после операции оставалась стабильно высокой, составив в среднем: $0,97 \pm 0,06$, $0,95 \pm 0,06$ и $0,96 \pm 0,05$ соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие достоверной разницы в реакции макулярной области сетчатки на хирургическое вмешательство определяет безопасность различных интервалов между операциями на двух глазах. Высокий уровень хирургической технологии и профилактическое применение препаратов группы НПВС в течение месяца после ФЭ минимизировали риск развития отека сетчатки макулярной области, что подтверждается данными ОКТ, проведенной у пациентов, оперированных на двух глазах в разные сроки (через 1–5 дней, 1–3 и 4 и более недель после хирургии на первом глазу) и прослеженных до 3 мес после операции. Возможность более быстрой реабилитации пациента с двусторонней катарактой при минимальном интервале (1–5 дней) между операциями выделяет данную тактику как наиболее рациональную для возрастной катаракты при отсутствии дополнительных факторов риска.

Литература/References

1. Астахов Ю. С., Ангелопуло Г. В., Джалишвили О. А. Глазные болезни. Санкт-Петербург; 2001. [Astakhov Yu. S., Angelopulo G. V., Dzhalışvili O. A. Eye diseases. Sankt Petersburg; 2001 (in Russian)].
2. Ainsworth G. Bilateral endophthalmitis after simultaneous bilateral cataract surgery. J. Cataract Refract. Surg. 2006; 32 (5): 708–9.
3. Li O., Kapetanakis V., Claoué C. Simultaneous bilateral endophthalmitis after immediate sequential bilateral cataract surgery: what's the risk of functional blindness? Am. J. Ophthalmol. 2014; 157 (4): 749–51. doi: 10.1016/j.ajo.2014.01.002
4. Arshinoff S. A. Immediately sequential bilateral cataract surgery — a global perspective. US Ophthalmic Rev. 2015; 8 (1): 14–8. doi: <http://doi.org/10.17925/usor.2015.8.1.14>

5. *Henderson B.A., Schneider J.* Same-day cataract surgery should not be the standard of care for patients with bilateral visually significant cataract. *Surv. Ophthalmol.* 2012; 57 (6): 580–3. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.05.001
6. *Kessel L., Erngaard D., et al.* Immediate sequential bilateral cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Ophthalmology.* 2015; (Article ID 912481): 11. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/912481>
7. *Егорова Э.В., Иошин И.Э., Толчинская А.И. и др.* Аутоиммунные реакции глаза при экстракции хрусталика в эксперименте. *Офтальмохирургия.* 1993; 4: 22–6. [*Egorova E.V., Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., et al.* Autoimmune reactions of the eye during lens extraction in the experiment. *Oftal'mokhirurgiya.* 1993; 4: 22–6 (in Russian)].
8. *Иошин И.Э., Толчинская А.И.* Хирургическое лечение пациентов с двусторонней катарактой. *Офтальмохирургия.* 2013; 2: 10–5. [*Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I.* Surgical treatment of patients with bilateral cataracts. *Oftal'mokhirurgiya.* 2013; 2: 10–5 (in Russian)].
9. *Иошин И.Э., Хачатрян Г.Т.* Факоэмульсификация при двусторонней катаракте. *Кремлевская медицина.* 2017; 4 (2): 120–6. [*Ioshin I.E., Khachatryan G.T.* Phacoemulsification with bilateral cataract. *Kremlevskaya meditsina.* 2017; 4 (2): 120–6 (in Russian)].
10. *Иошин И.Э.* Факоэмульсификация. Москва: Апрель; 2012]. [*Ioshin I.E.* Phacoemulsification. Moscow: April; 2012 (in Russian)].
11. *Федоров С.Н., Егорова Э.В.* Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика. Москва: Медицина; 1992. [*Fedorov S.N., Egorova E.V.* Errors and complications in the implantation of the artificial lens. Moscow: Meditsina; 1992 (in Russian)].
12. *Zur D., Fischer N., Tufail A., Mones J., Loewenstein A.* Postsurgical cystoid macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2011; 21 (6): 62–8. <https://doi.org/10.5301/EJO.2010.6058>
13. *Иошин И.Э., Толчинская А.И., Калинин Ю.Ю., Оздербаева А.А.* Профилактика макулярного отека при факоэмульсификации катаракты. *Российский офтальмологический журнал.* 2014; 2: 21–6. [*Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Kalinnikov Yu.Yu., Ozderbaeva A.A.* Prevention of macular edema during phacoemulsification of cataracts. *Russian ophthalmological journal.* 2014; 2: 21–6 (in Russian)].
14. *Иошин И.Э., Толчинская А.И., Багиров А.М.* Лечение послеоперационного макулярного отека (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии.* 2018; 134 (3): 99–107. [*Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Bagirov A.M.* Treatment of postoperative macular edema (clinical observation). *Vestnik oftal'mologii.* 2018; 134 (3): 99–107 (in Russian)].
15. *Chu C.J., Johnston R.L., Buscombe C., et al.* Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery: a database study of 81984 eyes. *Ophthalmology.* 2016; 123 (2): 316–23. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.001
16. *Huijts R.* ESCRS Premed Study (2013–2016). ESCRS, Lisboa; 2017. Available at: <https://player.es CRS.org/eurotimes-eye-contact/escrs-premed-study-results>
17. *Kim S.J., Flach A.J., Jampol L.M.* Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Survey of Ophthalmology.* 2010; 55 (2): 108–33.
18. *Шелудченко В.М., Ронзина И.А., Галоян Н.С.* Случай двустороннего кистозного макулярного отека (Ирвина — Гасса) после имплантации мультифокальных интраокулярных линз. *Вестник офтальмологии.* 2015; 131 (1): 82–9. [*Sheludchenko V.M., Ronzina I.A., Galoyan N.S.* The case of bilateral cystic macular edema (Irvine — Gass) after implantation of multifocal intraocular lenses. *Vestnik oftal'mologii.* 2015; 131 (1): 82–9 (in Russian)].
19. *Иошин И.Э., Толчинская А.И., Оздербаева А.А.* Особенности применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в профилактике отека сетчатки макулярной области после факоэмульсификации возрастной катаракты. *Российский офтальмологический журнал.* 2016; 9 (2): 77–82. doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-77-82 [*Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Ozderbaeva A.A.* Features of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the prevention of macular retinal edema after phacoemulsification of age-related cataract. *Russian ophthalmological journal.* 2016; 9 (2): 77–82 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-77-82>]

Вклад авторов в работу: И.Э. Иошин — разработка концепции исследования, финальное редактирование статьи; А.И. Толчинская — сбор и анализ клинических данных, написание и подготовка статьи к публикации; А.М. Багиров — сбор и обработка данных клинического исследования

Поступила: 21.12.2018
Переработана: 12.06.2019
Принята к печати: 13.06.2019

Originally received: 21.12.2018
Final revision: 12.06.2019
Accepted: 13.06.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «Клиническая больница» Управделами Президента РФ, ул. Лосиноостровская, д. 45, Москва, 107143, Россия
Игорь Эдуардович Иошин, д-р мед. наук, профессор, заведующий офтальмологическим отделением
Анна Ивановна Толчинская, д-р мед. наук, врач-офтальмолог
Азерб Мамад Оглы Багиров, врач-офтальмолог
Для контактов: Анна Ивановна Толчинская, atolchinskaya@mail.ru

Clinical Hospital, Office of the President of Russia, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107143, Russia
Igor E. Ioshin, Dr. of Med. Sci., Professor, head, ophthalmological department
Anna I. Tolchinskaya, Dr. of Med. Sci., ophthalmologist
Azer M. Bagirov, ophthalmologist
Contact information: Anna I. Tolchinskaya, atolchinskaya@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-29-34>

Состояние сосудистой оболочки глаз у детей с передними увеитами по данным оптической когерентной томографии

Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, О.В. Новикова

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

Цель исследования — анализ количественных показателей и качественных изменений сосудистой оболочки у детей с передними увеитами по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) для возможной оценки активности и течения заболевания. **Материал и методы.** Обследованы 24 ребенка (38 глаз) в возрасте от 6 до 17 лет с диагнозом «передний увеит». Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование, а также ОКТ с модулем улучшенной глубины изображения (EDI-ОКТ). Толщина сосудистой оболочки измерялась вручную одним исследователем в субфовеолярной зоне, на расстоянии 3 мм сверху, снизу, назально и темпорально от фовеа. Большинству детей (20 человек, 31 глаз) ОКТ проведена в динамике в режиме Follow-Up при различной длительности и активности воспалительного процесса. **Результаты ОКТ** сравнивали также с нормой по данным литературы. **Результаты.** Показатели толщины сосудистой оболочки во всех исследованных зонах были значительно выше в глазах с обострением и вялотекущим увеитом, чем с ремиссией воспалительного процесса, а также превышали нормальные. Средняя толщина хориоидеи в субфовеолярной зоне в глазах с обострением, вялотекущим, субактивным увеитом и ремиссией увеита составила $398,80 \pm 85,94$, $413,61 \pm 73,89$, $368,53 \pm 68,54$ и $338,53 \pm 51,50$ мкм соответственно (в норме — $341,96 \pm 74,70$ мкм). Установлена достоверная положительная корреляционная связь средней силы толщины сосудистой оболочки с длительностью течения увеита для субфовеолярной, назальной и верхней точек измерения. **Заключение.** У детей с передними увеитами выявлена корреляция толщины сосудистой оболочки с активностью и длительностью заболевания, что свидетельствует о вовлечении собственно сосудистой оболочки в воспалительный процесс. В связи с выраженными вариациями показателей, обусловленными целым рядом факторов, толщину сосудистой оболочки для оценки активности, характера течения увеита и определения лечебной тактики целесообразно исследовать в динамике, а определение толщины сосудистой оболочки методом ОКТ включить в алгоритм обследования детей с передними увеитами.

Ключевые слова: хориоидея; передний увеит; оптическая когерентная томография

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Новикова О.В. Состояние сосудистой оболочки глаз у детей с передними увеитами по данным оптической когерентной томографии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 29-34. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-29-34>

The state of the choroid in children with anterior uveitis assessed by optical coherence tomography

Ludmila A. Katargina, Ekaterina V. Denisova, Olga V. Novikova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
olganov@mail.ru

Purpose: to analyze quantitative indicators and qualitative changes of the choroid in children with anterior uveitis as measured by optical coherence tomography (OCT) and assess the possibility of using the identification of opportunities for their use in evaluation of uveitis activity and the course of disease. **Material and methods.** 24 children diagnosed with anterior uveitis (38 eyes), aged 6 to 17, underwent standard ophthalmological examination and OCT scanning with an enhanced depth image module (OCT-EDI). The thickness of the choroid was measured manually by one researcher in 5 points: in the subfoveal zone and at a distance of 3 mm from the fovea nasally, temporally, upwards and downwards. Most of the patients (20 children, 31 eyes) underwent a follow-up OCT to evaluate the choroid at diverse times since the start of the inflammatory process and for diverse degrees of its activity. OCT values were also compared with literature data on normal eyes. **Results.** For all areas studied, the thickness of the choroid was significantly higher in eyes with active and moderate inflammation than in those with remission of uveitis, and higher than in healthy eyes. The average subfoveal thickness of the choroid in eyes with active, moderate, subactive uveitis and with remission of uveitis was 398.80 ± 85.94 , 413.61 ± 73.89 , 368.53 ± 68.54 и $338.53 \pm 51.50 \mu\text{m}$, respectively (in healthy eyes — $341.96 \pm 74.70 \mu\text{m}$). A moderately strong positive correlation was found between the choroidal thickness and uveitis duration for subfoveal, nasal and suprafoveal points of measuring. **Conclusion.** A correlation between the choroid thickness and uveitis activity and duration was detected, indicating the involvement of the choroid in the inflammation process. Due to noticeable variability of the data caused by a variety of factors, a dynamic measuring of choroid thickness is recommended for evaluating uveitis activity and course of the disease as well as treatment planning. The OCT method of choroid thickness measurement should be included in the regular examination of children with anterior uveitis.

Keywords: choroid; anterior uveitis; optical coherence tomography

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.

For citation: Katargina L.A., Denisova E.V., Novikova O.V. The state of the choroid in children with anterior uveitis assessed by optical coherence tomography. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 29-34 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-29-34>

Увеиты — полиморфная группа тяжелых заболеваний с высоким риском хронизации и инвалидизации по зрению. Передние увеиты — наиболее часто встречающиеся воспалительные заболевания сосудистой оболочки, составляющие, по данным разных авторов, от 50 до 90 % всех увеитов [1, 2]. Несмотря на использование современных медикаментозных средств, излечение при передних увеитах наступает редко, варьируют критерии оценки степени воспаления, вызывает затруднения прогнозирование течения заболевания и, как результат, страдает тактика лечения. Расширение методов диагностики увеитов на сегодняшний день не привело к радикальному изменению ситуации. Поиск новых диагностических и прогностических критериев, необходимых для адекватного ведения этих пациентов, остается в центре внимания офтальмологов.

В связи с широким внедрением в клиническую практику оптической когерентной томографии (ОКТ) в послед-

ние годы активно обсуждается вопрос о возможной корреляции толщины сосудистой оболочки в макулярной зоне с течением ряда заболеваний и их функциональным прогнозом. Однако убедительные данные об увеличении толщины сосудистой оболочки в период активного воспаления были получены лишь при задних увеитах и панувеитах (при болезни Бехчета, саркоидозе, туберкулезе) [3–6].

Попытки оценить роль этого параметра при передних увеитах [7–14] дали противоречивые результаты. В ряде работ обнаружено увеличение толщины сосудистой оболочки в субфовеолярной и парафовеолярной зонах в период активности воспаления [8, 10, 12–14], а Н. Yan и соавт. [9] продемонстрировали ее уменьшение при неактивном переднем увеите. Однако, по данным Z. Géhl и соавт. [7], у пациентов с передними увеитами толщина сосудистой оболочки в субфовеолярной и парафовеолярной зонах достоверно не отличалась от таковой на здоровых глазах. М. Wiacek и соавт. [11] не обнаружили значимых

различий в толщине сосудистой оболочки у пациентов с впервые выявленным односторонним острым передним увеитом до и после лечения, а также в парном здоровом глазу. В то же время авторы отмечают положительную корреляцию толщины сосудистой оболочки в верхнем, височном и нижнем сегментах с активностью воспаления в передней камере.

Исследования подобного рода при увеитах у детей не проводились. С учетом того, что важной особенностью детских увеитов является тенденция к генерализации, поиск дополнительных критериев оценки активности и прогнозирования клинико-функциональных исходов заболевания представляется особенно важным.

ЦЕЛЬ исследования — анализ количественных показателей и качественных изменений сосудистой оболочки у детей с передними увеитами по данным ОКТ и определение возможности их использования в оценке активности и течения заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 24 ребенка (4 мальчика, 20 девочек), наблюдающихся в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца с диагнозом «передний увеит» (38 больных глаз). Оценка локализации, течения и активности увеита проводилась в соответствии с критериями SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) [15].

Возраст детей на момент обследования колебался от 6 до 17 лет (в среднем 11 лет). У 20 (83 %) пациентов увеит был ассоциирован с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), у 4 (17 %) этиологию увеита установить не удалось. Длительность заболевания с момента постановки диагноза до включения в исследование составила от 10 дней до 13 лет (в среднем 59,6 мес). У большинства пациентов (20 детей) воспалительный процесс в глазу имел хроническое течение, у 3 — рецидивирующее, у одного наблюдался острый первичный процесс. Практически все пациенты (23 человека) получали местное лечение глюкокортикоидами и нестероидными противовоспалительными препаратами; 19 детей получали системную иммуносупрессивную терапию.

Всем детям проведено стандартное офтальмологическое обследование: определение остроты зрения, авторефрактометрия, измерение внутриглазного давления, биомикроскопия переднего отрезка глаза, осмотр глазного дна.

Ремиссией считали отсутствие признаков активности воспаления без или на фоне противовоспалительной терапии. При субактивном увеите количество клеток во влаге передней камеры (ВПК) было более 0+ и менее 0,5+, при вялотекущем — от 0,5+ до 1+. Как обострение расценивалось появление активного воспаления после состояния ремиссии или его усиление (на 1+ или более клеток во ВПК) по сравнению с предшествующим состоянием глаза.

Всем пациентам также была проведена ОКТ с использованием модуля улучшенной глубины изображения (EDI-ОКТ) на приборе Spectralis HRA+ОКТ (Heidelberg Engineering). Толщина сосудистой оболочки измерялась вручную одним исследователем в 5 точках: в субфовеолярной зоне, а также на расстоянии 3 мм сверху, снизу, назально и темпорально от фовеа (рис. 1). Учитывая зависимость толщины сосудистой оболочки от передне-заднего размера и рефракции глаза [16–18], в исследование включили пациентов с наличием ошибки рефракции менее 2 дптр. Из анализа исключали ОКТ-изображения низкого

качества, где не представлялось возможным четко определить хориосклеральную границу.

Большинству детей (20 человек, 31 глаз) ОКТ проведена в динамике (в сроки от 1 до 24 мес, в среднем через 3 мес после первого обследования), при различной длительности и активности воспалительного процесса. Для получения сопоставимых результатов ОКТ этим детям проводилась в режиме Follow-Up. Результаты ОКТ сравнивали также с нормой по данным литературы [19].

Демографические, клинические и ОКТ-данные обработаны методами описательной статистики (Statistica 7, Statsoft, США). Анализ достоверности различий проводился по средним (критерий Стьюдента), значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что параметры толщины сосудистой оболочки у отдельных пациентов значительно варьировали и существенно отличались в период различной активности увеита (табл. 1, 2).

Установлено, что толщина сосудистой оболочки во всех исследованных зонах значительно больше в глазах с обострением и вялотекущим увеитом, чем с ремиссией воспалительного процесса. Кроме того, в нижнем, назальном и верхнем квадрантах толщина сосудистой оболочки при вялотекущем воспалении достоверно выше, чем при субактивном. Толщина сосудистой оболочки в период активного воспаления также превышала норму [19]. Полученные результаты согласуются с данными большинства исследований взрослых с острыми передними увеитами, у которых обнаружено увеличение толщины сосудистой оболочки в период активного воспаления [8–10, 12–14], что может быть обусловлено расширением сосудов, воспалительной инфильтрацией и отеком на фоне повышения их проницаемости. Нами отмечена худшая визуализация сосудов хориоидеи в периоды обострения увеита, что, очевидно, вызвано накоплением в межсосудистых пространствах экссудата, акустическая плотность которого сопоставима с плотностью воспаленной сосудистой стенки.

При анализе связи толщины сосудистой оболочки с длительностью течения увеита установлена достоверная положительная корреляционная связь средней силы для субфовеолярной, назальной и верхней точек измерения (рис. 2–4).

Вероятно, утолщение сосудистой оболочки на фоне хронического воспаления в передней камере отражает воспаление в собственно сосудистой оболочке и может служить одним из критериев оценки активности увеита, эффективности лечения и определения показаний к его коррекции. В то же время персистирующее воспаление может приводить к атрофии, ишемическим изменениям, фиброзу и, как следствие, уменьшению толщины сосудистой оболочки.

При визуальной оценке ОКТ-изображений отмечена нечеткость контуров сосудов крупного и среднего калибра, некоторое усиление общей плотности изображения сосудистой оболочки у детей, болеющих более года, по сравнению с таковой у пациентов, заболевших недавно, а также по сравнению с парными условно здоровыми глазами. Усиление общей плотности изображения может свидетельствовать об уплотнении стенок сосудов вследствие их фиброзирования. В периоды уменьшения активности воспаления общая плотность изображения несколько снижалась, вероятно, из-за уменьшения воспалительной инфильтрации, однако сосудистая стенка оставалась более плотной, чем в парных

Таблица 1. Средняя толщина сосудистой оболочки по данным ОКТ у детей с передними увеитами
Table 1. Average choroidal thickness in children with anterior uveitis by OCT

Степень активности Degree of inflammation	n	Средняя толщина сосудистой оболочки, мкм Mean choroidal thickness \pm standard deviation, μ m				
		субфовеолярная subfoveal	назальная nasal	темпоральная temporal	верх suprafoveal	низ infrafoveal
Обострение Relapse	15	398,80 \pm 85,94	305,67 \pm 86,88	361,00 \pm 80,06	383,57 \pm 60,50	363,50 \pm 85,97
Вялотекущий Moderate	27	413,61 \pm 73,89	337,59 \pm 73,14	364,36 \pm 73,28	413,82 \pm 77,29	390,61 \pm 45,10
Субактивный Subactive	17	368,53 \pm 68,54	256,71 \pm 78,93	344,67 \pm 59,96	355,64 \pm 63,52	334,94 \pm 53,63
Ремиссия Remission	19	338,53 \pm 51,50	250,00 \pm 47,48	303,94 \pm 59,05	332,33 \pm 47,50	314,94 \pm 46,22
Норма [19] Healthy	348	341,96 \pm 74,70	214,12 \pm 75,75	326,72 \pm 70,50	343,64 \pm 81,69	318,36 \pm 62,20

Примечание. n — количество исследований.
Note. n — number of examinations.

Таблица 2. Сравнение толщины сосудистой оболочки при различной степени активности воспаления
Table 2. The comparing data of choroid thickness in eyes with different degrees of inflammation

Сравнение Comparing	Центр, P Center, P	Нос, P Nasal, P	Висок, P Temporal, P	Верх, P Suprafoveal, P	Низ, P Infrafoveal, P	Комментарии Comments
Обострение/ремиссия Active/remission	0,0176	0,0285	0,0297	0,0377	0,0237	Достоверно во всех точках измерения Statistically significant for all points of measuring
Обострение/субактивный Active/subactive	0,2399	0,0592	0,5325	0,2595	0,1881	Недостоверно Statistically unreliable
Обострение/вялотекущий Active/moderate	0,5255	0,1735	0,8891	0,1779	0,1805	Недостоверно Statistically unreliable
Ремиссия/субактивный Remission/subactive	0,2299	0,7814	0,1039	0,3377	0,3046	Недостоверно Statistically unreliable
Ремиссия/вялотекущий Remission/moderate	0,0013	0,0001	0,0095	0,0004	0,0001	Достоверно во всех точках измерения Statistically significant for all points of measuring
Субактивный/вялотекущий Subactive/moderate	0,0562	0,0005	0,3949	0,0110	0,0034	Достоверно нос, верх и низ Statistically significant for nasal, temporal and infrafoveal points of measuring

Примечание. P — величина критерия Стьюдента.
Note. P — value of Student criterion.

здоровых глазах, что говорит о необратимых структурных изменениях.

Учитывая большой разброс показателей толщины сосудистой оболочки как в норме, так и на фоне разной степени активности увеита и в стадии его ремиссии, мы проанализировали индивидуальную динамику параметров. Установлено, что в большинстве случаев толщина сосудистой оболочки увеличивалась на фоне обострения воспаления, а также длительности заболевания. Так, например, у пациентки Я. 11 лет с хроническим передним ЮИА-ассоциированным увеитом обоих глаз толщина хориоидеи левого глаза в центре в период ремиссии составила 316 мкм, при последующем обострении она увеличилась до 395 мкм, а на фоне лечения (субактивный увеит) уменьшилась до 384 мкм. У пациентки С. 9 лет, также с хроническим передним ЮИА-ассоциированным увеитом обоих глаз, толщина сосудистой оболочки правого глаза в центре на фоне вялотекущего воспаления увеличилась за 11 мес на 25 мкм (с 393

до 418 мкм). В левом глазу при первичном обследовании наблюдался вялотекущий увеит, а толщина сосудистой оболочки в центре составила 438 мкм. Через 11 мес зарегистрировано обострение воспаления и увеличение толщины сосудистой оболочки в центре на 46 мкм (до 484 мкм).

Нами не выявлено связи толщины сосудистой оболочки с наличием и выраженностью макулярного отека. Так, толщина сосудистой оболочки в субфовеолярной зоне при наличии макулярного отека составила 379,10 \pm 67,59 мкм, а в глазах без отека — 387,30 \pm 74,69 мкм ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с передними увеитами выявлена корреляция толщины сосудистой оболочки с активностью и длительностью заболевания, что свидетельствует о вовлечении собственно сосудистой оболочки в воспалительный процесс при данном типе увеита. Возможно, это обусловлено хроническим течением воспаления у большинства обследо-

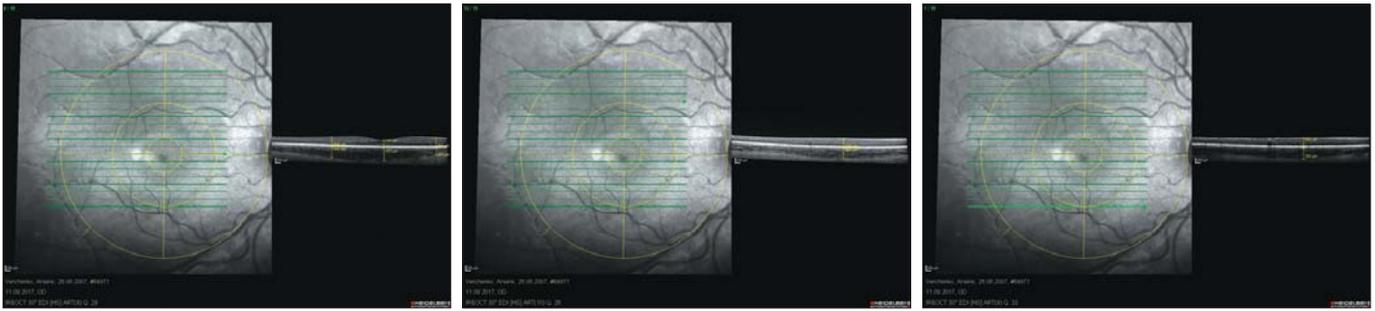


Рис. 1. Измерение толщины хориоидеи и сетчатки в пяти точках: субфовеолярно, на расстоянии 3 мм назальнее, темпоральнее, кверху и книзу от фовеа

Fig. 1. Measuring of choroid and retinal thickness in five points: subfoveal, 3 mm nasal, temporal, suprafoveal and infrafoveal

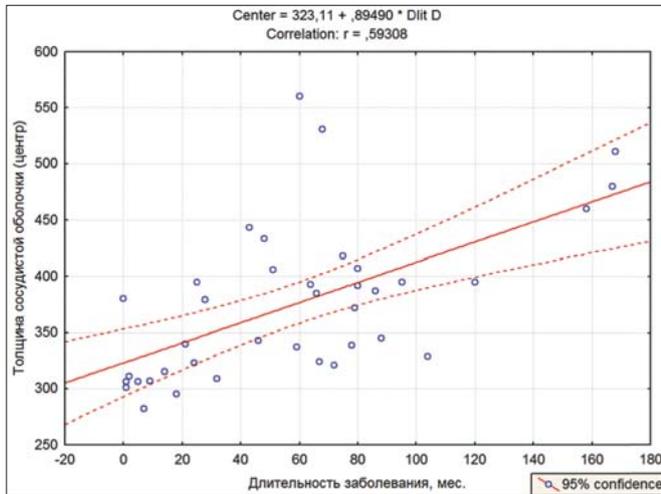


Рис. 2. Корреляция субфовеолярной толщины хориоидеи и длительности заболевания

Fig. 2. Correlation between choroid subfoveal thickness and disease duration

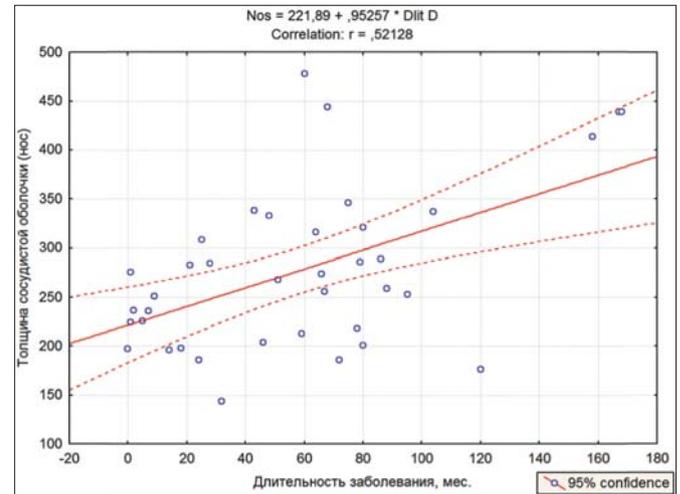


Рис. 3. Корреляция толщины хориоидеи назально от фовеа и длительности заболевания

Fig. 3. Correlation between nasal thickness of choroid and disease duration

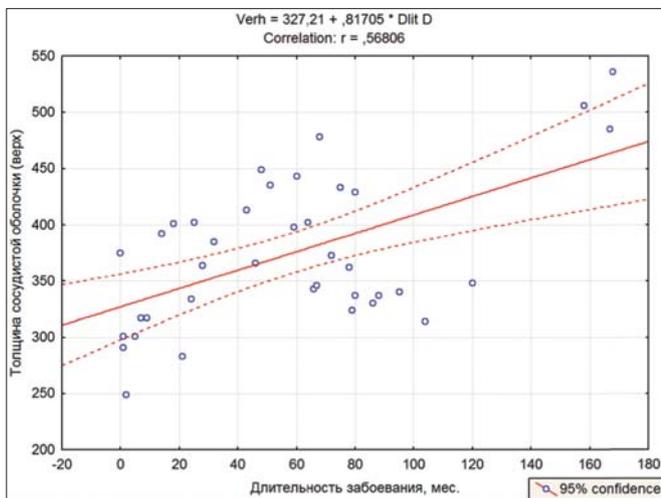


Рис. 4. Корреляция толщины хориоидеи кверху от фовеа и длительности заболевания

Fig. 4. Correlation between suprafoveal thickness of choroid and disease duration

дованных пациентов и тенденцией к его генерализации. В связи с большим разбросом показателей толщины сосудистой оболочки, как на фоне разной степени активности, так и в стадии ремиссии увеита, вероятно, обусловленных разной исходной ее толщиной, длительностью и течением заболевания, возрастом детей, проводимым лечением

и его эффективностью, данные показатели необходимо исследовать в динамике для индивидуальной оценки активности, характера течения увеита и выбора лечебной тактики, а определение толщины сосудистой оболочки методом ОКТ целесообразно включить в алгоритм обследования детей с передними увеитами. Необходимы дальнейшие исследования для стандартизации параметров толщины сосудистой оболочки, ассоциирующихся с различной степенью активности и ремиссией передних увеитов у детей, а также оценки их динамики на фоне лечения.

Литература/References

1. Acharya N.R, Tham V.M., et al. Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131 (11): 1405–12. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.4237
2. Llorenç V, Mesquida M., Sainz de la Maza M., et al. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93 (6): 561–7. doi: 10.1111/aos.12675
3. Ishikawa S., Taguchi M., Muraoka T., et al. Changes in subfoveal choroidal thickness associated with uveitis activity in patients with Behcet's disease. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98: 1508–13. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305333
4. Kim M., Kim H., Kwon H.J., et al. Choroidal thickness in Behcet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes.

- Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54: 6033–9. doi: 10.1167/ iovs.13-12231
5. *Mehta H., Sim D.A., Keane P.A., et al.* Structural changes of the choroid in sarcoid- and tuberculosis-related granulomatous uveitis. *Eye (Lond.)*. 2015; 29 (8): 1060–8. doi: 10.1038/eye.2015.65
 6. *Güngör S.G., Akkoyun I., Reyhan N.H., et al.* Choroidal thickness in ocular sarcoidosis during quiescent phase using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2014; 22 (4): 287–93. doi: 10.3109/09273948.2014.920034
 7. *Géhl Z., Kulcsár K., Kiss H.J.* Retinal and choroidal thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography in anterior and intermediate uveitis. *BMC Ophthalmol.* 2014; 14:103. doi: 10.1186/1471-2415-14-103
 8. *Kim M., Choi S.Y., Park Y.H.* Analysis of choroidal and central foveal thicknesses in acute anterior uveitis by enhanced-depth imaging optical coherence tomography. *BMC Ophthalmol.* 17 (1 Dec.): 17 (1): 225. doi: 10.1186/s12886-017-0628-7
 9. *Yan H., Li J., Zhang J., Yang L.* Retinal and choroidal thickness in patients with uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2017; 25 (2): 202–9. doi: 10.3109/09273948.2015.1087576
 10. *Basarir B., Celik U., Altan C. et al.* Choroidal thickness changes determined by EDI-OCT on acute anterior uveitis in patients with HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. *Int. Ophthalmol.* 2018; 38 (1): 307–12. doi: 10.1007/s10792-017-0464-z
 11. *Wiacek M.P., Machalinska A.* Evaluation of choroidal parameters in eyes at the first onset of acute anterior uveitis. *BMC Ophthalmol.* 2019; 19 (1): 63. doi: 10.1186/s12886-019-1072-7
 12. *Ahn S.J., Kim J.H., Lee B.R.* Choroidal change in acute anterior uveitis associated with human leukocyte antigen-B27. *PLoS One.* 2017; 12 (6 Jun.): 28. doi: 10.1371/journal.pone.0180109
 13. *Gabriel M., Kruger R., Shams-Mafi F., Hermann B., et al.* Mapping retinal and choroidal thickness in unilateral nongranulomatous acute anterior uveitis using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 58 (11 Sep.): 4778–83. doi: 10.1167/iov.17-22265
 14. *Balci O., Tanriverdi C., Aydın A., et al.* Evaluation of changes in retinal and choroidal thickness using spectral domain optical coherence tomography in unilateral non granulomatous acute anterior uveitis. *J. Fr. Ophtalmol.* 2019; 42 (2 Feb.): 138–45. doi: 10.1016/j.jfo.2018.04.018
 15. *Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T.* Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 140: 509–16. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.057
 16. *Shen L., You Q.S., Xu X., et al.* Scleral and choroidal thickness in secondary high axial myopia. *Retina.* 2016; 36 (8 Aug.): 1579–85. doi: 10.1097/IAE.0000000000000947
 17. *Read S.A., Collins M.J., Vincent S.J., Alonso-Caneiro D.* Choroidal thickness in myopic and nonmyopic children assessed with enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54: 7578–86. doi:10.1167/iov.13-12772
 18. *Herrera L., Perez-Navarro I., Sanchez-Cano A., et al.* Choroidal thickness and volume in a healthy pediatric population and its relationship with age, axial length, ametropia, and sex. *Retina.* 2015; 35: 2574–83. doi: 10.1097/IAE.0000000000000636
 19. *Bidaut-Garnier M., Schwartz C., Puyraveau M., et al.* Choroidal thickness measurement in children using optical coherence tomography. *Retina.* 2014; 34: 768–74. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182a487a4

Вклад авторов в работу: Л.А. Катаргина — замысел и разработка дизайна исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Е.В. Денисова — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания; О.В. Новикова — сбор данных, их анализ и интерпретация, подготовка статьи.

Поступила: 15.11.2019

Переработана: 22.12.2019

Принята к печати: 26.12.2019

Originally received: 15.11.2019

Final revision: 22.12.2019

Accepted: 26.12.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Людмила Анатольевна Катаргина, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, начальник отдела патологии глаз у детей

Екатерина Валерьевна Денисова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей

Ольга Владимировна Новикова, аспирант отдела патологии глаз у детей

Для контактов: Ольга Владимировна Новикова, olganovv@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Ludmila A. Katargina, Dr. of Med. Sci., Professor, deputy director

Ekaterina V. Denisova, Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of children's eye pathology

Olga V. Novikova, PhD student, department of children's eye pathology

Contact information: Olga V. Novikova, olganovv@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-35-41>

Оценка эффективности бесконсервантного препарата гиалуроновой кислоты 0,3 % в профилактике вторичного синдрома «сухого глаза» у пациентов после факоэмульсификации катаракты

О.И. Лебедев¹, А.В. Суров¹, Е.В. Акентьева², Г.М. Козаченко², О.Е. Шкутович³, С.Ю. Тренина¹,
И.А. Свиная¹

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, д. 12, Омск, 644099, Россия

² БУЗ ОО «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева», ул. Лермонтова, д. 60, Омск, 644024, Россия

³ БУЗ ОО «Городская поликлиника № 10», ул. Моторная, д. 7б, Омск, 644109, Россия

Цель работы — определить клиническую эффективность применения бесконсервантного препарата на основе гиалуроната натрия 0,3 % (Гилан) в коррекции проявлений вторичного синдрома «сухого глаза» (ССГ) у пациентов после факоэмульсификации катаракты (ФЭК) на основе мониторинга клиничко-функциональных характеристик состояния глазной поверхности. **Материал и методы.** 62 пациентам (62 глаза) с незрелой катарактой была выполнена ФЭК с имплантацией интраокулярной линзы одного глаза. Специальные методы исследования (тест Ширмера, проба Норна, оценка гиперемии конъюнктивы по шкале ORA (Ocular Redness Analysis)) были проведены до операции, а также через 7 и 30 дней после нее на оперированном глазу. Основная группа пациентов (31 пациент, 31 глаз) получала в дополнение к стандартному послеоперационному лечению бесконсервантный препарат на основе гиалуроната натрия 0,3 % (Гилан), контрольная группа (31 пациент, 31 глаз) получала только стандартную терапию. **Результаты.** На фоне проводимой терапии исследуемые параметры глазной поверхности у пациентов обеих групп значительно ухудшились к 7-му дню после операции без статистически достоверной разницы между группами. Через 30 дней после ФЭК показатели теста Ширмера I в основной группе увеличились с $7,4 \pm 2,3$ мм (7 дней после операции) до $12,6 \pm 1,7$ мм, что значительно превышало аналогичные показатели у пациентов контрольной группы: с $7,2 \pm 2,1$ мм (7 дней после операции) до $8,7 \pm 2,0$ мм ($p < 0,001$). Показатели пробы Норна также увеличились с $4,3 \pm 1,9$ с (7 дней после операции) до $7,9 \pm 1,3$ с в основной группе и с $4,1 \pm 2,1$ с (7 дней после операции) до $5,3 \pm 1,2$ с в контрольной группе с достоверной разницей между группами ($p < 0,001$). **Заключение.** Применение бесконсервантного препарата на основе гиалуроната натрия 0,3 % (Гилан) в составе комбинированной терапии после ФЭК способствует эффективному уменьшению основных проявлений ССГ и ускоряет послеоперационную реабилитацию.

Ключевые слова: гиалуронат натрия; синдром «сухого глаза»; факоэмульсификация

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Evaluation of efficacy of hyaluronic acid preservative-free preparation 0.3 % in the prevention of secondary dry eye syndrome in patients after cataract phacoemulsification

Oleg I. Lebedev¹, Aleksandr V. Surov¹, Yevgeniya V. Akentyeva², Galina M. Kozachenko², Olga E. Shkutovich³, Svetlana Y. Trenina¹, Irina A. Svinareva¹

¹ Omsk State Medical University, 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

² V.P. Vykhodtsev Clinical Ophthalmologic Hospital, 60, Lermontov St., Omsk, 644024, Russia

³ City Polyclinic No. 10, 7b, Motornaya St., Omsk, 644109, Russia
abc55.79@mail.ru

Purpose: to determine the clinical efficacy of a non-preservative drug based on sodium hyaluronate 0.3 % (Gilan) in the correction of secondary dry eye syndrome (DES) manifestations in patients after cataract phacoemulsification (CPE), based on monitoring clinical and functional characteristics of the ocular surface. **Materials and methods.** 62 patients with immature cataracts underwent CPE with IOL implantation. Special examination techniques (Schirmer's test, Norn test, assessment of conjunctival hyperemia on the ORA scale (Ocular Redness Analysis)) were performed before the operation, 7 days and 30 days after it. The main group of patients (31 patients) received, in addition to the standard postoperative treatment, a non-preservative drug based on sodium hyaluronate 0.3 % (Gilan), whilst the control group (31 patients) received standard therapy. **Results.** The parameters studied showed a significant worsening in patients of both groups by the 7th day after surgery, with no statistically significant difference between the groups. 30 days after CPE, the values of the Schirmer I test in the main group increased from 7.4 ± 2.3 mm (7 days after surgery) to 12.6 ± 1.7 mm, which significantly exceeded the respective values in patients of the control group: from 7.2 ± 2.1 mm (7 days after surgery) to 8.7 ± 2.0 mm ($p < 0.001$). Norn test scores also increased from 4.3 ± 1.9 s (7 days after surgery) to 7.9 ± 1.3 s in the main group and from 4.1 ± 2.1 s (7 days after the operation) to 5.3 ± 1.2 s in the control group with a statistically significant difference between the groups ($p < 0.001$). **Conclusions.** The use of a non-preservative drug based on sodium hyaluronate 0.3 % (Gilan) as part of combined therapy after CPE helps to effectively reduce the main manifestations of dry eye syndrome and improves postoperative rehabilitation.

Keywords: sodium hyaluronate; dry eye syndrome; phacoemulsification

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.

For citation: Lebedev O.I., Surov A.V., Akentyeva Ya.V., Kozachenko G.M., Shkutovich O.E., Trenina S.Y., Svinareva I.A. Evaluation of efficacy of hyaluronic acid preservative-free preparation 0.3 % in the prevention of secondary dry eye syndrome in patients after cataract phacoemulsification. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 35-41 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-35-41>

Общеизвестно, что офтальмохирургия зачастую индуцирует появление синдрома «сухого глаза» (ССГ) в раннем послеоперационном периоде [1, 2]. По данным различных авторов, частота ССГ при операциях на переднем отрезке глаза варьирует от 3,6 до 16 %, что приводит к снижению качества медико-социальной реабилитации пациентов [3–6].

В настоящее время наиболее распространенной хирургической офтальмопатологией является катаракта, по поводу которой ежегодно проводится около 20 млн операций [7]. На сегодняшний день золотым стандартом в хирургии катаракты является факоэмульсификация катаракты (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) [8, 9]. Достигнут высокий уровень хирургических технологий, в связи с чем количество осложнений, обусловленных операционными разрезами, значительно снизилось. Уменьшение диаметра разреза при использовании специальных моделей ИОЛ в значительной степени нивелирует операционную травму [9–11]. Однако при проведении ФЭК даже через разрез в 1,8 мм чувствительность роговицы в височном квадранте, а также результаты пробы Норна резко снижаются в первые сутки и восстанавливаются лишь через месяц [12, 13]. Плотность бокаловидных клеток конъюнктивы также резко уменьшается в первые сутки после операции катаракты и не возвращается к исходной более 3 мес [14, 15].

Основными факторами, способными провоцировать развитие ССГ при ФЭК, являются: повреждение эпителиального пласта роговицы и конъюнктивы, пересечение нервных волокон роговицы и изменение функционирования дуги слезообразования на уровне «роговица — тройничный нерв — слезная железа», индуцированная асферичность поверхности роговицы [16]. Кроме того, усиление повреждающего действия ультразвука на оболочки глаза может быть обусловлено длительностью операции и глубиной работы в передней камере [17]. При этом не только длина операционных разрезов и техника их выполнения имеют значение [18]. Так, к интраоперационным факторам, индуцирующим ССГ, также относят освещение операционного микроскопа: чем оно длительнее, тем больше страдает прероговичная слезная пленка (ПСП) и эпителий роговицы, конъюнктивы [18].

У пациентов старшей возрастной группы с катарактой зачастую одновременно существует несколько факторов риска, снижающих слезопродукцию или нарушающих стабильность слезной пленки и вызывающих развитие комбинированной формы ССГ, например сопутствующие соматические заболевания, системное применение лекарственных средств и др. [19]. В результате у пациентов, перенесших ФЭК, происходит развитие или усиление уже имеющихся симптомов ССГ, что приводит к снижению функционального эффекта операции [19].

Дополнительным фактором развития ССГ в послеоперационном периоде является применение антибактериальной и противовоспалительной терапии, которая в свою очередь отрицательно воздействует на ПСП. Этот эффект обусловлен как собственной цитотоксичностью антибактериальных препаратов, так и влиянием консервантов, входящих в их состав и разрушающих липидный компонент слезной пленки при частых инстилляциях. При этом некоторые виды консервантов (например, бензалкония хлорид и хлорбутанол) способны оказывать цитотоксический эффект в отношении эпителиальных клеток конъюнктивы и роговицы, вызывая дополнительное раздражение, усиливая воспалительную реакцию и замедляя процессы регенерации [20]. Последствием неблагоприятного действия на роговицу анестетиков и других препаратов с консервантами, а также избыточного освещения микроскопа во время операции ФЭК является возникновение или усиление проявлений ССГ, поэтому хирургу стоит выявлять группы риска и обеспечивать своевременное лечение ССГ на дооперационном этапе [20].

Среди увлажняющих препаратов низкой вязкости наиболее эффективны лекарственные средства на основе природных мукополисахаридов (натрия гиалуронат, полисахарид из семян тамаринда, декстран и др.) [21, 22]. Именно такие препараты обладают максимальными муколитическими и регенерирующими свойствами [21, 22].

ЦЕЛЬ работы — определить клиническую эффективность бесконсервантного препарата на основе гиалуроната натрия 0,3 % (Гилан) в коррекции проявлений вторичного ССГ у пациентов после ФЭК на основе мониторинга клинико-функциональных характеристик состояния глазной поверхности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 62 пациента (16 мужчин и 46 женщин) в возрасте от 61 до 87 лет (средний возраст — $69,0 \pm 5,4$ года), госпитализированных в БУЗ ОО «КОБ им. В.П. Выходцева» в плановом порядке для оперативного лечения катаракты одного глаза в период с апреля по июнь 2019 г. В исследование не включали пациентов с тяжелыми формами ССГ, дистрофиями роговицы, инфекционными заболеваниями переднего отрезка глаза, с глаукомой, а также с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Всем пациентам перед операцией выполнено стандартное офтальмологическое обследование (офтальмометрия, биометрия, визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия и тонометрия). Дополнительно проводили тест Ширмера I, пробу по Норну, оценку гиперемии конъюнктивы по шкале ORA (Ocular Redness Analysis). Окрашивание конъюнктивы и роговицы производилось лиссаминовым зеленым. Как известно, лиссаминовый зеленый является единственным красителем, не окрашиваю-

щим здоровые эпителиальные клетки. В то же время важной диагностической особенностью лиссаминового зеленого является способность окрашивать главным образом клетки с поврежденной мембраной и/или безжизненные клетки, заполняя их ядра.

Для оценки пробы Норна использовали офтальмологические диагностические флюоресцеиновые тест-полоски (Contacare Ophthalmics and Diagnostics, Индия). Исследование времени разрыва слезной пленки (ВРСП) выполняли по стандартной методике: увлажненную тест-полоску с флюоресцеином помещали на конъюнктиву глазных яблок выше края верхнего лимба в верхненаружном квадранте. После 2–3 мигательных движений производился осмотр на щелевой лампе с использованием синего фильтра с определением появления и распространения разрыва слезной пленки исследуемого глаза. Нормой ВРСП у всех исследуемых пациентов считали ≥ 10 с.

Для оценки состояния суммарной слезопродукции всем пациентам проводили тест Ширмера I при помощи готовых тест-полосок (Bausch & Lomb, США). Исследование слезопродукции выполняли по стандартной методике: конец тест-полоски сгибали под углом 45° , затем ее загнутый конец помещали за нижнее веко исследуемого глаза в наружной трети глазной щели так, чтобы тест-полоска не касалась роговицы. Время исследования составляло 5 мин. Уровень слезопродукции определяли путем измерения длины части полоски, смоченной слезой.

Дополнительно учитывали жалобы пациентов, характерные для ССГ: на сухость глаз, ощущение инородного тела в глазу, боль при инстилляциях.

Обследования проводились всем пациентам накануне оперативного лечения катаракты, клиничко-функциональный мониторинг показал некоторое снижение показателей теста Ширмера и пробы Норна (ВРСП) (табл. 1). В то же время жалоб, специфичных для ССГ, обследуемые не предъявляли, местная терапия слезозаместителями им ранее не проводилась. Затем пациенты были разделены на 2 равные группы.

В основной группе (ОГ, 31 пациент) в дополнение к стандартной послеоперационной терапии (бромфенак 0,09 % с частотой инстилляций 1 раз в день в течение месяца, дексаметазон 0,1 % по убывающей схеме в течение месяца, левофлоксацин 0,5 % 4 раза в день в течение 7 дней) назначали бесконсервантный препарат на основе гиалуроната натрия 0,3 % (Гилан) 4 раза в день в течение месяца. В контрольной группе (КГ, 31 пациент) пациенты получали после ФЭК аналогичную терапию, но без добавления слезозаместительных препаратов. Комплексное обследование пациентов обеих групп повторяли через 7 и 30 дней после ФЭК.

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием программы GraphPad Prism 5 с вычислением среднего значения и среднеквадратичной ошибки ($M \pm m$), а также критерия Стьюдента для определения статистической значимости различия величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клиничко-функционального мониторинга состояния глазной поверхности оперированного глаза у пациентов обеих групп представлены в таблице 1.

Выявлено, что в обеих группах уже до оперативного вмешательства имелось снижение показателей слезопродукции и ВРСП без ярких жалоб, что, безусловно, являлось предпосылкой к развитию вторичного ССГ в послеоперационном периоде. На фоне проводимой терапии все исследуемые параметры у пациентов обеих групп значительно ухудшились к 7-му дню после операции без статистически достоверной разницы между группами. Через 30 дней после ФЭК показатели теста Ширмера I в основной группе увеличились с $7,4 \pm 2,3$ мм (7 дней после операции) до $12,6 \pm 1,7$ мм, что значительно превышало аналогичные показатели у пациентов контрольной группы: с $7,2 \pm 2,1$ мм (7 дней после операции) до $8,7 \pm 2,0$ мм ($p < 0,001$). Показатели пробы Норна также увеличились с $4,3 \pm 1,9$ с (7 дней после операции) до $7,9 \pm 1,3$ с в основной группе и с $4,1 \pm 2,1$ с

Таблица 1. Клиничко-функциональные показатели глазной поверхности у пациентов основной (ОГ) и контрольной (КГ) групп до и после ФЭК, $M \pm m$

Table 1. Clinical and functional parameters of the ocular surface in patients of main (MG) and control (CG) groups before and after cataract phacoemulsification (CPE), $M \pm m$

Показатели Parameters	До операции Before surgery		7 дней после ФЭК 7 days after CPE		30 дней после ФЭК 30 days after CPE	
	ОГ MG	КГ CG	ОГ MG	КГ CG	ОГ MG	КГ CG
Тест Ширмера, мм Schirmer test, mm	$12,9 \pm 1,7$	$12,5 \pm 2,2$	$7,4 \pm 2,3$	$7,2 \pm 2,1$	$12,6 \pm 1,7$	$8,7 \pm 2,0$
	$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p < 0,001$	
Проба Норна, с Norn test, s	$7,6 \pm 1,9$	$7,7 \pm 2,1$	$4,3 \pm 1,9$	$4,1 \pm 2,1$	$7,9 \pm 1,3$	$5,3 \pm 1,2$
	$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p < 0,001$	
Конъюнктивальная инъекция (ORA, балл) Conjunctival injection (ORA, score)	$0,4 \pm 0,5$	$0,5 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,6$	$0,4 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,5$
	$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p < 0,001$	

(7 дней после операции) до $5,3 \pm 1,2$ с в контрольной группе (разница между группами достоверна, $p < 0,001$). Гиперемия конъюнктивы через 30 дней после операции также была выражена меньше в основной группе — $0,4 \pm 0,4$ балла (в сравнении с $1,5 \pm 0,5$ балла через 7 дней после операции), в контрольной группе эти показатели были равны $1,7 \pm 0,6$ балла (7 дней после операции) и $1,4 \pm 0,5$ балла (30 дней после операции) ($p < 0,001$).

Следует также отметить, что у пациентов исследуемой группы прослеживалось значительно более выраженное в сравнении с пациентами контрольной группы уменьшение основных характерных для ССГ жалоб в послеоперационном периоде (табл. 2).

На рисунках 1 и 2 показаны обширные участки ксероза конъюнктивы и роговицы у пациентов Ч. (контрольная группа) и Н. (основная группа) после операции; а на рисунках 3 и 4 — значительное уменьшение участков ксероза через 30 дней на фоне лечения.

ВЫВОДЫ

1. Определена клиническая эффективность применения бесконсервантного препарата на основе гиалуроната натрия 0,3 % (Гилан) в профилактике вторичного ССГ у пациентов, перенесших ФЭК.

2. Мониторинг клинико-функционального состояния глазной поверхности оперированного глаза до ФЭК и через 7 и 30 дней после нее показал улуч-

шение показателей теста Ширмера, пробы Норна, уменьшение гиперемии конъюнктивы, уменьшение зон прокрашивания конъюнктивы и роговицы лиссаминовым зеленым у пациентов обеих групп. В то же время статистически достоверное улучшение объективных показателей, а также существенное снижение основных характерных для ССГ жалоб отмечалось у пациентов основной группы на фоне применения в составе комплексной терапии бесконсервантного препарата на основе гиалуроната натрия 0,3 % (Гилан). Полученные данные следует учитывать при назначении патогенетического лечения вторичного ССГ после ФЭК.

Литература/References

1. *Тонконогий С.В., Бай Л., Васильев А.В.* Исследование динамики слезопродукции у больных с возрастной катарактой до и после проведения факоэмульсификации. Офтальмологические ведомости. 2018; 11 (1): 6–9. doi: 10.17816/OV1116-9 [Tonkonogiy S.V., Bai Lina U., Vasilyev A.V. Investigation of tear production dynamics in patients with age-related cataract before and after phacoemulsification. Ophthalmologicheskie vedomosti. 2018; 11 (1): 6–9 (in Russian). doi: 10.17816/OV1116-9]
2. *Бржеский В.В., Сомов Е.Е.* Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). Санкт-Петербург: САГА; 2002. [Brzheskij V.V., Somov E.E. Corneal and conjunctival xerosis (diagnostic, clinic, therapy). Saint Petersburg: SAGA; 2002 (in Russian)].
3. *Астахов Ю.С., Николаенко В.П.*, ред. Офтальмология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. Москва: Е-нот; 2016. [Astakhov Yu.S., Nikolaenko V.P., eds. Ophthalmology. Pharmacotherapy without mistakes. Guidelines for physicians. Moscow: E-noto; 2016 (in Russian)].

Таблица 2. Данные субъективной оценки состояния глазной поверхности у пациентов основной (ОГ) и контрольной (КГ) групп до и после ФЭК (основные жалобы)

Table 2. Subjective assessment of the ocular surface in patients of main (MG) and control (CG) groups before and after cataract phacoemulsification (CPE) (main complaints)

Показатели Parameters	До операции Before surgery		7 дней после ФЭК 7 days after CPE		30 дней после ФЭК 30 days after CPE	
	ОГ MG	КГ CG	ОГ MG	КГ CG	ОГ MG	КГ CG
Жалобы на сухость глаз Dry eye complaints	–	–	26 (83,9 %)	21 (67,7 %)	9 (29 %)	17 (54,8 %)
Жалобы на ощущение инородного тела в глазу Complaints of foreign body sensation in the eye	–	–	23 (74,2 %)	24 (77,4 %)	6 (19,3 %)	18 (58 %)
Жалобы на боль при инстилляциях Complaints of pain during instillation	–	–	30 (96,8 %)	31 (100 %)	11 (35,5 %)	20 (64,5 %)

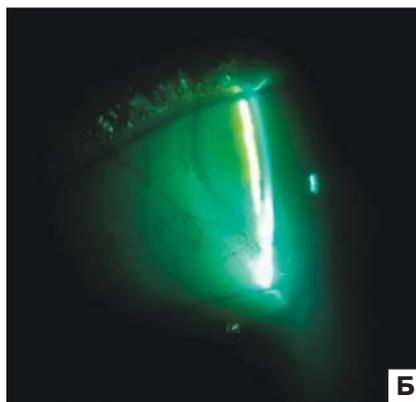
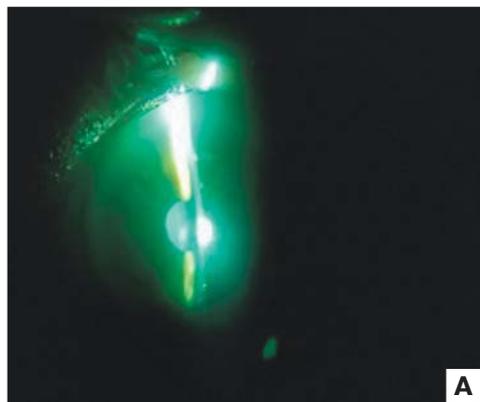


Рис. 1. Пациент Ч. (контрольная группа) в первый день после операции. Прокрашивание конъюнктивы и роговицы лиссаминовым зеленым (А, Б)

Fig. 1. Patient Ch. (control group) on the first day after surgery. Staining of the conjunctiva and cornea with lissamine green (A, B)

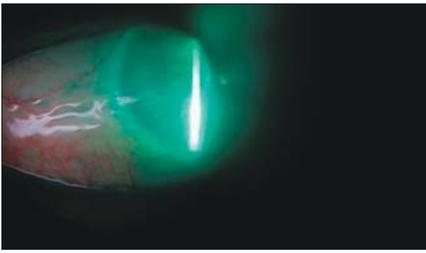


Рис. 2. Пациент Н. (основная группа) в первый день после операции. Прокрашивание конъюнктивы и роговицы лиссаминовым зеленым

Fig. 2. Patient N. (main group) on the first day after surgery. Staining of the conjunctiva and cornea with lissamine green



Рис. 3. Пациент Ч. (контрольная группа) через 30 дней после операции. Прокрашивание конъюнктивы и роговицы лиссаминовым зеленым

Fig. 3. Patient Ch. (control group) 30 days after surgery. Staining of the conjunctiva and cornea with lissamine green

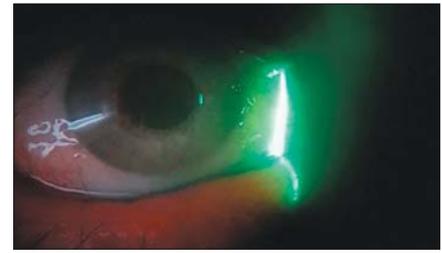


Рис. 4. Пациент Н. (основная группа) через 30 дней после операции. Прокрашивание конъюнктивы и роговицы лиссаминовым зеленым

Fig. 4. Patient N. (main group) 30 days after surgery. Staining of the conjunctiva and cornea with lissamine green

- Foster A. Vision 2020: the cataract challenge. *Community eye health*. 2000; 13 (34): 17–9.
- Garcia-Catalan M.R., Jerez-Olivera E., Benitez-Del-Castillo-Sanchez J.M. Dry eye and quality of life. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol*. 2009; 84 (9): 451–8. doi: 10.4321/s0365-66912009000900004
- Na K.S., Han K., Park Y.G., et al. Depression, stress, quality of life, and dry eye disease in Korean women: a population-based study. *Cornea*. 2015; 34 (7): 733–8. doi: 10.1097/ICO.0000000000000464
- Kasetsuwan N., Satiitpitakul V., Changul T., Jariyakosol S. Incidence and pattern of dry eye after cataract surgery. *PloS One*. 2013; 8 (11): e78657. doi: 10.1371/journal.pone.0078657
- Jiang D., Xiao X., Fu T., et al. Transient tear film dysfunction after cataract surgery in diabetic patients. *PloS One*. 2016; 11(1): e0146752. doi: 10.1371/journal.pone.0146752
- Al-Aqaba M.A., Fares U., Suleman H., et al. Architecture and distribution of human corneal nerves. *British J. Ophthalmol*. 2010; 94 (6): 784–9. doi: 10.1136/bjo.2009.173799
- Сомов Е.Е. Синдромы слезной дисфункции. Санкт-Петербург: Человек; 2011. [Somov E.E. Syndromes of lacrimal dysfunction. Saint Petersburg: Chelovek; 2011 (in Russian)].
- Cho Y.K., Kim M.S. Dry eye after cataract surgery and associated intraoperative risk factors. *Korean J. Ophthalmol*. 2009; 23 (2): 65–73. doi: 10.3341/kjo.2009.23.2.65
- De Paiva C.S., Chen Z., Koch D.D., et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. *Am. J. Ophthalmol*. 2006; 141 (3): 438–45. doi: 10.1016/j.ajo.2005.10.006
- Tasindi E. Синдром «сухого глаза» в послеоперационном периоде. Новое в офтальмологии. 2012; 3: 44–6. [Tasindi E. Dry eye syndrome in the postoperative period. *Novoe v oftal'mologii*. 2012; (3): 44–6 (in Russian)].
- Linna T.U., Vesaluoma M.H., Perez-Santonja J.J., et al. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000; 41 (2): 393–7. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2199874>
- Sahu P.K., Das G.K., Malik A., Biakthangi L. Dry eye following phacoemulsification surgery and its relation to associated intraoperative risk factors. *Middle East Afr. J. Ophthalmol*. 2015; 22 (4): 472–7. doi: 10.4103/0974-9233.151871
- Yu Y., Hua H., Wu M., et al. Evaluation of dry eye after femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg*. 2015; 41(12): 2614–23. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.06.036
- Cetinkaya S., Mestan E., Acir N.O., et al. The course of dry eye after phacoemulsification surgery. *BMC Ophthalmol*. 2015; 15: 68. doi: 10.1186/s12886-015-0058-3
- Еременко А.И., Бойко А.А., Янченко С.В., и др. Профилактика комбинированного синдрома «сухого глаза» у пациентов старшей возрастной группы после катарактальной хирургии. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2006; 3: 122–5. [Eremenko A.I., Boyko A.A., Yanchenko S.V., et al. Prophylaxis of secondary dry eye syndrome after the cataract extraction with IOL implantation. *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2006; (3): 122–5 (in Russian)].
- Полунин Г.С., Куренков В.В., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г. Новая клиническая классификация синдрома «сухого глаза». Катарактальная и рефракционная хирургия. 2003; 3 (3): 53–6. [Polunin G.S., Kurenkov V.V., Safonova T.N., Polunina E.G. New clinical classification of dry eye syndrome. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2003; 3 (3): 53–6 (in Russian)].
- Майчук Ю.Ф., Яни Е.В. Клиническая оценка препаратов гиалуроновой кислоты. Визмед® глазные капли и Визмед-гель® в монодозах в лечении синдрома «сухого глаза». Катарактальная и рефракционная хирургия. 2008; 8 (4): 35–42. [Maychuk Yu.F., Yani E.V. Clinical efficacy of hyaluronic acid preparations: Vismed® (eye drops) and Vismed Gel® (eye gel) in monodoses in the treatment of dry eye. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2008; 8 (4): 35–42 (in Russian)].
- Лебедев О.И., Суров А.В., Акентьева Е.В. Особенности верификации воспалительных заболеваний глаз (на примере субъекта Федерации). Офтальмологические ведомости. 2014; 7 (2): 13–7. [Lebedev O.I., Surov A.V., Akentyeva Ye.V. The progress of diagnostics of inflammatory diseases of the uveal tract in a Russian region. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2014; 7 (2): 13–7 (in Russian)].
- Трубилин В.Н., Седнева Т.А., Капкова С.Г. Слезозаместительная терапия в профилактике и лечении синдрома «сухого глаза» после катарактальной хирургии. Офтальмология. 2013; 10 (1): 56–62. [Trubilin V.N., Sedneva T.A., Kapkova S.G. The tear substitutive therapy for prophylaxis and treatment of dry eye after cataract surgery. *Ophthalmology*. 2013; 10 (1): 56–62 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: О.И. Лебедев — анализ полученных данных; А.В. Суров — концепция и дизайн исследования, написание текста; Г.М. Козаченко — сбор и обработка материала; С.Ю. Тренина — сбор и обработка материала; И.А. Свиная — сбор и обработка материала; Е.В. Акентьева — написание текста; О.Е. Шкутович — написание текста.

Поступила: 28.10.2019
 Переработана: 09.12.2019
 Принята к печати: 12.12.2019

Originally received: 28.10.2019
 Final revision: 09.12.2019
 Accepted: 12.12.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, д. 12, Омск, 644099, Россия

Олег Иванович Лебедев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии

Александр Владимирович Суров, канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии

Светлана Юрьевна Тренина, врач-ординатор

Ирина Андреевна Свинарёва, врач-ординатор
БУЗ ОО «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева», ул. Лермонтова, д. 60, Омск, 644024, Россия

Евгения Витальевна Акентьева, врач-офтальмолог

Галина Михайловна Козаченко, врач-офтальмолог
БУЗ ОО «Городская поликлиника № 10», ул. Моторная, д. 76, Омск, 644109, Россия

Ольга Евгеньевна Шкутович, врач-офтальмолог

Для контактов: Александр Владимирович Суров, abc55.79@mail.ru

Omsk State Medical University, 12, Lenin Str., Omsk, 644099, Russia

Oleg I. Lebedev, Dr. of Med. Sci., Professor, head of chair of ophthalmology

Aleksandr V. Surov, Cand. of Med. Sci., associate professor of chair of ophthalmology

Svetlana Y. Trenina, resident

Irina A. Svinareva, resident

Clinical Ophthalmologic Hospital named after V.P. Vykhodtsev, 60, Lermontov Str., Omsk, 644024, Russia

Yevgeniya V. Akentyeva, ophthalmologist

Galina M. Kozachenko, ophthalmologist

State Public Association City Polyclinic No. 10, 7b, Motornaya St., Omsk, 644109, Russia

Olga E. Shkutovich, ophthalmologist

Contact information: Aleksandr V. Surov, abc55.79@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-42-50>

Фармакоэкономическое исследование применения афлиберцепта у пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации

С.В. Недогода¹, А.С. Саласюк¹, Е.В. Бобыкин², И.Н. Барыкина¹, В.О. Смирнова¹, Е.А. Попова¹

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, площадь Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Россия

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Россия

Цель исследования — оценить экономические и клинические результаты применения ингибиторов ангиогенеза афлиберцепта и ранибизумаба в режиме «лечить и увеличивать интервал» у пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации (вВМД). **Материал и методы.** В ходе исследования проведен анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет и анализ «упущенных возможностей» лечения пациентов с вВМД с помощью интравитреальных инъекций (ИВИ) афлиберцепта в сравнении с ранибизумабом в режиме «лечить и увеличивать интервал» (Treat-and-Extend, T & E). Расчет затрат проводился с точки зрения бюджета системы обязательного медицинского страхования (ОМС). Для расчета количества ИВИ учтены данные сетевого метаанализа (P. Lanzetta и соавт., 2019), включающего скорректированное непрямоe сравнение афлиберцепта и ранибизумаба при вВМД в режиме T & E. Размер когорты пациентов с вВМД, учтенной в анализе влияния на бюджет, составил 1000 пациентов. Для оценки устойчивости результатов применен однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности. **Результаты.** Данные сетевого метаанализа продемонстрировали, что афлиберцепт в режиме T & E и ранибизумаб в режиме T & E имели сопоставимые изменения максимальной скорректированной остроты зрения, однако применение афлиберцепта сопровождалось значительно меньшим: на 6 процедур за 2 года — количеством ИВИ по сравнению с ранибизумабом. Анализ минимизации затрат показал, что применение афлиберцепта позволяет сократить затраты на 36 % за 2 года по сравнению с ранибизумабом в режиме T & E. Применение афлиберцепта в режиме T & E у 1000 пациентов с вВМД позволит сократить расходы ОМС на 281 млн руб. за 2 года терапии. Анализ «упущенных возможностей» показал, что выявленная экономия средств ОМС в результате перевода 1000 пациентов с ранибизумаба на афлиберцепт позволит пролечить дополнительно 563 пациента за 2 года терапии. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость результатов исследования. **Заключение.** Лечение вВМД препаратом Афлиберцепт в режиме T & E позволяет существенно сэкономить ресурсы здравоохранения по сравнению с использованием ранибизумаба в том же режиме.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; антиVEGF; ингибиторы ангиогенеза; ранибизумаб; афлиберцепт; интравитреальные инъекции; «лечить и увеличивать интервал»

Конфликт интересов: Данный фармакоэкономический анализ выполнен при поддержке (спонсорстве) акционерного общества «Байер» (107113, Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2). Акционерное общество «Байер» не оказывало какого-либо влияния на дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Недогода С.В., Саласюк А.С., Бобыкин Е.В., Барыкина И.Н., Смирнова В.О., Попова Е.А. Фармакоэкономическое исследование применения афлиберцепта у пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 42-50. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-42-50>

Pharmacoeconomic research of using aflibercept in patients with the wet age-related macular degeneration

Sergey V. Nedogoda¹, Alla S. Salasyuk¹, Evgeniy V. Bobykin², Irina N. Barykina¹, Victoria O. Smirnova¹, Ekaterina A. Popova¹

¹ Volgograd State Medical University, 3, Ploshchad' Pavshikh Bortsov, 400131, Volgograd, Russia

² Ural State Medical University, 3, Repina St., Ekaterinburg, 620014, Russia
nedogodasv@rambler.ru

Purpose. To evaluate the economic and clinical results of the aflibercept and ranibizumab angiogenesis inhibitors in the treat-and-extend regimen in patients with the “wet” form of age-related macular degeneration (wAMD). **Materials and methods.** We analyzed cost minimization, impact on the budget and “missed opportunities” for the treatment of patients with wAMD using intravitreal injections (IVI) of aflibercept compared to ranibizumab in the “treat-and-extend” regimen (T & E). Costs were calculated with regard to the budget of the system of compulsory health insurance. To calculate the number of IVI, network meta-analysis data (P. Lanzetta, et al., 2019), including a matching-adjusted indirect comparison of aflibercept and ranibizumab in wAMD patients in the T & E regimen, were taken into account. The budget impact analysis involved a cohort of 1,000 wAMD patients. To assess the stability of the results, a one-factor multicomponent sensitivity analysis was used. **Results.** Network meta-analysis data showed that aflibercept and ranibizumab used in the T & E regimen revealed comparable changes in the maximum corrected visual acuity; however, the use of aflibercept required a significantly lower (by 6 procedures in two years) number of IVI compared to ranibizumab. Analysis of cost minimization showed that the use of aflibercept can reduce costs by 36 % in two years compared to ranibizumab in the T & E regimen. The use of aflibercept in the T & E regimen with wAMD will reduce the cost of compulsory medical insurance by 281 million rubles in two years of therapy per 1,000 patients. The analysis of “missed opportunities” showed that budget savings of the compulsory medical insurance as a result of transferring 1,000 patients from ranibizumab to aflibercept will allow an additional 563 patients to be treated in two years. A sensitivity analysis confirmed the robustness of the study results. **Conclusion.** Treating wAMD with aflibercept in the T & E regimen saves a significant part of health protection resources compared to using ranibizumab in the same regimen.

Keywords: age-related macular degeneration; antiVEGF; angiogenesis inhibitors; ranibizumab; aflibercept; intravitreal injection; treat-and-extend

Conflict of interests: This pharmaceutical and economic analysis was supported by JSC “Bayer” (18, Bldg. 2, 3rd Rybinskaya St, 107113, Moscow, Russia). JSC “Bayer” did not influence in any way the study design, analysis, or interpretation of results.

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

For citation: Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Bobykin E.V., Barykina I.N., Smirnova V.O., Popova E.A.

Pharmacoeconomic research of using aflibercept in patients with the wet age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 42-50 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-42-50>

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее заболевание макулярной области глазного дна, которое является главной причиной необратимой слепоты у людей старше 50 лет в развитых странах [1]. По данным зарубежных и отечественных офтальмологов, распространенность ВМД в возрасте 65–74 лет составляет около 15 %, в возрасте 75–84 лет — 25 % и в возраст-

те 85 и более лет — 30 %. В последние годы отмечена тенденция к «омоложению» этого заболевания, когда его симптомы выявляются у лиц более молодой возрастной категории — от 40 лет [2, 3]. В связи с общемировым старением населения прогнозируется значительное увеличение распространенности ВМД в последующие десятилетия, что значительно увеличивает социально-экономическое бремя

заболевания. Так, количество лет инвалидности из-за потери зрения в результате ВМД за последние годы увеличилось на 160 %, а снижение качества жизни при ВМД сопоставимо с таковым при синдроме приобретенного иммунного дефицита (СПИД), почечной недостаточности и нарушении мозгового кровообращения [4].

Согласно российским данным, заболевания сетчатки занимают второе место в структуре первичной инвалидности взрослого населения по зрению с удельным весом 25 %, из которых половина (12,5 %) приходится на ВМД [5]. При этом, согласно данным эпидемиологического исследования, только 27,5 % пациентов с ВМД при остроте зрения ниже 0,1 получают статус инвалидности [6].

Основными формами ВМД являются «сухая», или атрофическая, и «влажная», или неоваскулярная. На долю «влажной» формы в Российской Федерации приходится 10–15 % случаев заболевания [7]. Однако именно «влажная» ВМД (вВМД) вызывает более 80 % случаев слепоты при данной нозологии, а вероятность развития данной формы заболевания на обоих глазах в течение 5 лет составляет 50 % [8, 9].

Эффективных способов лечения вВМД до недавнего времени не существовало. При этом данные анализа 28 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в мире, включавших 4362 пациента, показали, что в случае отсутствия лечения вВМД прогрессивное снижение остроты зрения составляет в среднем одну строку (по таблице Снеллена) за 3 мес, 3 строки — в течение года и 4 строки — за 2 года [8]. Неизбежным исходом заболевания является слабовидение и инвалидность по зрению.

С открытием важной роли фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) и плацентарного фактора роста (Placental Growth Factor, PlGF) в патогенезе этого заболевания стал возможен прогресс в лечении неоваскулярных заболеваний макулы. Биологические препараты на основе рекомбинантных гибридных белков, блокирующие гуморальные факторы эндотелиальной пролиферации: VEGF и PlGF — непосредственно в очаге поражения, предназначенные для интравитреального введения, быстро стали золотым стандартом лечения вВМД.

На сегодняшний день в России только два антиVEGF-агента: ранибизумаб и афлиберцепт — одобрено для применения в офтальмологии [10, 11]. Первым ингибитором ангиогенеза, разрешенным к применению при ВМД в виде интравитреальных инъекций (ИВИ), был ранибизумаб, зарегистрированный в 2008 г. Афлиберцепт, зарегистрированный в РФ в 2016 г., представляет собой рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов рецепторов VEGF 1 и 2, соединенных с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G, связывающий изоформы VEGF-A, а также VEGF-B и PlGF [12, 13].

Оба антиVEGF-препарата включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [14] и доступны в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ) за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) [15], а также входят в российские и европейские клинические рекомендации [16–18].

Основные РКИ — VIEW1 и VIEW2 (VEGF Trap: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) [19] проведены для оценки эффективности и безопасности интравитреального введения афлиберцепта при лечении вВМД в дозировках 0,5 мг ежемесячно, 2 мг ежемесячно и 2 мг один раз в 2 мес после первоначальных трех загрузочных ежемесячных инъекций по сравнению с ежемесячным интравитреальным введением 0,5 мг ранибизумаба. По одинаковым протоколам одновременно проводились два исследования: VIEW1 в США и Канаде и VIEW2 в Азии, Латинской Америке, Европе и Японии. Результаты исследований VIEW1 и VIEW2 через 96 нед показали, что доля пациентов с потерей ≤ 15 букв (здесь и далее приводятся данные остроты зрения по шкале ETDRS) с максимальной корригированной остротой зрения (МКОЗ) по сравнению с исходными данными в группе афлиберцепта не имела статистически значимых отличий от группы ранибизумаба: 92,4 и 91,6 % соответственно. Среднее изменение МКОЗ по сравнению с исходными данными, а также доля пациентов, прибавивших ≥ 15 букв, также были сопоставимы. При этом среднее число ИВИ в группе афлиберцепта за 96 нед лечения было на 40 % меньше, чем в группе ранибизумаба: 11,2 и 16,5 соответственно.

С целью оптимизации ведения пациентов с вВМД и уменьшения количества необходимых ИВИ антиVEGF-препаратов разрабатываются новые режимы терапии, позволяющие персонализировать лечение в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов. Так, режим «лечить и увеличивать интервал» (Treat-and-Extend, T & E) подразумевает проведение инъекций антиVEGF-препаратов один раз в месяц до исчезновения признаков активности заболевания. Если таковые признаки не выявляются, интервал между ИВИ последовательно увеличивают, как правило на 2 нед, до достижения максимального интервала в 12 или 16 нед. В случае возобновления активности заболевания интервал между ИВИ сокращают. Данный режим является наиболее удобным как для пациента, так и для врача. Клинические исследования продемонстрировали, что применение антиVEGF-препаратов в режиме T & E позволяет значительно улучшить функциональные показатели пациентов с вВМД при снижении необходимого количества инъекций [20].

Удобство и эффективность данного режима привели к тому, что в 2019 г. в рамках всемирного опроса, проведенного Американским обществом специалистов по сетчатке (ASRS), его назвали предпочтительным для начала антиVEGF-терапии

вВМД более 86 % офтальмологов из США и более 66 % из Европы [21].

Применение препарата Афлиберцепт в режиме Т & Е изучали в открытом рандомизированном клиническом исследовании ALTAIR, включившем 246 пациентов с вВМД [22]. Все пациенты получили три ежемесячные загрузочные инъекции и еще одну инъекцию через 2 мес. Затем пациенты были рандомизированы в две группы: в первой группе пациентам выполняли инъекции в режиме Т & Е с изменением интервала между инъекциями на 2 нед, а во второй — с изменением интервала на 4 нед. Минимальный интервал между инъекциями в обеих группах составил 8 нед, а максимальный — 16 нед. Через год терапии у пациентов в первой группе МКОЗ в среднем повысилась на +9,0 буквы, в то время как во второй группе — на +8,4 буквы. Среднее количество инъекций составило 7,2 и 6,9 в год соответственно.

Таким образом, применение афлиберцепта в режиме Т & Е обладает высокой эффективностью и удобством для пациента, поскольку афлиберцепт не требует ежемесячного контроля лечения с использованием инструментальных методов диагностики.

Ввиду хронического характера заболевания и необходимости длительного лечения актуальным вопросом в терапии пациентов с вВМД остается подбор оптимального режима дозирования, который позволил бы снизить количество необходимых инъекций без снижения терапевтического эффекта, что в свою очередь привело бы к оптимизации расходов здравоохранения. До настоящего времени в России опубликовано несколько клинико-экономических исследований, посвященных антиангиогенной терапии в офтальмологии. Во всех этих работах приводится сравнение результатов применения афлиберцепта и ранибизумаба при диабетическом макулярном отеке (ДМО) [23–25] или ВМД [26, 27] в различных режимах. При этом до настоящего времени нет отечественных исследований, рассматривающих в сравнительном аспекте применение афлиберцепта и ранибизумаба в наиболее передовом из существующих режиме дозирования Т & Е.

ЦЕЛЬ данного исследования — оценка клинико-экономических результатов применения различных схем терапии антиVEGF-препаратов в режиме Т & Е у пациентов с вВМД для оптимального планирования бюджета системы здравоохранения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сравнительная оценка эффективности и безопасности. На первом этапе клинико-экономического исследования в ходе информационного поиска был проведен анализ сравнительной эффективности и безопасности применения антиVEGF-препаратов у пациентов с установленным диагнозом вВМД в режиме Т & Е. Поиск опубликованных результатов РКИ и сетевых метаанализов афлиберцепта и ранибизумаба осуществлен в базах данных Medline/Pubmed, eLIBRARY и других открытых источниках с использованием следующих ключевых терминов: “aflibercept”, “ranibizumab”, “anti-VEGF”, “age-related macular degeneration”, “афлиберцепт”, “ранибизумаб”, «антиVEGF-препараты», «возрастная макулярная дегенерация».

По результатам поиска выявлено, что прямые сравнительные РКИ афлиберцепта и ранибизумаба при вВМД в режиме Т & Е отсутствуют. В качестве основы анализа эффективности был отобран сетевой метаанализ P. Lanzetta и соавт. (2019), включающий скорректированное не прямое сравнение афлиберцепта и ранибизумаба при вВМД в режиме Т & Е в течение 2 лет [28].

Анализ проведен на основе результатов шести РКИ (ALTAIR, VIEW1 и VIEW2, CATT, CANTREAT и TREX). Результаты показали, что после 24 мес лечения афлиберцепт и ранибизумаб были сопоставимы по изменению МКОЗ. Однако применение афлиберцепта было связано со значительно меньшим количеством инъекций: в сравнении с ранибизумабом количество ИВИ было меньше на -5,93 [-7,42; -4,45].

Анализ затрат. Анализ затрат учитывал только прямые медицинские затраты, связанные с лечением пациентов с вВМД, нуждающихся в антиVEGF-терапии, а именно, расходы на госпитализацию с целью ИВИ антиангиогенных лекарственных препаратов.

Для оценки затрат на лечение антиVEGF-препаратами взяты медианы числа ИВИ афлиберцепта и ранибизумаба по данным непрямого сравнения P. Lanzetta и соавт. [28] (табл. 1). При этом следует отметить, что использование медиан не противоречит методологическим рекомендациям проведения анализа затрат [29].

Как уже было указано ранее, афлиберцепт и ранибизумаб включены в перечень ЖНВЛП и могут

Таблица 1. Количество интравитреальных инъекций для препаратов сравнения [28]

Table 1. The number of intravitreal injection for comparison drugs [28]

МНН INN	Количество интравитреальных инъекций за 2 года терапии The number of intravitreal injections for 2 years of therapy	95 % ДИ 95 % CI
Афлиберцепт 40 мг/мл Aflibercept 40 mg/ml	10,53	9,97–11,08
Ранибизумаб 10 мг/мл Ranibizumab 10 mg/ml	16,46	14,98–17,95

Примечание. МНН — международное непатентованное наименование, ДИ — доверительный интервал.

Note. INN — international nonproprietary name, CI — confidence interval.

быть доступны для лечения пациентов в рамках ПГГ за счет средств ОМС в условиях дневного стационара (ДС) или круглосуточного стационара (КС).

Затраты включали в себя госпитализацию в КС с целью выполнения ИВИ. Для их расчета использован коэффициент затратноемкости (КЗ) для клинико-статистической группы (КСГ) st21.005 «Операции на органе зрения (уровень 5)», равный 2,11 [30], размер норматива финансовых затрат, утвержденного ПГГ [15], а также поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки от норматива финансовых затрат, установленного ПГГ [31]. Таким образом, затраты на один случай госпитализации в КС для выполнения ИВИ составили 47 610 руб. Аналогично проведен расчет затрат на один случай госпитализации для ИВИ в рамках ДС (табл. 2). Затраты на один случай госпитализации в ДС с целью выполнения ИВИ составили 47 127 руб. В модели сделано допущение, что ИВИ проводятся в ДС и КС в соотношении 1:1.

Анализ минимизации затрат. По данным сетевого метаанализа выявлено, что в отношении улучшения МКОЗ афлиберцепт в режиме Т & Е сопоставим по эффективности с ранибизумабом в режиме Т & Е. Согласно методическим рекомендациям по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата, при отсутствии статистически значимых различий по эффективности между лекарственным препаратом (в данном исследовании — афлиберцепт) и препаратом сравнения (ранибизумаб) используется метод минимизации затрат, являющийся вариантом анализа «затраты-эффективность» [29]. Вследствие чего в качестве метода клинико-экономического анализа выбран анализ «минимизации затрат», который проводили с помощью следующей формулы:

$$CMA = DC_{AFL} - DC_{RBZ},$$

где CMA — значение «минимизации затрат», соответствующее разнице между итоговыми затратами на две схемы терапии, руб.; DC_{AFL} — прямые затраты на ИВИ афлиберцепта в режиме Т & Е, руб.; DC_{RBZ} — прямые затраты на ИВИ ранибизумаба в режиме Т & Е, руб.

Анализ влияния на бюджет. Анализ влияния на бюджет проводился с точки зрения бюджета здравоохранения и учитывал только прямые медицинские затраты. Горизонт исследования составил 2 года и был обусловлен наличием данных о частоте ИВИ антиVEGF-препаратов только за первые 2 года терапии по данным сетевого метаанализа сравнения P. Lanzetta и соавт. [28]. Анализ проведен из расчета на популяцию в 1000 пациентов.

Анализ влияния на бюджет рассчитывался по следующей формуле:

$$BIA = S(1) - S(2),$$

где BIA — результат анализа влияния на бюджет, руб.; $S(1)$ — суммарные затраты на когорту пациентов с ВМД, получающих лечение афлиберцептом, руб.; $S(2)$ — суммарные затраты на когорту пациентов с ВМД, получающих лечение ранибизумабом, руб. [32].

На основе результатов анализа влияния на бюджет с целью оценки полученного экономического эффекта проведен анализ «упущенных возможностей». Проанализировано, какое число пациентов можно дополнительно пролечить при использовании наиболее экономичной схемы терапии в рамках фиксированного бюджета. Расчет анализа «упущенных возможностей» проводился на основе следующей формулы:

$$MA = \Delta S / Cost (min),$$

где MA — результат анализа «упущенных возможностей»; ΔS — разность суммарных экономических эффектов двух сравниваемых технологий здравоохранения; $Cost (min)$ — расходы на исполь-

Таблица 2. Данные для расчета стоимости ИВИ [15, 29–31]
Table 2. Data for calculating the cost of intravitreal injection [15, 29–31]

Стационар Hospital	Норматив финансовых затрат, руб. Ratio of financial costs, rub.	Поправочный коэффициент Correction factor	Наименова- ние клинико- статистической группы Name of the diagnostically related group	Наименование услуги Name of service	Клинико-статисти- ческая группа Diagnostically related group	Коэффициент затратноемкости Cost factor
Дневной Diurnal	20 454,40	0,60	Операции на органе зрения (уровень 5) Eye surgery (level 5)	Интравитреаль- ное введение лекарственных препаратов Intravitreal drug injections	ds21.006	3,84
Круглосуточный Day-and-night	34 713,7	0,65	Операции на органе зрения (уровень 5) Eye surgery (level 5)	Интравитреаль- ное введение лекарственных препаратов Intravitreal drug injections	st21.005	2,11

зование наименее затратной технологии здравоохранения [32].

Анализ чувствительности. С целью изучения влияния изменчивости параметров проведенного анализа на результаты исследования и проверки устойчивости результатов к изменению вводных параметров модели проведен однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности. В качестве изменяющихся параметров, которые влияют на результат, выбраны такие факторы, как: стоимость одной ИВИ в рамках ОМС (с учетом проведения в КС и ДС в соотношении 1:1), количество ИВИ и размер популяции. Уровень неопределенности для исследуемых параметров был 20 %, т. е. изменение базового значения параметра составляло $\pm 20\%$. Для параметра количества проведенных ИВИ для минимального и максимального значения использован 95%-ный ДИ из сетевого метаанализа.

По итогам анализа чувствительности определены параметры, которые наиболее значительно отразились на конечном результате анализа влияния на бюджет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведения настоящего исследования построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel 2010, которая позволяет провести оценку экономических последствий лечения пациентов с ВМД с помощью различных вариантов антиVEGF-терапии в режиме Т & Е.

Анализ минимизации затрат. Как было указано выше, в анализе затрат учитывались прямые медицинские затраты на госпитализацию за счет средств ОМС для выполнения ИВИ у пациентов, применяющих различные варианты антиVEGF-терапии в режиме Т & Е (афлиберцепт или ранибизумаб). Для расчета общего числа требуемых ИВИ на одного пациента были использованы данные сетевого метаанализа.

Итоговые затраты системы ОМС на ведение одного пациента за два года составили 498 789 руб. при использовании афлиберцепта против 779 684 руб. при применении ранибизумаба. Таким образом, стоимость применения афлиберцепта у одного пациента с ВМД в режиме Т & Е на 280 895 руб. (на 36 %) ниже по сравнению с использованием ранибизумаба в течение 2-летнего периода (табл. 3), что связано с меньшим количеством ИВИ афлиберцепта.

Анализ влияния на бюджет. Анализ влияния на бюджет при применении антиVEGF-терапии показал, что прямые медицинские затраты системы здравоохранения на лечение пациентов с ВМД ($n = 1\ 000$) антиангиогенной терапией на основе афлиберцепта в режиме Т & Е в течение 2 лет составят 499 млн руб. В то же время затраты при использовании ранибизумаба в аналогичных условиях могут достигнуть 780 млн руб. (рис. 1).

Перевод 1000 пациентов с ВМД с ранибизумаба на афлиберцепт в режиме Т & Е позволит уменьшить

количество госпитализаций на 5930 за 2 года. В свою очередь, сокращение количества госпитализаций для проведения антиангиогенной терапии с применением афлиберцепта в режиме Т & Е приводит к экономии бюджетных средств в размере 281 млн руб. (36 %) в течение 2 лет терапии при расчете на 1000 пациентов с ВМД.

Далее был проведен анализ «упущенных возможностей», который показал, что перевод 1000 пациентов с ВМД с терапии ранибизумабом на терапию афлиберцептом приводит к экономии денежных средств, достаточной для того, чтобы в рамках фиксированного бюджета еще 563 пациента с ВМД были дополнительно пролечены афлиберцептом в режиме Т & Е в течение 2 лет.

Анализ чувствительности. Для оценки устойчивости результатов анализа влияния на бюджет проведен однофакторный многокомпонентный анализ чувствительности. Как указано ранее, уровень неопределенности был равен 20 %. Таким образом, выбранные параметры были изменены на $\pm 20\%$ от базового (детерминированного) уровня.

Оценено влияние изменений следующих параметров:

- 1) стоимость проведения ИВИ;
- 2) количество инъекций (афлиберцепт);
- 3) количество инъекций (ранибизумаб);
- 4) количество пациентов с ВМД.

Таблица 3. Анализ минимизации затрат на одного пациента при различных схемах антиVEGF-терапии, руб.

Table 3. Cost minimization analysis per patient for various anti-VEGF therapy regimens, rub.

Группа сравнения Comparison group	Прямые затраты, руб. Direct costs, rub.
Афлиберцепт Aflibercept	498 789
Ранибизумаб Ranibizumab	779 684
Экономия Economy	280 895 (36 %)

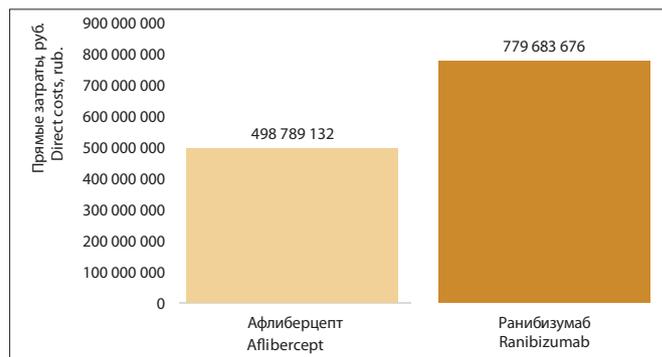


Рис. 1. Прямые затраты на ведение 1000 пациентов с ВМД при применении различных вариантов антиангиогенной терапии в режиме Т & Е, руб.

Fig. 1. Direct costs for the management of 1000 patients with wAMD when using various options for antiangiogenic therapy in the T&E regimen, rub.

Анализ чувствительности показал, что экономия при использовании афлиберцепта устойчива к изменению вводных параметров (изменение числа инъекций, стоимость терапии, а также количество пациентов). Как показано на рисунке 2, значение экономии затрат при изменении параметров остается в рамках -350...-200 млн руб., т. е. в отрицательном диапазоне (диапазоне, отражающем экономию средств).

Таким образом, схема терапии больных с ВМД с применением афлиберцепта в режиме Т & Е по сравнению с использованием ранибизумаба приводит к снижению прямых медицинских затрат и уменьшению объемов медицинской помощи независимо от изменения вводных параметров на $\pm 20\%$ от базового уровня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное фармакоэкономическое исследование продемонстрировало, что терапия больных с ВМД с применением афлиберцепта в режиме Т & Е по сравнению с использованием ранибизумаба в режиме Т & Е является более экономичным, ресурсосберегающим методом лечения, поскольку снижает прямые медицинские затраты и сокращает объемы медицинской помощи, вследствие чего позволяет пролечить большее число пациентов. Анализ минимизации затрат показал, что афлиберцепт в режиме Т & Е характеризуется меньшей стоимостью при сопоставимой эффективности: прямые затраты на применение афлиберцепта в течение 2 лет на одного пациента ниже на 280 895 руб. (на 36 %) в сравнении с ранибизумабом в связи с меньшим количеством требуемых инъекций. Применение афлиберцепта в режиме Т & Е у 1000 пациентов позволит сократить количество госпитализаций на 5930 случаев, что приведет к снижению расходов ПГГ на 281 млн руб. (36 %) за 2 года терапии. Анализ «упущенных возможностей» показал, что это позволит дополнительно пролечить афлиберцептом в течение 2 лет 563 пациента. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость

результатов исследования при изменении данных на $\pm 20\%$ от базового уровня.

Литература/References

1. Birch D.G., Liang F.Q. Age-related macular degeneration: a target for nanotechnology derived medicines. Int. J. Nanomedicine. 2007; 2 (1): 65–77. doi:10.2147/nano.2007.2.1.65
2. 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 Global Health. 2014; 2 (2): e106–e116 doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1
3. Winiarczyk M., Kaarniranta K., Winiarczyk S., et al. Tear film proteome in age-related macular degeneration. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2018 Jun; 256 (6): 1127–39. doi:10.1007/s00417-018-3984-y
4. Schmidt-Erfurth U., Chong V., Loewenstein A., et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br. J. Ophthalmol. 2014 Sep; 98 (9): 1144–67. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305702
5. Нероев В.В. Инвалидность по зрению в Российской Федерации. Доклад на офтальмологическом конгрессе «Белые ночи — 2017». Санкт-Петербург; 2017. Available at: <http://avo-portal.ru/events/reports/item/266-invalidnost-po-zreniyu-v-rossiyskoy-federatsii> [Neroev V.V. Visual impairment in the Russian Federation. Report at the Ophthalmological Congress “White Nights-2017”. Sankt-Peterburg; 2017 (in Russian). Available at: <http://avo-portal.ru/events/reports/item/266-invalidnost-po-zreniyu-v-rossiyskoy-federatsii>]
6. Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4 (2): 4–9. [Neroev V.V. Russia's nationwide epidemiological noninvasive study of patients with wet age-related macular degeneration. Russian Ophthalmological Journal. 2011; 4 (2): 4–9 (in Russian)].
7. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Возрастная макулярная дегенерация. Москва; 2013. [Bikbov M.M., Fayzrahmanov R.R., Yarmukhametova A.L. Age-related macular degeneration. Moscow; 2013 (in Russian)].
8. Wong T.Y., Chakravarthy U., Klein R., et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. Ophthalmology. 2008; 115 (1): 116–26. doi: 10.1016/j.optha.2007.03.008
9. Pece A., Azzolini C., Parodi, et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with age-related macular degeneration eligible for ranibizumab. Expert Review of Ophthalmology. 2012; 7 (3): 219–25. doi:10.1586/eop.12.24
10. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Луцентис (Ранибизумаб). Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=53dce52a-c73d-4650-995c-17e7a906fbdcc&t [Instructions for use of the medicinal product for medical use of Lucentis (ranibizumab) (in Russian). Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=53dce52a-c73d-4650-995c-17e7a906fbdcc&t].
11. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эйлеа (Афлиберцепт). Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af79fb71-d44a-436e-bfed-9eac2d58685&t [Instructions for use of the drug for medical use of Eilea (aflibercept) (In Russian). Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af79fb71-d44a-436e-bfed-9eac2d58685&t].
12. Holash J., Davis S., Papadopoulos N., et al. VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. Proc. of the National Academy of Sciences. Aug 2002; 99 (17): 11393–8. doi: 10.1073/pnas.172398299
13. Бобыкин Е.В. Режимы применения антиангиогенной терапии для лечения заболеваний макулы в офтальмологии. Обзор литературы. Практическая медицина. 2018; 16 (5): 104–11.

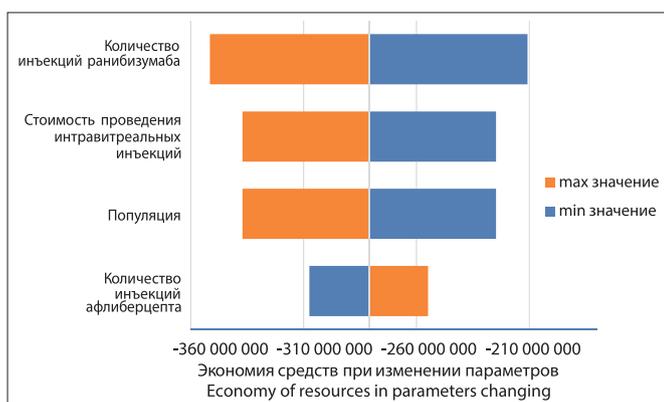


Рис. 2. Результаты анализа чувствительности
Fig. 2. Results of sensitivity analysis

- doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-5-104-111 [Bobykin E.V. Anti-angiogenic therapy for treatment of macular disorders in ophthalmology. Literature review. Practical medicine. 2018; 16 (5): 104–111 (in Russian). doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-5-104-111]
14. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 года № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Order of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 No. 2406-r “On approval of the list of vital and essential medicines for 2020, as well as lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines needed to provide medical care” (in Russian)].
 15. Постановление Правительства РФ от 07.12.2019 № 1610 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation of December 07, 2019 N 1610 “About the Program of State Guarantees for the Free Provision of Medical Assistance to Citizens for 2020 and for the Planning Period 2021 and 2022” (in Russian)].
 16. *Нероев В.В., ред.* Офтальмология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Neroev V.V., ed. Ophthalmology: clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian)].
 17. NICE, “Age-related macular degeneration: diagnosis and management”, 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82>
 18. *Охоцимская Т.Д., Зайцева О.В.* Афлиберцепт в лечении заболеваний сетчатки. Обзор клинических исследований. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (2): 103–111. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111> [Okhotsimskaya T.D., Zaitseva O.V. Aflibercept for the therapy of retinal diseases. A review of clinical studies. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (2): 103–111 (in Russian). doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111>]
 19. *Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.F., et al.* Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. Ophthalmology. 2014 Jan; 121 (1): 193–201. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.011
 20. *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 [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]
 21. *Singh R.P., Stone T.W., Hahn P., eds.* 2019 Global trends in retina survey: Chicago, IL. American Society of Retina Specialists; 2019. Available at: <https://www.asrs.org/content/documents/2019-global-trends-survey-for-website.pdf>
 22. *Ohji M., Okada A.A., Takahashi K., Kobayashi M., Terano, Y.* Two different treat and extend dosing regimens of intravitreal Aflibercept for AMD in Japanese patients: 52 week results of the ALTAIR study. In: Proc. of the 17th EURETINA Congress, Barcelona; 2017.
 23. *Проценко М.В.* Экономический анализ афлиберцепта при диабетическом макулярном отеке. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016; 2 (24): 67–71. [Protsenko M.V. Economic analysis of aflibercept in diabetic macular edema. Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor. 2016; 2 (24): 67–71 (in Russian)].
 24. *Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Шишкин М.М.* Фармакоэкономический анализ применения ранибизумаба и афлиберцепта для лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком. Качественная клиническая практика. 2017; 4: 17–30. doi: 10.24411/2588-0519-2017-00026 [Cheberda A.E., Belousov D.Y., Shishkin M.M. Pharmacoeconomic analysis of ranibizumab and aflibercept for treatment of diabetic macular edema. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2017; (4): 17–30 (in Russian) doi: 10.24411/2588-0519-2017-00026]
 25. *Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Попова Е.А.* Фармакоэкономический анализ применения антиангиогенной лекарственной терапии при лечении диабетического макулярного отека. Качественная клиническая практика. 2018; (3): 45–55. doi:10.24411/2588-0519-2018-10050 [Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S., Smirnova V.O., Popova E.A. Pharmacoeconomic analysis of anti-angiogenic therapy for diabetic macular edema. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2018; (3): 45–55 (in Russian) doi:10.24411/2588-0519-2018-10050]
 26. *Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Шишкин М.М.* Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов VEGF для лечения пациентов с «влажной» возрастной макулярной дегенерацией. Качественная клиническая практика. 2017; 4: 4–16. doi: 10.24411/2588-0519-2017-00025 [Cheberda A.E., Belousov D.Y., Shishkin M.M. Pharmacoeconomic analysis of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2017; (4): 4–16 (in Russian). doi: 10.24411/2588-0519-2017-00025]
 27. *Герасимова К.В., Деркач Е.В., Лоскутов И.А.* Клинико-экономический анализ афлиберцепта при «влажной» форме возрастной макулярной дегенерации. Офтальмологические ведомости. 2016; 9 (2): 30–5. doi: 10.17816/OV9230-35 [Gerasimova K.V., Derkach E.V., Loskutov I.A. Economic analysis of aflibercept in the wet form of age-related macular degeneration. Ophthalmology journal. 2016; 9 (2): 30–5. doi: 10.17816/OV9230-35]
 28. *Lanzetta P., Ohji M., Korobelnik J.F., et al.* Efficacy and treatment burden of intravitreal Aflibercept vs Ranibizumab Treat-and-Extend regimens at 2 years: network meta-analysis incorporating individual patient data meta-regression and matching-adjusted indirect comparison (EURETINA) 2019, September. Available at: <http://www.euretina.org/congress/paris-2019/paris-2019-abstracts/?session=794&type=1>
 29. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Доступно на: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g.pdf [Guidelines for conducting a comparative clinical and economic evaluation of a drug. Federal State Budgetary Institution “CEKKMP” of the Ministry of Health of Russia (In Russian). Available at: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g.pdf]
 30. Совместное письмо от 12.12.2019 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11-7/И/2-11779 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 17033/26-2/и «Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». Доступно на URL: <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/metodicheskie-rekomendatsii-po-sposobam-oplaty-meditsinskoj-pomoshchi-za-schet-sredstv-oms/> [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 11-7/i/2-11779 and the Federal Fund No. 17033/26-2/i and dated December 12, 2019 “Methodological recommendations on methods of paying for medical care at the expense of means of compulsory health insurance” (in Russian). Available at: <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/metodicheskie-rekomendatsii-po-sposobam-oplaty-meditsinskoj-pomoshchi-za-schet-sredstv-oms/>]
 31. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Доступно на: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g.pdf [Guidelines for assessing the impact on the budget as part of the implementation of the State Guarantee Program for the free provision of medical care to citizens. Federal State Budgetary Institution “CEKKMP” of the Ministry of Health of Russia (in Russian)]. Available at: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g.pdf]

32. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Угрехелидзе Д.Т. Методологические основы анализа «влияния на бюджет». Фармакоэкономика: теория и практика. 2015; 3 (4): 5–8. doi:10.30809/phe.4.2015.5 [Yagudina R.I., Serpik V.G., Ugrekheldze D.T. Methodological

basis for budget impact analysis. Pharmacoeconomics: theory and practice. 2015; 3 (4): 5–8 (in Russian) doi:10.30809/phe.4.2015.5]

Вклад авторов в работу: все авторы внесли эквивалентный вклад в данное исследование и в подготовку публикации.

Поступила: 16.01.2020

Переработана: 18.01.2019

Принята к печати: 22.01.2020

Originally received: 16.01.2020

Final revision: 18.01.2019

Accepted: 22.01.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, площадь Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Россия

Сергей Владимирович Недогода, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ORCID ID: 0000-0001-5981-1754, SPIN-код: 7005-7846

Алла Сергеевна Саласюк, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ORCID ID: 0000-0002-6611-9165, SPIN-код: 2651-2916

Ирина Николаевна Барыкина, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ORCID ID: 0000-0002-7061-6164 SPIN-код: 5894-7499

Виктория Олеговна Смирнова, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования, ORCID ID: 0000-0002-0646-5824, SPIN-код: 4601-9910

Екатерина Андреевна Попова, аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ORCID ID: 0000-0002-3498-7718, SPIN-код: 6983-1086

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Россия

Евгений Валерьевич Бобыкин, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии, ORCID ID: 0000-0001-5752-8883, SPIN-код: 2705-1425

Для контактов: Сергей Владимирович Недогода, nedogodasv@rambler.ru

Volgograd State Medical University, 3, Ploshchad' Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia

Sergey V. Nedogoda, Dr. of Med. Sci., Professor, head of the department of therapy and endocrinology of the faculty of advanced training of physicians, ORCID ID: 0000-0001-5981-1754

Alla S. Salasyuk, Cand. of Med. Sci., assistant of the department of therapy and endocrinology of the faculty of advanced training of physicians, ORCID ID: 0000-0002-6611-9165

Irina N. Barykina, Cand. of Med. Sci., assistant professor of the department of therapy and endocrinology of the faculty of advanced training of physicians, ORCID ID: 0000-0002-7061-6164

Victoria O. Smirnova, Cand. of Med. Sci., assistant of the department of therapy and endocrinology of the faculty of advanced training of physicians, ORCID ID: 0000-0002-0646-5824

Ekaterina A. Popova, post-graduate student of the department of therapy and endocrinology of the faculty of advanced training of physicians, ORCID ID: 0000-0002-3498-7718

Ural State Medical University, 3, Ulitsa Repina, Yekaterinburg, 620014, Russia

Evgeniy V. Bobykin, Cand. of Med. Sci., assistant professor of the department of ophthalmology, ORCID ID: 0000-0001-5752-8883

Contact information: Sergey V. Nedogoda, nedogodasv@rambler.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-51-58>



Роль полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* в развитии начальной меланомы хориоидеи

С.В. Саакян¹, М.Р. Хлгатын¹, А.Ю. Цыганков¹, А.М. Бурденный², В.И. Логинов²

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБУН «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАН, ул. Балтийская, д. 8, Москва, 125315, Россия

Цель работы — определить ассоциацию полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* с риском развития начальной меланомы хориоидеи (НМХ) и изучить частоту распределения генотипов полиморфного гена *ABCB1* у пациентов с НМХ. **Материал и методы.** В дизайне проспективного исследования обследовали 26 ранее не леченных пациентов с НМХ (7 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 32 до 80 лет (средний возраст — $59,0 \pm 14,3$ года). Всем пациентам проводили общеофтальмологические обследования и специальную инструментальную диагностику (ультразвуковое исследование, спектральную оптическую когерентную томографию, ОКТ-ангиографию). Монокулярная форма диагностирована у 25 (96 %) пациентов, бинокулярная форма — у 1 (4 %) пациента (всего 27 глаз). Материалом для исследования служила геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови пациентов с НМХ. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длины рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). **Результаты.** Показана статистически значимая ассоциация генотипа *CC* с риском развития НМХ и значимая связь генотипа *TT* гена *ABCB1* с низким риском развития опухоли. Выявлена достоверная ассоциация генотипа *CT* маркера *C3435T* гена *ABCB1* с наличием очагов оранжевого пигмента на поверхности опухоли и отягощенным онкологическим семейным анамнезом больных НМХ. **Заключение.** Выявленные результаты в перспективе можно использовать для разработки современных подходов к прогнозированию течения НМХ, а также для скрининга пациентов.

Ключевые слова: начальная меланома хориоидеи; молекулярно-генетическое исследование; ген *MDR1/ABCB1*

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Саакян С.В., Хлгатын М.Р., Цыганков А.Ю., Бурденный А.М., Логинов В.И.

Роль полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* в развитии начальной меланомы хориоидеи. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 51-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-51-58>

The role of the C3435T polymorphic marker of the ABCB1 gene in the development of early choroidal melanoma

Svetlana V. Saakyan¹, Mariam R. Khlgatyan¹, Alexander Yu. Tsygankov¹, Alexey M. Burdennyi², Vitaly I. Loginov²

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St, Moscow, 105062, Russia

² Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia
khlgtatyanmariam@yandex.ru

The aim of the work is to find out how the ABCB1 C3435T polymorphism gene is associated with the risk of early choroid melanoma (ECM) and to study the genotypes distribution frequency of the ABCB1 polymorphic gene in ECM patients. **Material and methods.** The prospective study included 26 previously untreated ECM patients (7 men and 19 women) aged 32 to 80 (mean age 59.0 ± 14.3 years). All patients underwent general ophthalmological examinations and special instrumental diagnostics (ultrasound examination, spectral optical coherence tomography, OCT angiography). Monolateral ECM was diagnosed in 25 patients (96 %), bilateral ECM in 1 patient (4 %). In all, 27 eyes were affected. The material for the study was genomic DNA taken from peripheral blood leukocytes from patients with ECM. Genotyping was carried out using the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis. **Results.** Significant associations were found between (1) the CC genotype and the risk of ECM and (2) between the TT genotype and a low risk of tumor development. A reliable association of the CT genotype of the ABCB1 C3435T polymorphism gene with the presence of orange pigment on the tumoral surface and the familial cancer history of ECM patients was revealed. **Conclusion.** In the future, the obtained results can be used in the development of innovative approaches predicting the course of melanoma, and in patient screening.

Keywords: early choroidal melanoma; genetic research; MDR1/ABCB1 gene

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.

For citation: Saakyan S.V., Khlgatyan M.R., Tsygankov A.Yu., Burdennyi A.M., Loginov V.I. The role of the C3435T polymorphic marker of the ABCB1 gene in the development of early choroidal melanoma. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 51-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-51-58>

Уvealная меланома (УМ) является злокачественной внутриглазной опухолью меланоцитарного генеза, которая несет угрозу для жизни пациента [1]. Среди меланом других локализаций частота заболеваемости УМ составляет 12–15 %, а доля УМ среди внутриглазных новообразований составляет 85–88 % [1]. По данным литературы, заболеваемость УМ в мире варьируется от 1 до 23 человек на 1 млн взрослого населения в год [2, 3]. По результатам исследований, проведенных Е. Кужала и соавт. [4], частота выявления начальной меланомы хориоидеи (НМХ) составляет 24 %, а выживаемость при 10-летнем наблюдении — 89 %. Вероятность метастазирования НМХ может достигать 12 % при 10-летнем наблюдении [5]. УМ является мультифактор-

ным заболеванием, в связи с этим поиску факторов прогноза уделяется большое значение [1–3]. В настоящее время основное внимание направлено на молекулярно-генетические факторы [6–11]. Накоплен значительный опыт изучения цитогенетических изменений, характерных для УМ [6–11]. Выявлена взаимосвязь между полной потерей (моносомией) копии хромосомы 3 в ткани опухоли с неблагоприятным витальным прогнозом [6–11]. Показано, что удвоение хромосомы 8q и перестройки в коротком плече хромосомы 1 ассоциированы с ускорением прогрессирования опухоли [12, 13]. Помимо хромосомных aberrаций, для УМ характерны специфические мутации в генах. Ключевыми из них являются *GNAQ*, *GNA11*, *PLCB4*, *CYSLTR2*, *SF3B1*, *EIF1AX*,

метилование промоторных районов гена *RASSF1A*, полиморфизм гена *ABCB1/MDR1*, мутации в гене *BAP1* и изменение экспрессии белка *BAP1* [8, 14]. Указанные молекулярно-генетические маркеры позволяют дифференцировать УМ от других первичных опухолей и прогнозировать течение опухолевого процесса [8]. Полиморфизм гена *ABCB1/MDR1* представляет особый интерес в связи с риском развития и прогностической значимостью УМ [15, 16]. Однако отсутствие исследований, направленных на изучение частоты распределения генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1/ABCB1* у пациентов с НМХ, а также ассоциации данного гена с риском развития НМХ диктуют необходимость изучения указанных взаимосвязей.

ЦЕЛЬ работы — определить ассоциацию полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* с риском развития НМХ и изучить частоту распределения генотипов полиморфного гена *ABCB1* у пациентов с НМХ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В дизайне проспективного исследования обследованы 26 ранее не леченных пациентов с НМХ (7 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 32 до 80 лет (средний возраст — $59,0 \pm 14,3$ года). Диагноз «меланома хориоидеи» устанавливали на основании клинико-инструментального обследования: комплексного офтальмологического и ультразвукового исследования (УЗИ) (рис. 1), спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ) (рис. 2), ОКТ-ангиографии (ОКТА) (рис. 3); магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с контрастированием и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки для исключения отдаленных метастазов. Исследование проводили на многофункциональной ультразвуковой системе Voluson® 730Pro (General Electric, Healthcare, Германия). СОКТ с режимом улучшенного глубокого изображения (EDI) проводили на ретиноангиотомографе HRA+OCT (Heidelberg, Германия). ОКТА осуществляли с помощью OCT-Angiography Software for RS-3000 (Advance, Nidek, Япония) с применением алгоритма амплитудно-декорреляционной спектроскопии (SSADA) en face в режиме AngioRetina. Монокулярная форма диагностирована у 25 (96 %) пациентов, бинокулярная — у 1 (4 %) пациента (27 глаз). Опухоли имели центральную ($n = 13, 48 %$) или парацентральную ($n = 14, 52 %$) локализацию на глазном дне.

Офтальмоскопически опухоли были овальной формы, с нечеткими, неровными границами, неровной поверхностью (рис. 4). Очаги оранжевого пигмента на поверхности образований выявлены в 3 (11,1 %) случаях, сливные друзы — в 12 (44,4 %) случаях, субретинальная жидкость — в 4 (15 %) случаях, дистрофические изменения на поверхности образования — в 6 (22,2 %) случаях, экстрабуль-



Рис. 1. Ультразвуковое исследование. Начальная меланома хориоидеи

Fig. 1. Ultrasound examination. Early choroidal melanoma

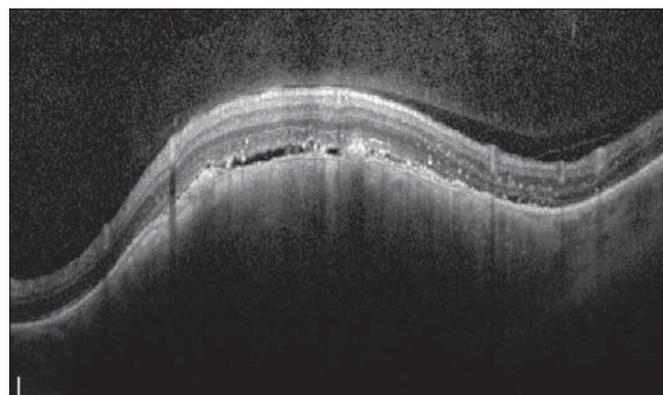


Рис. 2. Спектральная оптическая когерентная томография. Начальная меланома хориоидеи

Fig. 2. Spectral optical coherence tomography. Early choroidal melanoma

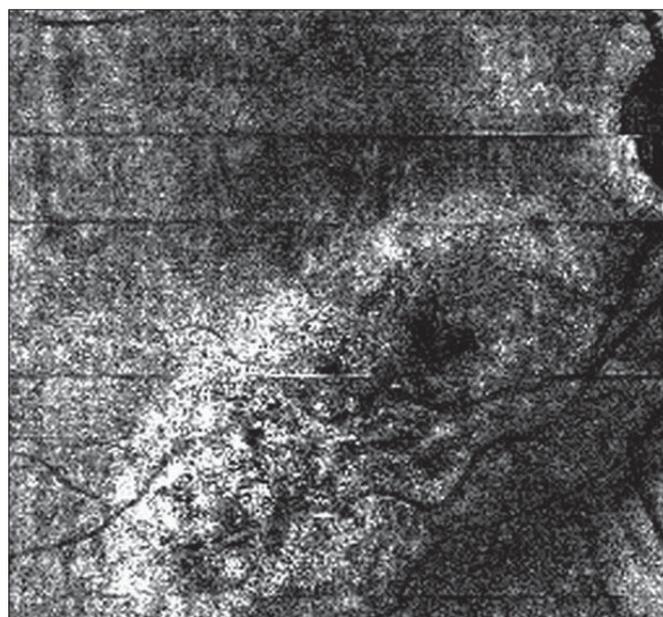


Рис. 3. Оптическая когерентная томография-ангиография. Начальная меланома хориоидеи

Fig. 3. Optical coherence tomography angiography. Early choroidal melanoma

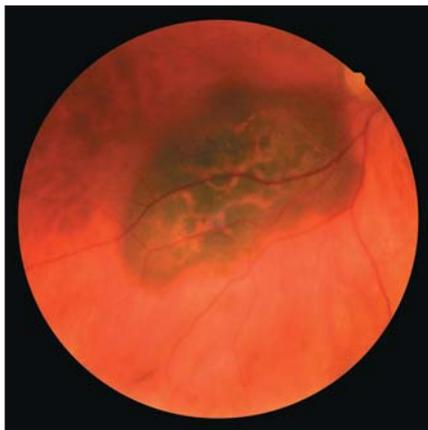


Рис. 4. Офтальмоскопия. Начальная меланома хориоидеи
Fig. 4. Ophthalmoscopy. Early choroidal melanoma

барный рост не был выявлен ни в одном случае. По степени пигментации выделяли пигментированные ($n = 19, 70\%$) и неравномерно пигментированные новообразования ($n = 8, 30\%$). По данным ультразвукового сканирования, проминенция (толщина) опухоли составила от 0,8 до 2,4 мм ($1,5 \pm 0,4$ мм), диаметр основания — от 4,0 до 10,2 мм ($7,5 \pm 1,7$ мм). В 30,7% случаев ($n = 8$) отмечали отягощение семейного анамнеза пациента онкологическими заболеваниями различных локализаций. Все клинико-инструментальные исследования проведены на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ ГБ им. Гельмгольца, молекулярно-генетическое исследование — на базе лаборатории патогеномики и транскриптомики НИИ общей патологии и патофизиологии. От всех больных получено добровольное информированное согласие на медицинские процедуры. В качестве популяционного контроля использовали выборку лиц без онкологических заболеваний, сопоставимую по возрасту и полу ($n = 60$).

Материалом исследования служила геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови с помощью протеиназы К с последующей фенольно-хлороформной экстракцией и осаждением этанолом. Выделенные образцы ДНК хранили при температуре -20°C . Идентификацию аллелей полиморфного маркера *C3435T* (rs1045642) гена *ABCB1* проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ).

Для ПЦР использовали олигонуклеотиды: ABCB-3435-F 5'-AGGTTTCACATCACCAAGATTCC-3', ABCB-3435-R 5'-TTCTCAGAAAGGAGTATGCCTTA-3'. ПЦР проводили в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 60 mM трис-HCl; pH 8,9, 10 mM 2-меркаптоэтанол, 25 mM KCl, 0,1% Triton X-100; 0,25 mM каждого dNTP; 1–10 нг ДНК; 25 пмоль каждого праймера; 0,5 ед. Taq-полимеразы («СибЭнзим»); MgCl_2 в концентрации 2 mM. Амплификацию проводили по следующей программе: $94^\circ\text{C} - 1$ мин 30 с;

35 циклов по $92^\circ\text{C} - 15$ с; $60^\circ\text{C} - 20$ с; $72^\circ\text{C} - 15$ с; $72^\circ\text{C} - 1$ мин 30 с — на амплификаторе «Терцик» (Россия). Далее амплифицированный фрагмент ДНК гена *ABCB1* подвергали обработке с использованием рестриктазы PstI («СибЭнзим») в термостате при 50°C в течение 16 ч. При наличии мутантного ТТ-генотипа амплифицируемый в ходе ПЦР фрагмент гена *ABCB1* размером 206 п. н. гидролизует рестриктазой PstI на два фрагмента — 143 и 63 п. н. В гетерозиготном генотипе гена *ABCB1* СТ присутствуют все 3 фрагмента. Результаты ПДРФ анализировали электрофоретически в 10% полиакриламидном геле с добавлением бромистого этидия (0,5 мкг/мл) и визуализацией в проходящем УФ-свете (рис. 5).

Статистическую обработку результатов при оценке полиморфизма генов проводили с использованием закона генетического равновесия Харди — Вейнберга для аутомных признаков. При сравнении частот встречаемости генотипов применяли точный критерий Фишера. Комплексную оценку

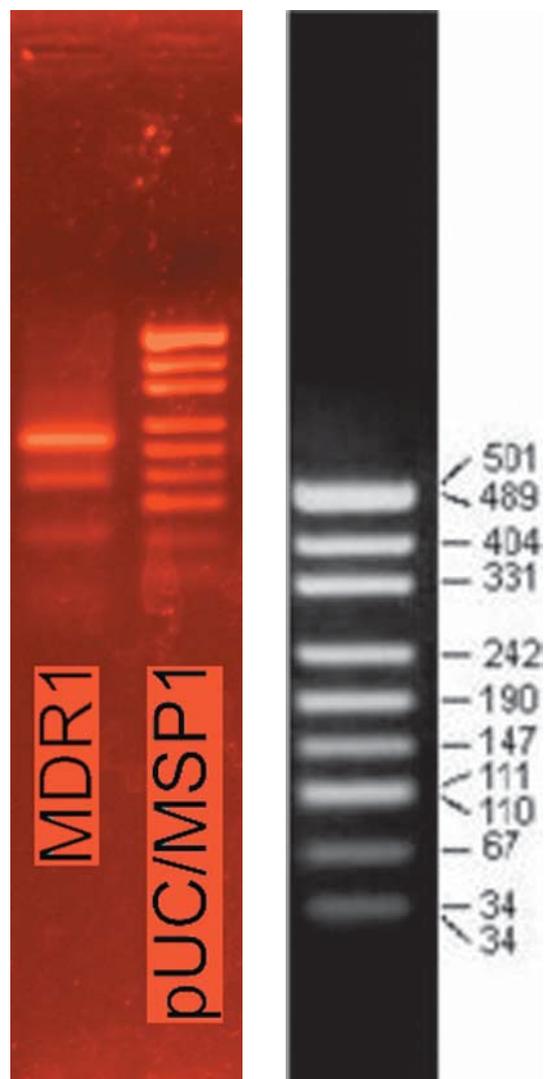


Рис. 5. Анализ полиморфного маркера гена *ABCB1*. 2%-ный агарозный гель
Fig. 5. Analysis of the *ABCB1* polymorphic gene. 2% agarose gel

связей между исследуемыми группами проводили с использованием логистической регрессии, определяя отношение шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом с уровнем значимости, равным 0,05. Проведен расчет среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического значения (m_1), минимальных (min) и максимальных (max) значений, размаха вариации Rv (разность max-min). Расчеты проводили в пакетах программ для Windows (Microsoft Excel, Statistica 10.1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота аллелей и генотипов полиморфного маркера C3435T гена ABCB1 в контрольной группе и группе больных с НМХ представлена в таблице 1.

При НМХ аллель С гена ABCB1 встречается чаще (69 %), чем в контрольной группе (31 %), что может свидетельствовать о высокой специфичности данного аллеля для пациентов с НМХ (OR = 3,15 (от 1,18 до 8,38), F = 0.033526, $\xi^2 = 5.51$). Показана также достоверно значимая ассоциация генотипа CC с высоким риском развития НМХ (46 % против 15 % в опытной и контрольной группах соответственно; OR = 4,86 (от 1,7 до 13,84), F = 0.005052, $\xi^2 = 9.54$).

Аллель Т гена ABCB1 в опытной группе выявлена в 31 % случаев, а в контрольной группе — в 58,3 %, при этом различие статистически значимо (OR = 0,32 (от 0,12 до 0,84), F = 0.033526, $\xi^2 = 5.51$), что может свидетельствовать о низкой специфичности данного аллеля для пациентов с НМХ. Выявлена достоверная ассоциация генотипа TT гена ABCB1 с низким риском развития опухоли (OR = 0,18 (от 0,04 до 0,84), F = 0.026742, $\xi^2 = 5.65$).

Генотип СТ полиморфного маркера C3435T гена ABCB1 отмечался в 46 % случаев, однако данная ассоциация не была значимой по сравнению с группой контроля (OR = 0,75 (от 0,3 до 1,89), F = 0.640416, $\xi^2 = 0.37$). Таким образом, можно предположить, что наличие аллеля С является неблагоприятным фактором при развитии НМХ, в то время как аллель Т можно рассматривать как относительно благоприятный фактор.

В настоящем исследовании проведена оценка ассоциаций полиморфизма гена ABCB1 в лейкоцитах периферической крови со следующими клинически-

ми характеристиками пациентов: пол, возраст, размеры опухоли (проминенция и диаметр основания), степень пигментации, наличие субретинального экссудата, друз, полей оранжевого пигмента, дистрофических изменений, экстрабульбарного роста. Учитывалось также наличие у пациентов отягощенного семейного онкологического анамнеза. Показана статистически значимая ассоциация генотипа СТ гена ABCB1 с наличием очагов оранжевого пигмента на поверхности образования и с отягощенным онкологическим семейным анамнезом больных НМХ. С другими клиническими признаками достоверных связей не выявлено. Подробный анализ ассоциации клинических признаков пациентов с генотипами гена ABCB1 приведен в таблице 2 (исследованные клинические признаки были разделены на 2 группы).

ОБСУЖДЕНИЕ

УМ — первичная злокачественная внутриглазная опухоль, которая характеризуется агрессивным течением и высоким риском метастазирования [1–3]. Офтальмоскопически НМХ представляет собой слегка проминирующее образование с неровными и нечеткими границами, с различной степенью пигментации, очагами оранжевого пигмента на поверхности образования, наличием друз и субретинальной жидкости [1]. Особое внимание уделяется симптому «полей оранжевого пигмента», который является признаком быстрой прогрессии опухоли [1, 17]. При первичном обследовании больных метастазы в печени диагностируют до 6,5 % случаев, однако в первые 3 года с момента постановки диагноза выявляют до 74 % метастазов [18]. По данным литературы, продолжительность жизни пациентов с метастатической болезнью (МБ) составляет в среднем менее года [19]. Низкая продолжительность жизни пациентов с МБ определяет необходимость более тщательного изучения клинических и молекулярно-генетических особенностей опухоли на начальных стадиях заболевания. Лечение УМ остается актуальной проблемой, так как меланома хориоидеи является химиорезистентной опухолью.

В клетках человека функционируют более 48 транспортных белков [20]. Наиболее изучаемым трансмембранным белком является Р-гликопротеин (от англ. permeability — проницаемость), который играет ключевую роль во множественной лекарственной резистентности злокачественных клеток [15, 20]. Р-гликопротеин относится к АТР-связывающим белкам (АТР — binding cassette, ABC), имеет молекулярную массу 170 кДа и состоит из 1280 остатков аминокислот, которые сгруппированы в две гомологичные половины [21, 22]. Данный белок кодируется

Таблица 1. Частота аллелей и генотипов полиморфного маркера C3435T гена ABCB1 у пациентов с начальной меланомой хориоидеи (НМХ) и в контрольной группе
Table 1. The frequency of alleles and genotypes of the ABCB1 C3435T polymorphism gene in patients with early choroidal melanoma (ECM) and in control groups included in the study

Ген Gene			НМХ, % ECM, % n = 26	Контрольная группа, % Control group, % n = 60
ABCB1	Аллель Allele	C	69	41,7
		T	31	58,3
	Генотип Genotype	CC	46	15
		CT	46	53,3
	TT	8	31,7	

Таблица 2. Ассоциация клинических признаков пациентов с генотипами маркера *C3435T* гена *ABCB1*
Table 2. Association between clinical signs of patients and genotypes of the *ABCB1 C3435T* gene

Клинический признак Clinical sign	Генотип Genotype	OR	F	ξ^2
Пол/Gender мужчины/men 27 % женщины/women 73 %	CC	2,78 (0,43–18,04)	0.391304	1.19
	CT	0,74 (0,17–3,24)	0.714373	0.16
	TT	0,37 (0,02–6,72)	0.497354	0.48
Возраст, лет/Age, yrs < 59 (35 %) ≥ 59 (65 %)	CC	0,9 (0,18–4,56)	10 000 000	0.02
	CT	0,9 (0,18–4,56)	10 000 000	0.02
	TT	2 (0,11–36,31)	1.000000	0.23
Проминенция опухоли, мм/Tumor thickness, mm < 1,5 (41 %) ≥ 1,5 (59 %)	CC	1,07 (0,23–5,02)	1.000000	0.01
	CT	1,39 (0,29–6,61)	0.710444	0.17
	TT	0,43 (0,04–4,82)	0.623931	0.48
Диаметр основания опухоли, мм/The diameter of the tumor base, mm < 7,5 (41 %) ≥ 7,5 (59 %)	CC	2 (0,42–9,52)	0.451653	0.77
	CT	0,57 (0,12–2,75)	0.695966	0.49
	TT	0 (0–NAN1)	0.498575	1.49
Степень пигментации/Pigmentation degree пигментированные/pigmented 70 % неравномерно пигментированные/unevenly pigmented 30 %	CC	0,35 (0,06–1,93)	0.398067	1.5
	CT	3,33 (0,53–20,91)	0.235748	1.74
	TT	0,39 (0,02–7,11)	0.512820	0.43
Друзы/Druze 44,4 %	CC	0,44 (0,09–2,11)	0.440795	1.08
	CT	0,82 (0,18–3,78)	1.000000	0.07
	TT	–	0.188034	2.7
Субретинальная жидкость/Subretinal fluid 15 %	CC	1,3 (0,16–10,9)	0.999999	0.06
	CT	1,3 (0,16–10,9)	0.999999	0.06
	TT	0 (0–NAN1)	1.000000	0.38
Дистрофические изменения/Melanoma-associated retinopathy 22,2 %	CC	0,55 (0,08–3,68)	0.661835	0.39
	CT	1,33 (0,22–8,22)	0.999999	0.1
	TT	4 (0,21–75,66)	0.401709	0.96
Оранжевый пигмент/Orange pigment 11,1 %	CC	0,59 (0,05–7,43)	1.000000	0.17
	CT	14 (0,83–235,09)	0.097007	4.46
	TT	0 (0 до NAN1)	1.000000	0.27
Отягощенный онкологический семейный анамнез/ Familial cancer 30,7 %	CC	0,27 (0,04–1,7)	0.216384	2.08
	CT	6 (0,92–39,19)	0.089519	3.87
	TT	0 (0–NAN1)	0.999999	0.96

Примечание. Жирным шрифтом выделены достоверные ассоциации клинических признаков с генотипами гена *ABCB1*. NAN1 — «не-число».

Note. Reliable associations between clinical features and *ABCB1* gene genotypes are marked in bold. NAN1 — “Not-a-Number”.

геном *MDR1/ABCB1* (от англ. multidrug resistance gene — ген множественной лекарственной устойчивости) [15, 23]. Ген *MDR1/ABCB1*, расположенный на 7-й хромосоме, в локусе 7q21 (28-й экзон), впервые был исследован в клетках опухолей, обладающих лекарственной резистентностью [24]. Интерес к данному гену вызван его ролью в развитии множественной лекарственной устойчивости у больных раком молочной железы [25]. Как известно, ген *MDR1/ABCB1* характеризуется полиморфизмом [19]. Наиболее изучаемыми являются следующие аллельные полиморфные маркеры: *G2677T*, *G2677T/A* (21-го экзона), являющиеся структурными полиморфизмами, и *C3435T* (26-го экзона), *C1236T* (12-го экзона), влияющие на экспрессию гена *MDR1/ABCB1* [23, 26]. Особое внимание уделяется маркеру *C3435T* гена *ABCB1*. Полиморфный маркер *C3435T*

вызывает снижение экспрессии гена *MDR1* [27], что приводит к замедлению выведения лекарственных веществ. Маркер *C3534T* гена *ABCB1* представляет большой интерес для практической офтальмоонкологии в связи с оптимизацией лекарственной терапии пациентов с УМ. S. Landreville и соавт. [16] выявили, что усиление экспрессии гена *ABCB1* приводит к усилению роста метастатических клеток УМ. Авторы при изучении субпопуляции клеток отметили, что клетки, содержащие *ABCB1*-ген, обладали более высокой метастатической активностью, чем клетки, в которых отсутствовал данный ген.

С.В. Саакян и соавт. [15] впервые показали распределение частот генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* и их ассоциацию с клиничко-патоморфологическими характеристиками УМ больших размеров (умеренная пигментация опухоли, высота

опухоли и наличие видимых собственных сосудов, смешанно-клеточный и эпителиоидно-клеточный тип опухоли) и риском развития УМ. Было также отмечено, что наличие аллеля *T* гена *ABCB1* свидетельствует об относительно благоприятном течении опухолевого процесса, однако генотип *TT* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* не был выявлен [15]. В ходе нашего исследования мы подтвердили статистически значимую ассоциацию генотипа *CC* с риском развития НМХ и статистически значимую связь генотипа *TT* гена *ABCB1* с низким риском развития опухоли. В настоящем исследовании также выявлена статистически значимая ассоциация генотипа *CT* маркера *C3435T* гена *ABCB1* с наличием очагов оранжевого пигмента и отягощенным онкологическим семейным анамнезом больных НМХ.

Полученные результаты в перспективе можно использовать для разработки современных подходов к прогнозированию течения НМХ, а также для скрининга пациентов. По данным литературы, при 5-летнем ретроспективном анализе пациентов с УМ не удалось подтвердить ассоциацию генотипа *CC* гена *ABCB1* с неблагоприятным витальным прогнозом в связи с небольшой выборкой [9]. В нашем исследовании продолженный рост меланомы хориоидеи выявлен только у одного пациента с генотипом *CC* гена *ABCB1*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе впервые изучены: распределение частот генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1*, риск развития НМХ и связь указанных изменений с клиническими факторами. Выявлена достоверная ассоциация генотипа *CC* с высоким риском развития НМХ и статистически значимая связь генотипа *TT* гена *ABCB1* с низким риском развития опухоли. Выявленные молекулярно-генетические особенности могут использоваться для дальнейших исследований по прогнозированию течения НМХ, а также в сравнительном аспекте с невисами хориоидеи.

Литература/References

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2002. [Brovkina A.F. Ophthalmooncology. A guide for physicians. Moscow: Meditsina; 2002 (in Russian)].
2. Lutz J.M., Cree I.M., Foss A.J. Risk factors for intraocular melanoma and occupational exposure. Br. J. Ophthalmol. 1999; 83 (10): 1190–3. doi: 10.1136/bjo.83.10.1190
3. Амирян А.Г., Саакян С.В. Факторы прогноза увеальной меланомы. Вестник офтальмологии. 2015; 1: 90–4. doi: 10.17116/oftalma2015131190-94 [Amiryani A.G., Saakyan S.V. Prognostic factors for uveal melanoma. Vestnik oftal'mologii. 2015; 1: 90–4 (in Russian). doi: 10.17116/oftalma2015131190-94]
4. Kujala E., Damato B., Coupland S., et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. J. Clin. Oncol. 2013; 31 (22): 2825–31. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2771
5. Garcia-Arumi F.C., Peralta I.F., Garcia-Arumi J. Is optical coherence tomography angiography helpful in the differential diagnosis of choroidal nevus versus melanoma? European Journal of Ophthalmology. 2019; 1: 7–1. doi: 10.1177/1120672119851768
6. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Амирян А.Г. и др. Выживаемость при увеальной меланоме: роль молекулярно-генетических

факторов. Вестник офтальмологии. 2016; 132 (1): 3–9. doi: 10.17116/engoftalma20161321-1 [Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Amiryani A.G., et al. Role of molecular and genetic factors in survival from uveal melanoma. Vestnik oftal'mologii. 2016; 132 (1): 3–9 (in Russian). doi: 10.17116/engoftalma20161321-1]

7. Prescher G., Bornfeld N., Hirche H., et al. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. Lancet. 1996; 347: 1222–1225. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90736-9
8. Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г. и др. Выживаемость больных увеальной меланомой в отдаленные сроки после энуклеации в зависимости от молекулярно-генетических aberrаций. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (4): 338–46. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-338-346 [Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryani A.G., et al. Long-term survival of uveal melanoma patients after enucleation, depending on molecular genetic aberrations. Almanach of Clinical Medicine. 2018; 46 (4): 338–46 (in Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-338-346]
9. Shields C.L., Ganguly A., Bianciotto C.G., et al. Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens. Ophthalmology. 2011; 118: 396–401. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.05.023
10. Rishi P., Koundanya V.V., Shields C.L. Using risk factors for detection and prognostication of uveal melanoma. Indian J. Ophthalmol. 2015; 63 (2): 110–6. doi: 10.4103/0301-4738.154373
11. Dogrusöz M., Bagger M., van Duinen S.G., et al. The prognostic value of AJCC staging in uveal melanoma is enhanced by adding chromosome 3 and 8q status. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017; 58 (2): 833–42. doi: 10.1167/iovs.16-20212
12. Singh A.D., Damato B., Howard P., et al. Uveal melanoma: genetic aspects. Ophthalmol. Clin. North Am. 2005; 18 (1): 85–97. doi: 10.1016/j.ohc.2004.08.004
13. Häusler T., Stang A., Anastassiou G., et al. Loss of heterozygosity of 1p in uveal melanomas with monosomy 3. Int. J. Cancer. 2005; 116 (6): 909–13. doi: 10.1002/ijc.21086
14. Drabarek W., Yavuziyigitoglu S., Obulkasim A., et al. Multimodality analysis improves survival prediction in enucleated uveal melanoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019; 60 (1): 3595–605. doi: 10.1167/iovs.18-24818
15. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Ассоциация гена *ABCB1* с риском развития увеальной меланомы. Архив патологии. 2014; 2: 3–7. doi: 10.17116/oftalma2015131190-94 [Saakyan S.V., Amiryani A.G., Tsygankov A.Yu., et al. Association of the *ABCB1* gene with risk for uveal melanoma. Arkhiv Patologii. 2014; 2: 3–7 (in Russian). doi: 10.17116/oftalma2015131190-94]
16. Landreville S., Agapova O.A., Kneass Z.T., et al. *ABCB1* identifies a subpopulation of uveal melanoma cells with high metastatic propensity. Pigment Cell Melanoma. 2011; 24 (3): 430–7. doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00841.x
17. Smith L.T., Irvine R. Diagnostic significance of orange pigment accumulation over choroidal tumors. Am. J. Ophthalmol. 1973; 76: 212–6.
18. Саакян С.В., Ширина Т.В. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой. Опухоли головы и шеи. 2012; (2): 53–6. doi: 10.17650/2222-1468-2012-0-2-53-56 [Saakyan S.V., Shirina T.V. Analysis of metastases and survival rates in patients with uveal melanoma. Head and Neck Tumors (HNT). 2012; 2: 53–6 (in Russian). doi: 10.17650/2222-1468-2012-0-2-53-56]
19. Eskelin S., Pyyhonen S., Hakka-Kemppinen M., et al. A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma. Cancer. 2003; 97: 465–75. doi: 10.1002/cncr.11113
20. Белицкий Г.А., Лесовая Е.А., Кирсанов К.И. и др. Вторые первичные опухоли у онкологических больных: лекарственный канцерогенез в онкологии. Успехи молекулярной онкологии. 2016; 3 (3): 44–55. doi: 10.17650/2313-805X-2016-3-3-44-55 [Belitskiy G.A., Lesovaya E.A., Kirsanov K.I., et al. Second primary malignancies of cancer patients: treatment-related carcinogenesis. Advances in molecular oncology. 2016; 3 (3): 44–55 (in Russian). doi: 10.17650/2313-805X-2016-3-3-44-55]
21. Sharom F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter. Essays Biochem. 2011; 50: 161–78. doi: 10.1042/bse0500161

22. *Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Сычев Д.А. и др.* Значение полиморфизма гена MDR1 для индивидуализации анальгетической терапии в онкологии. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2017; 1: 25–9. [Bobrova O.P., Shnyder N.A., Sychev D.A., et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. The importance of MDR1 gene polymorphism for the individualization of analgesic therapy in oncology. 2017; 1: 25–9 (in Russian)]
23. *Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В. и др.* Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, для индивидуализации фармакотерапии. Клиническая фармакология и терапия. 2005; 14 (1): 92–6. [Sychev D.A., Ignat'ev I.V., Ramenskaya G.V., et al. The importance of the MDR1 gene polymorphism encoding glycoprotein-P for individualization of pharmacotherapy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2005; 14 (1): 92–6 (in Russian)].
24. *Takane H., Kobayashi D., Hirota T., et al.* Haplotype-oriented genetic analysis and functional assessment of promoter variants in the MDR1 (ABCB1) gene. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004; 311 (3): 1179–87. doi: 10.1124/jpet.104.069724
25. *Ставровская А.А., Генс Г.П.* Новое в изучении множественной лекарственной устойчивости клеток рака молочной железы. Успехи молекулярной онкологии. 2015; 2 (1): 039–051. doi: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.039–051 [Stavrovskaya A.A., Guens G.P. News in the studies of multidrug resistance of breast cancer cells. Advances in molecular oncology. 2015; 2 (1): 039–051 (in Russian). doi: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.039–051]
26. *Woodahl E.L., Ho R.J.* The role of MDR1 genetic polymorphisms in interindividual variability in P-glycoprotein expression and function. 2004; 5 (1): 9–11.
27. *Marzolini C., Paus E., Buclin T., et al.* Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. Clin. Pharmacol. Ther. 2004; 75 (1): 13–33. doi:10.1016/j.cpt.2003.09.012

Вклад авторов в работу: С.В. Саакян, А.Ю. Цыганков, В. И. Логинов — концепция и дизайн исследования, М.Р. Хлгатян, А.Ю. Цыганков, А.М. Бурденный — сбор и обработка материала, М.Р. Хлгатян, А.Ю. Цыганков — статистическая обработка данных, М.Р. Хлгатян, А.М. Бурденный — написание текста, С.В. Саакян, А.Ю. Цыганков — редактирование

Поступила: 31.08.2019

Переработана: 11.09.2019

Принята к печати: 13.09.2019

Originally received: 31.08.2019

Final revision: 11.09.2019

Accepted: 13.09.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Светлана Владимировна Саакян, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии

Мариам Рубеновна Хлгатян, аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии

Александр Юрьевич Цыганков, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии

ФГБУН «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАН, ул. Балтийская, д. 8, Москва, 125315, Россия

Алексей Михайлович Бурденный, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики

Виталий Игоревич Логинов, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики

Для контактов: Мариам Рубеновна Хлгатян, khlgatyanmariam@yandex.ru;

Александр Юрьевич Цыганков, alextsygankov1986@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya, Moscow, 105062, Russia

Svetlana V. Saakyan, Dr. of Med. Sci., Professor, head of ocular oncology and radiology department

Mariam R. Khlgatyan, Ph D student, ocular oncology and radiology department

Alexander Yu. Tsygankov, Cand. of Med. Sci., researcher, ocular oncology and radiology department

Institute of General Pathology and Pathophysiology of Russian Academy of Sciences, 8, Baltiyskaya, Moscow, 125315, Russia

Alexey M. Burdennyi, Cand. of Biol. Sci., senior researcher, laboratory of pathogenomics and transcriptomics

Vitaliy I. Loginov, Cand. of Biol. Sci., leading researcher, laboratory of pathogenomics and transcriptomics

Contact information: Mariam R. Khlgatyan,

khlgatyanmariam@yandex.ru;

Alexander Yu. Tsygankov,

alextsygankov1986@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-59-70>

Значение различных предоперационных факторов в прогнозе функциональных результатов неосложненной хирургии идиопатических эпимакулярных мембран

С.Г. Торопыгин, С.В. Назарова, А.Н. Маслов

ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, ул. Советская, д. 4, Тверь, 170100, Россия

Цель — оценить совокупное влияние ряда предоперационных предикторов на функциональные результаты удаления идиопатических эпимакулярных мембран (ЭММ) через 12 мес после операции. **Материал и методы.** Мониторинг 62 пациентов (63 глаза) в возрасте от 49 до 85 лет с идиопатическими ЭММ, оперированных по стандартной методике, в течение 12 мес после операции включал, помимо стандартных методов, тест Амслера и оптическую когерентную томографию макулы. **Результаты.** В течение всего послеоперационного периода наблюдалось достоверное улучшение остроты зрения (ОЗ), уменьшение выраженности метаморфозий, деформации внутренних слоев и толщины макулы, а также восстановление целостности наружных слоев фовеа. Через 12 мес после операции ОЗ наиболее выражено коррелировала с исходной ОЗ ($R = 0,571, p < 0,05$), протяженностью дефектов наружной пограничной мембраны (НПМ) ($R = -0,359, p < 0,05$) и зоной интердигитации (ЗИ) ($R = -0,394, p < 0,05$). Величина метаморфозий в конце наблюдения наиболее сильно зависела от продолжительности заболевания ($R = 0,380, p < 0,05$), исходной ОЗ ($R = -0,398, p < 0,05$), интенсивности исходных метаморфозий ($R = 0,271, p < 0,05$), толщины центральной сетчатки ($R = 0,318, p < 0,05$) и эктопии внутренних слоев макулы ($R = 0,358, p < 0,05$). Кроме того, наблюдалась тенденция к зависимости между финальной ОЗ и предоперационной величиной метаморфозий ($R = 0,248, p = 0,113$), толщиной ЭММ ($R = -0,246, p = 0,111$), толщиной центральной сетчатки ($R = -0,203, p = 0,198$) и наличием кистозного макулярного отека (КМО) ($p = 0,181$), а также между уровнем метаморфозий через год после вмешательства с протяженностью дефектов НПМ ($R = 0,222, p = 0,159$) и ЗИ ($R = 0,211, p = 0,201$) до операции. В уравнении регрессии ОЗ через 12 мес после удаления ЭММ при коэффициенте детерминации 0,597 наибольший вклад в расчет предполагаемого финального визуального результата вносили исходная ОЗ ($p < 0,001$) и толщина центральной сетчатки ($p = 0,002$). **Заключение.** Хирургия идиопатических ЭММ приводит к достоверному улучшению качества зрительных функций и анатомических характеристик макулы. Восстановление целостности наружных слоев макулы может свидетельствовать о способности фоторецепторов к репарации. Наиболее важными предоперационными предикторами, определяющими качество зрительных функций после удаления ЭММ, являются толщина мембраны, толщина центральной сетчатки, степень деформации внутренних слоев сетчатки, состояние фоторецепторов, КМО, ОЗ и выраженность метаморфозий. При этом наибольший вклад в расчет предполагаемого финального визуального результата хирургии ЭММ вносят исходная ОЗ и толщина центральной сетчатки. Рациональна ранняя хирургия ЭММ; при этом оценка как анатомических, так и функциональных результатов целесообразна не ранее чем через 12 мес после операции.

Ключевые слова: идиопатические эпимакулярные мембраны; витрэктомия; пилинг эпимакулярной мембраны

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Торопыгин С.Г., Назарова С.В., Маслов А.Н. Значение различных предоперационных факторов в прогнозе функциональных результатов неосложненной хирургии идиопатических эпимакулярных мембран. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 59-70. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-59-70>

The importance of different preoperative factors in the prognosis of functional results of uncomplicated surgery for idiopathic epimacular membranes

Sergei G. Toropygin, Stanislava V. Nazarova, Alexander N. Maslov

Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia
stanislava.n@list.ru

Purpose: to estimate the cumulative effect of different preoperative predictors on the functional results of the removal of idiopathic epimacular membranes (EMMs) 12 months after the surgery. **Material and methods.** 62 patients (63 eyes) with idiopathic EMMs aged 49 to 85 were operated according to the standard procedure and followed up for 12 months. The monitoring included, in addition to standard methods, Amsler grid test and optical coherence tomography of the macula. **Results.** Throughout the postoperative period, significant improvement in visual acuity, reduction of metamorphopsias, and restoration of both inner and outer fovea layers as well as macular thickness were observed. Twelve months after surgery, visual acuity strongly correlated with baseline visual acuity ($R = 0.571, p < 0.05$), the span of the defects of the external limiting membrane (ELM) ($R = -0.359, p < 0.05$), and interdigitation zone (IZ) defects ($R = -0.394, p < 0.05$). At the end of the follow-up period, metamorphopsia value correlated the most strongly with the duration of the disease ($R = 0.380, p < 0.05$), baseline visual acuity ($R = -0.398, p < 0.05$), initial metamorphopsias intensity ($R = 0.271, p < 0.05$), central retinal thickness ($R = 0.318, p < 0.05$) and the ectopic inner macular layers ($R = 0.358, p < 0.05$). A trend was observed toward the correlation between the final visual acuity and presurgical metamorphopsias severity ($R = 0.248, p = 0.113$), thickness of EMM ($R = -0.246; p = 0.111$), central retinal thickness ($R = -0.203, p = 0.198$) and the presence of a cystoid macular edema (CME) ($p = 0.181$). A correlation was also observed between metamorphopsias severity noted 1 year after surgery and the length of ELM ($R = 0.222, p = 0.159$) and IZ ($R = 0.211, p = 0.201$) defects before surgery. Regression with a 0,597-determination coefficient showed that the baseline visual acuity and central retinal thickness had the biggest impact on the visual acuity measured 1 year after surgery ($p < 0.001$ and $p = 0.002$, respectively). **Conclusions.** The surgery for idiopathic EMMs leads to a significant improvement in the quality of visual functions and anatomical characteristics of the macula. Restoration of outer macular layers may indicate the ability of photoreceptors to repair. The most significant preoperative predictors which determine the quality of visual functions after EMMs removal are thickness of the membrane, central retinal thickness, deformation degree of the inner foveal layers, state of photoreceptors, CME, visual acuity and metamorphopsias severity. At the same time, the baseline visual acuity and central retinal thickness had the biggest impact on the visual acuity achieved by surgery. Early surgery is reasonable, while the evaluation of both anatomical and functional results is advisable not earlier than 12 months after surgery.

Keywords: idiopathic epimacular membranes; vitrectomy; epimacular membrane peeling

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.

For citation: Toropygin S.G., Nazarova S.V., Maslov A.N. The importance of different preoperative factors in the prognosis of functional results of uncomplicated surgery for idiopathic epimacular membranes. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 59-70 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-59-70>

Идиопатические эпимакулярные мембраны (ЭММ) представляют собой патологическую фибро-целлюлярную пролиферацию, развивающуюся на внутренней поверхности макулы вследствие возрастной задней отслойки стекловидного тела.

При этом задний гиалоид в процессе отслоения от макулы тракционно повреждает подлежащую внутреннюю пограничную мембрану (ВПМ) сетчатки. Это приводит к миграции глиальных клеток сетчатки через дефекты ВПМ на ее поверхность, их пролифе-

рации, трансформации в фибробласты, продукции соединительнотканых волокон, последующей контракции и деформации макулы [1–3].

Заболеваемость идиопатическими ЭММ увеличивается с возрастом вследствие естественного старения стекловидного тела, сопровождающегося его задней отслойкой [1–3]. По данным популяционных исследований, ЭММ различной этиологии страдают от 2,2 до 34,1 % населения старше 40 и 63 лет соответственно [2, 3]. Среди всех ЭММ наиболее часто встречаются идиопатические мембраны — до 80 % случаев от всех глаз с ЭММ [4].

Стандартом патогенетического лечения ЭММ является витрэктомия с пилингом (удалением) ЭММ и ВПМ. Выполнение витрэктомии обеспечивает доступ к макулярной зоне и удаление заднего гиалоида. Пилинг ЭММ устраняет тракционную деформацию макулы и дальнейшее прогрессирование связанных с этим патологических процессов. Пилинг же ВПМ обеспечивает полное удаление ЭММ и ликвидирует матрицу (ВПМ) для последующего рецидива эпиретинальной пролиферации [1, 5–8].

Несмотря на технически успешное удаление ЭММ, функциональные результаты такой хирургии, к сожалению, не всегда являются удовлетворительными. В литературе показана зависимость визуальных исходов хирургического лечения ЭММ от отдельных предоперационных факторов: длительности заболевания, деформации внутренних слоев сетчатки, кистозного макулярного отека (КМО), состояния наружных слоев сетчатки, остроты зрения (ОЗ). Однако эти работы, как правило, анализируют влияние лишь одного-двух предикторов на функциональный результат удаления ЭММ [9–11], носят ретроспективный характер [9, 12–15] или ограничиваются короткими (до 6 мес) сроками послеоперационного наблюдения [12, 13, 16].

ЦЕЛЬ исследования — оценить совокупное влияние ряда предоперационных предикторов (длительности заболевания, степени деформации внутренних слоев сетчатки, наличия КМО, состояния наружных слоев сетчатки, ОЗ, интенсивности метаморфозов и др.) на функциональные результаты (ОЗ и выраженность метаморфозов) удаления идиопатических ЭММ через 12 мес после операции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн: проспективное исследование. *Популяция.* Под нашим наблюдением с сентября 2015 г. по июнь 2018 г. находились 62 пациента (63 глаза) с идиопатическими ЭММ. Средний возраст оперированных пациентов (16 мужчин и 46 женщин) составил 69,6 года (от 49 до 85 лет). 38 пациентов имели ЭММ на правом глазу, 25 — на левом. Пациенты включались в исследование, если ЭММ развивалась вследствие частичной или полной отслойки стекловидного тела от макулярной сетчатки (другие причины возникновения эпиретинальной пролиферации

были исключены), если глаза были артификачными или факичными, при этом оптические среды были прозрачными и не оказывали влияния на ОЗ. Из исследования исключались пациенты со вторичными и ятрогенными ЭММ, миопией и гиперметропией высокой степени, значительными люксиями хрусталика и узким ригидным зрачком, сахарным диабетом, глаукомой, афакией, любыми типами макулярных отверстий и другой макулярной патологией, помутнением оптических сред, влияющим на ОЗ, патологией зрительного нерва, а также имеющие в анамнезе витреоретинальные вмешательства на глазу с ЭММ.

Все пациенты подписали информированное согласие на операцию; протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России; таким образом, все положения Хельсинкской декларации были соблюдены.

Сроки наблюдения и методы исследования. Пациенты осматривались при поступлении в стационар и далее наблюдались в сроки 1 день, 1 нед, 2 нед, 1 мес, 3 мес, 6 мес и 12 мес после операции. Если пациент по какой-либо причине пропускал очередной визит, он тем не менее не исключался из исследования. База данных формировалась в таблице Excel for Windows (Microsoft, USA).

До операции пациенты опрашивались на предмет начала заболевания, с этой же целью анализировались данные в имеющейся медицинской документации. Метаморфозы оценивались с помощью теста Amsler, ОЗ определялась после кераторефрактометрии по таблице logMAR, внутриглазное давление измеряли бесконтактным пневмотонометром и/или по Маклакову грузом 10,0 г. Передний сегмент изучался при биомикроскопии, глазное дно — при биомикроофтальмоскопии с помощью бесконтактной асферической линзы 60,0 дптр. Длина передне-задней оси определялась методом ультразвуковой биометрии, оптическая сила интраокулярной линзы (ИОЛ) рассчитывалась по формулам SRK-T, Hoffer Q и Holladay. Оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной сетчатки выполнялась на аппарате RTVue-100 (Optovue, США).

Исследуемые параметры. Длительность заболевания выражалась в месяцах с момента, когда пациент впервые заметил ухудшение качества зрения пораженного глаза или на основании данных в имеющейся на руках пациента медицинской документации.

Для получения наиболее точных результатов максимально скорректированная ОЗ определялась по шкале logMAR. Затем (для удобства пользования и наглядности) полученные величины конвертировались из шкалы logMAR в обыкновенные дроби таблицы Снеллена (<http://www.myvisiontest.com/logmar.php>), а затем в десятичные дроби.

Интенсивность метаморфозов оценивалась по 4-балльной шкале: 0 — метаморфозы отсутствуют,

1 — слабые (едва заметные искривления линий сетки Амслера, не влияющие на скорость чтения), 2 — умеренные (явные искривления линий сетки, затрудняющие быстрое чтение) и 3 — выраженные, делающие невозможным чтение текста.

Толщина ЭММ измерялась в мкм в центре фовеа на горизонтальном В-скане ОКТ, проходящем через центр фовеолы и центр диска зрительного нерва.

Толщина макулярной сетчатки рассчитывалась автоматически программным обеспечением ОКТ от витреоретинального интерфейса до линии EZ и оценивалась по макулярным картам EDTRS. При этом за толщину центральной сетчатки принималась средняя величина в центральной окружности карты диаметром 1,0 мм. Под толщиной внутренних слоев центральной сетчатки (слоя нервных волокон, ганглиозных клеток, внутреннего плексиформного и внутреннего ядерного слоев) мы понимали их среднее значение в центральной окружности карты диаметром 1,0 мм.

КМО определялся по наличию кист любого размера во внутренних слоях макулы на В-сканах ОКТ.

Степень деформации внутренних слоев сетчатки (слоя нервных волокон, ганглиозных клеток, внутреннего плексиформного и внутреннего ядерного слоев) оценивалась на горизонтальном В-скане ОКТ. При этом величина эктопии внутренних слоев сетчатки рассчитывалась в микронах в центре фовеа по A. Govetto и соавт. [14, 17] (рис. 1). Внутренний индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки (ИИВС_в) определялся по К. Cho с соавт. [12] как

отношение длины границы между внутренним плексиформным и внутренним ядерным слоями к длине пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) в 3-мм центральном отрезке В-скана. Предложенный нами наружный индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки (ИИВС_н) вычислялся как отношение длины границы между внутренним ядерным и наружным плексиформным слоями в аналогичном отрезке (рис. 2). Фовеальное вдавление оценивалось как его отсутствие или наличие вне зависимости от глубины и формы.

Каждая линия наружных слоев сетчатки (НПМ, EZ и IZ) изучалась на горизонтальном В-скане ОКТ на протяжении 1,0 мм (по 500 мкм в каждую сторону от центра фовеолы), при этом степень ее разрушения суммировалась в микронах.

Симптом ватного шарика (cotton ball sign) по К. Tsunoda и соавт. [18] определялся на В-сканах ОКТ как округлая или диффузная гиперрефлективная зона между линиями EZ и IZ.

Хирургическое вмешательство. Пациенты были оперированы по стандартной методике. В факичных глазах (n = 46) во всех случаях операция начиналась с выполнения фактоэмульсификации через лимбо-роговичный туннельный разрез 2,2 мм и два роговичных парацентеза. ИОЛ из гидрофобного акрила имплантировали в капсульный мешок.

Далее производилась трехпортовая 23g core-вitrektomia. Задний гиалоид отслаивался на высоком вакууме (при его частичном прилежании, n = 9) и удалялся над задним полюсом глаза, макулярная

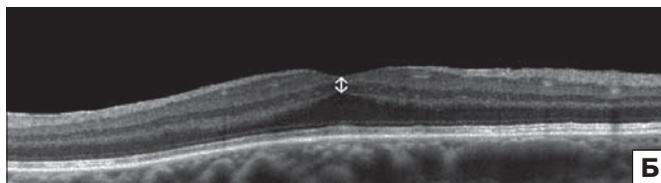
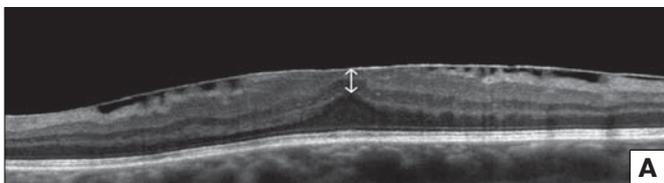


Рис. 1. Величина эктопии внутренних слоев сетчатки при ЭММ (А, 127 мкм) и ее снижение через месяц после операции (Б, 67 мкм) на горизонтальном В-скане ОКТ. Стрелка показывает расстояние от внутренней поверхности сетчатки до наружной границы внутреннего ядерного слоя в центре фовеа

Fig. 1. Inner layers' ectopy in the eye with EMM (A, 127 μ m) and its decrease 1 month after surgery (B, 67 μ m) in OCT's horizontal B-scan. The arrow shows distance from the inner retinal surface to the outer border of the inner nuclear layer in the center of fovea

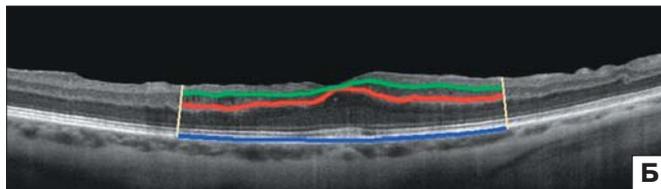
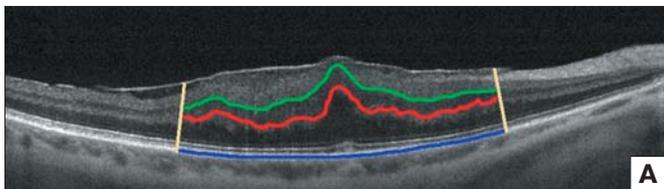


Рис. 2. Динамика индексов иррегулярности внутренних слоев сетчатки до (А, ИИВС_в = 1,094, ИИВС_н = 1,140) и через 12 мес после операции (Б, ИИВС_в = 1,024, ИИВС_н = 1,008). Зеленая линия — длина границы между внутренним плексиформным и внутренним ядерным слоями, красная линия — длина границы между внутренним ядерным и наружным плексиформным слоями, синяя линия — длина ПЭС в 3-мм центральном отрезке В-скана ОКТ

Fig. 2. Dynamics of the ectopic inner foveal layers (EIFL) indices before (A, $EIFL_{internal} = 1.094$, $EIFL_{external} = 1.140$) and 12 months postop (B, $EIFL_{internal} = 1.024$, $EIFL_{external} = 1.008$). The green line shows the borders' length between the inner plexiform and inner nuclear layer, the red line shows the borders' length between the inner nuclear and outer plexiform layer, the blue line is the retinal pigment epithelium length in the 3-mm central segment of OCT B-scan

зона окрашивалась синим витальным красителем Membrane Blue-Dual (DORC, Нидерланды) в объеме 0,1 мл в течение 15 ± 5 с. После аспирации красителя край ЭММ захватывался браншами кангового ретинального пинцета и мембрана удалялась над макулярной зоной в пределах темпоральных сосудистых аркад. Макулярная сетчатка повторно окрашивалась по той же методике, после чего на том же протяжении выполнялся пилинг ВПМ сетчатки, если последняя до этого не была удалена единым блоком с ЭММ. При склерокомпрессии осматривалась периферия глазного дна на предмет наличия ретинальных разрывов, при выявлении которых ($n = 4$) производилась барьерная лазерная коагуляция сетчатки.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью статистической программы Statistica for Windows 6.1 (StatSoft, USA). Нормальность функций распределения данных проверялась с помощью критерия Шапиро — Уилка. При несоответствии нормальному распределению применялись непараметрические методы анализа данных. Оценки различий в сравниваемых группах проводились с использованием U-критерия Манна — Уитни и T-критерия Вилкоксона для парных измерений (до и после операции). Множественные сравнения проводились с помощью H-критерия Краскела — Уоллиса. Связи между параметрами выявлялись с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Относительные частоты (доли, %) сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Рассчитывались средние величины, медианы, нижние (25 %) и верхние (75 %) квартили, стандартные отклонения от средних величин, стандартные ошибки. Результаты статистического анализа считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Случай, когда уровень значимости находился в интервале $0,05 \leq p \leq 0,25$, рассматривались как тенденции к различию сравниваемых выборок или связи между параметрами в одной выборке. Значения параметров в таблицах и в тексте указывались в виде $M \pm SD$ — среднее арифметическое и стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анатомические и функциональные результаты хирургии. Все операции, ранний и поздний послеоперационные периоды протекали гладко. Все пациенты выписывались из стационара на следующий день после вмешательства.

До операции и в установленные сроки послеоперационного наблюдения величины ОЗ и толщина центральной сетчатки демонстрировали тенденцию соответствия распределения значений нормальному; распределение остальных параметров не соответствовало нормальному.

Средняя толщина ЭММ в центре фовеа на момент хирургического вмешательства составляла $25,21 \pm 6,23$ мкм.

Динамика ОЗ, величины метаморфозий, степени деформации внутренних слоев сетчатки, толщина центральной сетчатки, состояние наружных слоев сетчатки, наличие фовеального вдавления и частоты КМО после удаления ЭММ представлены на рисунке 3. Хирургическое лечение ЭММ сопровождалось достоверным улучшением качества зрительных функций. Так, если до операции ОЗ составляла от 0,1 до 0,76, то через 12 мес после удаления ЭММ — от 0,4 до 1,1. При этом средняя ОЗ до операции составляла 0,42, а через 12 мес после хирургии — 0,81. Вместе с тем снижалась и выраженность метаморфозий: до операции средняя величина метаморфозий составляла 1,47 балла, через год после вмешательства — 0,46 балла.

ОЗ достоверно повышалась на протяжении всех этапов наблюдения, вплоть до 12 мес после операции. Однако значимое увеличение ОЗ уже через неделю после операции не сопровождалось значимым изменением большинства других исследуемых параметров (табл. 1). Наиболее вероятной причиной такого быстрого повышения ОЗ (при отсутствии динамики большинства других параметров) могло быть удаление натурального хрусталика с начальными помутнениями у части пациентов. С учетом этого в последующий статистический анализ включали в качестве исходного показателя не предоперационное значение ОЗ, а ее величину через неделю после операции. При этом значимое уменьшение эктопии внутренних слоев макулы уже через неделю после операции объясняется удалением ЭММ и ее тракционного влияния на внутренние слои сетчатки.

Удаление ЭММ параллельно с функциональными результатами существенно улучшало и анатомические характеристики макулярной сетчатки (см. рис. 3). Так, через 12 мес после операции достоверно уменьшалась эктопия внутренних слоев сетчатки, величины ИИВС_в и ИИВС_н, частота КМО, толщина центральной сетчатки и ее внутренних слоев, протяженность дефектов линий EZ и IZ, увеличивалась доля глаз с наличием фовеального вдавления. При этом ни один из перечисленных параметров за 12 мес послеоперационного наблюдения, как правило, не возвращался к норме.

До операции дефекты наружной пограничной мембраны (НПМ) были выявлены в 3 глазах, разрушения линий EZ — в 14 и линии IZ — в 48 случаях. У всех 3 пациентов с повреждениями НПМ отмечены также разрушения линий EZ и IZ. В свою очередь, в каждом глазу с дефектами EZ обнаруживались и повреждения линии IZ. Удаление ЭММ через 12 мес приводило к восстановлению линии НПМ во всех глазах (100 %), линии EZ — в 66,7 % и линии IZ — в 12,5 % случаев.

Зависимость функциональных результатов хирургии ЭММ от различных предоперационных параметров. Рассчитаны корреляции ОЗ и величины метаморфозий в разные сроки после удаления ЭММ с предоперационными факторами (табл. 2 и 3).

Таблица 1. Динамика изменений некоторых параметров через неделю после удаления ЭММ
Table 1. Dynamics and significance of the parameters change 1 week after EMM peeling

Показатели Parameters	До операции Baseline	Одна неделя 1 week	p
Острота зрения Visual acuity	0,42 ± 0,16	0,50 ± 0,17	< 0,01
Толщина центральной сетчатки, мкм Central retinal thickness, μm	433,56 ± 74,80	424,80 ± 62,08	0,56
Толщина внутренних слоев центральной сетчатки, мкм Inner foveal layers thickness, μm	162,40 ± 48,94	163,12 ± 39,37	0,89
Эктопия внутренних слоев центральной сетчатки, мкм Ectopic inner foveal layers, μm	145,22 ± 85,36	121,24 ± 71,59	<0,01
ИИВС _в EIFL _{int}	1,071 ± 0,045	1,064 ± 0,040	0,38
ИИВС _н EIFL _{ext}	1,056 ± 0,043	1,062 ± 0,031	0,59
Протяженность дефекта линии IZ, мкм Interdigitation zone defects' length, μm	375,96 ± 282,35	365,6 ± 263,79	< 0,01

Примечание. ИИВС_в — внутренний индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки, ИИВС_н — наружный индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки.

Note. EIFL_{int} — internal ectopic inner foveal layers index, EIFL_{ext} — external ectopic inner foveal layers index.

Таблица 2. Зависимость остроты зрения в разные сроки после удаления ЭММ от некоторых предоперационных факторов
Table 2. Dependence of visual acuity on the preoperative factors after EMM peeling

Предоперационные факторы Preoperative predictors	Срок наблюдения Follow-up					
	1 нед 1 week	2 нед 2 week	1 мес 1 month	3 мес 3 month	6 мес 6 month	12 мес 12 month
	Коэффициент корреляции Спирмена R и значение p Correlation coefficient R and p-value					
Продолжительность заболевания Duration of the disease	0,016 0,896	-0,033 0,792	-0,180 0,152	-0,241 0,006	-0,132 0,326	-0,148 0,342
Исходная острота зрения (через неделю после операции) Baseline visual acuity	—	0,865 < 0,01	0,794 < 0,01	0,622 < 0,01	0,685 < 0,01	0,571 < 0,01
Величина метаморфозий Metamorphopsia's severity	0,111 0,450	0,213 0,118	0,159 0,256	0,222 0,125	0,253 0,110	0,248 0,113
Толщина ЭММ Thickness of EMM	-0,289 0,022	-0,352 0,004	-0,391 0,001	-0,305 0,017	-0,318 0,016	-0,246 0,111
Толщина центральной сетчатки Central retinal thickness	-0,139 0,340	-0,099 0,473	-0,173 0,217	-0,249 0,084	-0,281 0,075	-0,203 0,198
Толщина внутренних слоев центральной сетчатки Inner foveal layers thickness	0,292 < 0,01	0,147 0,270	0,106 0,426	0,382 0,780	0,044 0,754	0,109 0,492
Эктопия внутренних слоев центральной сетчатки Ectopic inner foveal layers	-0,214 0,140	-0,149 0,277	-0,246 0,076	-0,223 0,124	-0,264 0,095	-0,121 0,446
ИИВС _в EIFL _{internal}	0,024 0,871	0,035 0,797	-0,012 0,932	0,087 0,552	0,053 0,741	0,102 0,522
ИИВС _н EIFL _{external}	0,063 0,668	0,117 0,395	0,065 0,643	0,027 0,852	0,081 0,613	0,011 0,947
Протяженность дефекта НПМ External limiting membrane defects' length	0,013 0,929	-0,174 0,203	-0,193 0,166	-0,213 0,142	-0,233 0,143	-0,359 0,020
Протяженность дефекта EZ Ellipsoid zone defects' length	-0,054 0,715	-0,123 0,372	-0,145 0,299	-0,076 0,605	-0,078 0,627	-0,082 0,607
Протяженность дефекта IZ Interdigitation zone defects' length	-0,408 0,004	-0,274 0,043	-0,363 0,008	-0,308 0,031	-0,345 0,027	-0,394 0,010
	Значение p при расчете критерия Манна — Уитни Mann — Whitney test, p-value					
Наличие фовеального вдавления Fovea centralis	0,079	0,074	0,056	0,225	0,545	0,735
Наличие кистозного макулярного отека Cystoid macular edema	0,595	0,052	0,004	0,023	0,520	0,181

Примечание. ИИВС_в — внутренний индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки, ИИВС_н — наружный индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки.

Note. EIFL_{int} — internal ectopic inner foveal layers index, EIFL_{ext} — external ectopic inner foveal layers index.

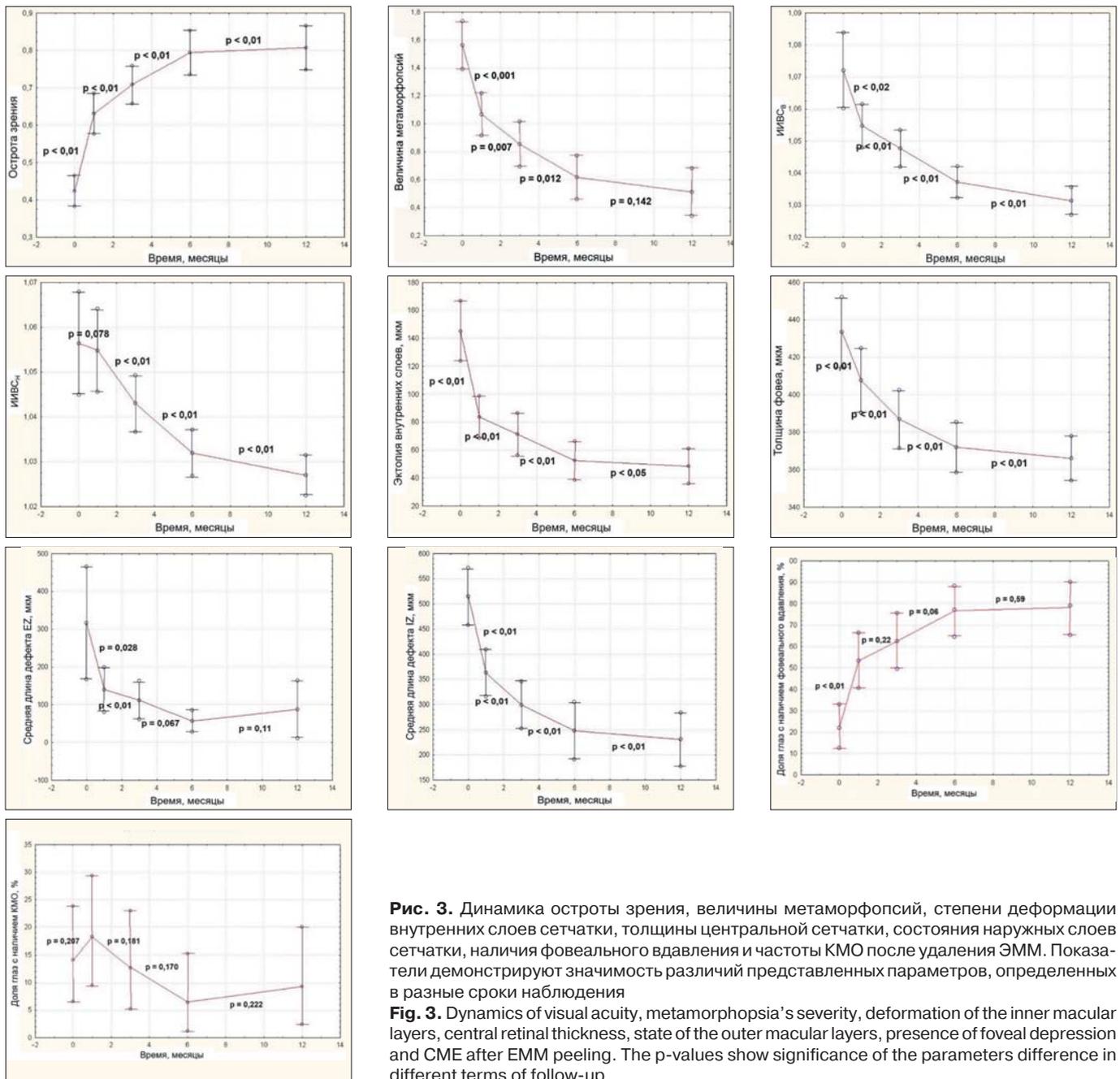


Рис. 3. Динамика остроты зрения, величины метаморфозий, степени деформации внутренних слоев сетчатки, толщины центральной сетчатки, состояния наружных слоев сетчатки, наличия фовеального вдавления и частоты КМО после удаления ЭММ. Показатели демонстрируют значимость различий представленных параметров, определенных в разные сроки наблюдения

Fig. 3. Dynamics of visual acuity, metamorphopsia's severity, deformation of the inner macular layers, central retinal thickness, state of the outer macular layers, presence of foveal depression and CME after EMM peeling. The p-values show significance of the parameters difference in different terms of follow-up

Установлено, что финальная ОЗ (через 12 мес после операции) наиболее сильно положительно коррелировала с исходной ОЗ и отрицательно — с протяженностью дефектов линий НПМ и IZ. Кроме того, наблюдалась тенденция к зависимости между финальной ОЗ и предоперационной величиной метаморфозий, толщиной ЭММ, толщиной центральной сетчатки и наличием КМО.

Из таблицы 3 следует, что величина метаморфозий через 12 мес после удаления ЭММ наиболее сильно коррелировала с продолжительностью заболевания, исходной ОЗ, величиной метаморфозий, толщиной центральной сетчатки и эктопией внутренних слоев сетчатки. Наблюдалась также тенденция к зависимости между уровнем метамор-

фозий через 12 мес после операции и исходной протяженностью дефектов линий НПМ и IZ. С другой стороны, ни ИИВС_В, ни ИИВС_Н, ни протяженность дефекта EZ не влияли ни на ОЗ, ни на выраженность метаморфозий ни на каком этапе послеоперационного наблюдения, в том числе и через 12 мес после хирургии.

Симптом «ватного шарика» до операции был выявлен у 7 пациентов. Однако какого-либо значимого влияния этого симптома ни на ОЗ, ни на величину метаморфозий как до операции, так во все сроки наблюдения после удаления ЭММ не установлено.

Прогнозирование финальной остроты зрения перед хирургией ЭММ. Оценка влияния предикторов на финальную ОЗ проводилась с помощью модели

Таблица 3. Зависимость выраженности метаморфопсий в разные сроки после удаления ЭММ от некоторых предоперационных факторов

Table 3. Dependence of metamorphopsia's severity on some preoperative factors in various periods after EMM peeling

Предоперационные факторы Preoperative predictors	Срок наблюдения Follow-up					
	1 нед 1 week	2 нед 2 week	1 мес 1 month	3 мес 3 month	6 мес 6 month	12 мес 12 month
	Коэффициент корреляции Спирмена R и значение p Correlation coefficient R and p-value					
Продолжительность заболевания Duration of the disease	0,114 0,405	0,218 0,087	0,240 0,006	0,236 0,082	0,416 0,003	0,380 0,011
Исходная острота зрения (через неделю после операции) Baseline visual acuity	-0,303 0,024	-0,106 0,411	-0,302 0,020	-0,199 0,144	-0,351 0,015	-0,398 0,008
Толщина ЭММ Thickness of EMM	-0,150 0,670	0,140 0,281	0,085 0,525	0,083 0,547	0,140 0,353	0,172 0,271
Толщина центральной сетчатки Central retinal thickness	0,177 0,224	0,170 0,216	0,239 0,089	0,170 0,244	0,317 0,044	0,318 0,040
Толщина внутренних слоев центральной сетчатки Inner foveal layers thickness	0,059 0,684	0,230 0,087	0,177 0,205	0,039 0,787	-0,039 0,803	0,105 0,507
Эктопия внутренних слоев центральной сетчатки Ectopic inner foveal layers	0,177 0,224	0,170 0,216	0,304 0,028	0,321 0,025	0,317 0,044	0,358 0,020
ИИВС _в EIFL _{int}	0,057 0,698	-0,135 0,327	0,052 0,714	-0,214 0,139	-0,045 0,779	0,087 0,584
ИИВС _н EIFL _{ext}	-0,091 0,532	-0,156 0,255	0,060 0,675	-0,126 0,388	-0,050 0,757	0,030 0,848
Протяженность дефекта НПМ External limiting membrane defects' length	0,085 0,563	0,090 0,512	-0,011 0,939	0,101 0,492	0,186 0,243	0,222 0,159
Протяженность дефекта EZ Ellipsoid zone defects' length	-0,083 0,570	-0,139 0,311	-0,222 0,115	0,002 0,989	0,143 0,374	-0,020 0,900
Протяженность дефекта IZ Interdigitation zone defects' length	-0,038 0,793	-0,098 0,476	0,043 0,764	-0,180 0,217	0,098 0,543	0,211 0,201
	Значение p при расчете критерия Манна — Уитни Mann — Whitney test, p-value					
Наличие фовеального вдавления Fovea centralis	0,460	0,097	0,002	0,660	0,340	0,830
	Значение p при расчете критерия хи-квадрат Chi-square test, p-value					
Наличие КМО Cystoid macular edema	0,801	0,743	0,585	0,019	0,305	0,481

Примечание. ИИВС_в — внутренний индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки, ИИВС_н — наружный индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки.

Note. EIFL_{int} — internal ectopic inner foveal layers index, EIFL_{ext} — external ectopic inner foveal layers index.

множественной линейной регрессии. Математический анализ выявил зависимость финальной ОЗ от шести предоперационных и одного послеоперационного (ОЗ спустя неделю после операции) фактора. При коэффициенте детерминации $R^2 = 0,597$ модель была информативна и значима ($F = 7,193$; $p = 0,000027$). Показано, что наибольшее влияние на визуальный результат удаления ЭММ оказывают послеоперационная ОЗ (на 1-й неделе) и предоперационная толщина центральной сетчатки (табл. 4).

Как следствие, уравнение регрессии финальной ОЗ после удаления ЭММ, включающее наиболее значимые предоперационные факторы, выглядит следующим образом.

Финальная ОЗ = $-1,259 + 0,624 \times \text{ОЗ} - 0,0014 \times \text{протяженность дефекта НПМ} - 0,0017 \times \text{толщина центральной сетчатки} + 0,0009 \times \text{эктопия внутренних}$

слоев центральной сетчатки + $1,302 \times \text{ИИВС}_в + 0,942 \times \text{ИИВС}_н - 0,0001 \times \text{протяженность дефекта IZ}$.

На рисунке 4 представлен 95%-й доверительный интервал для прогнозируемых значений финальной ОЗ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе показана зависимость ОЗ после удаления идиопатических ЭММ от длительности заболевания [10, 11], предоперационной степени деформации внутренних слоев сетчатки [13, 14], наличия КМО [9], толщины центральной сетчатки [13, 15], состояния наружных слоев сетчатки [12] и ОЗ [8, 12, 14–16]. При этом большинство таких работ носит ретроспективный характер [9, 12–15] или включает короткие (не более 6 мес) сроки наблюдения [12, 13, 16]. В нашем исследовании

Таблица 4. Вклад наиболее значимых предоперационных факторов в финальный результат по достижению более высокой остроты зрения

Table 4. Contribution of the most significant preoperative factors to the final visual acuity

Предоперационные факторы Preoperative predictors	Коэффициент В Coefficient B	Значение р p-value	Вклад предоперационных факторов в финальный результат по достижению более высокой ОЗ, % Contribution of preoperative predictors to final visual acuity, %
Свободный член Free nominal	-1,25871	0,086163	
Острота зрения (через неделю после операции) Visual acuity 1 week after surgery	0,62362	0,00022	21,98
Толщина центральной сетчатки Central retinal thickness	-0,00168	0,00212	25,98
Протяженность дефекта НПМ External limiting membrane defects' length	-0,00141	0,060664	9,57
Эктопия внутренних слоев центральной сетчатки Ectopic inner foveal layers	0,00092	0,027292	15,09
ИИВС _в EIFL _{int}	1,30226	0,118163	10,67
ИИВС _н EIFL _{ext}	0,94244	0,171657	9,09
Протяженность дефекта IZ Interdigitation zone defects' length	-0,00012	0,197346	7,62

Примечание. ИИВС_в — внутренний индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки, ИИВС_н — наружный индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки.

Note. EIFL_{int} — internal ectopic inner foveal layers index, EIFL_{ext} — external ectopic inner foveal layers index.

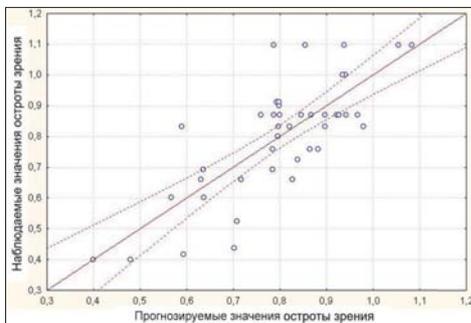


Рис. 4. Доверительный интервал 95 % (пунктирные линии) для прогнозируемых значений остроты зрения через 12 мес после удаления ЭММ

Fig. 4. The 95 % confidence interval (dashed lines) for predicted values of visual acuity 12 months after EMM removal

впервые проспективно изучено влияние совокупности предоперационных факторов на функциональные результаты (ОЗ и выраженность метаморфоз) удаления идиопатических ЭММ через 12 мес после операции. Показано, что хирургия ЭММ приводит к значимому улучшению как анатомических параметров макулы, так и функциональных показателей. В том числе показана динамика восстановления НПМ, EZ и IZ наружной сетчатки, что, вероятно, соответствует репарации фоторецепторов макулы. При этом и анатомические, и функциональные результаты хирургии достоверно изменялись, вплоть до 12-го месяца после операции. В то же время, невзирая на успешное устранение тракционного влияния на макулу со стороны ЭММ, ни анатомические (в том

числе конфигурация и толщина макулы), ни функциональные показатели не достигали нормальных возрастных значений (см. рис. 3). Это подтверждается и рядом других работ [12–15]. Несмотря на то, что, по некоторым данным, ОЗ после хирургии ЭММ коррелирует с продолжительностью существования мембран [10, 11], по нашему мнению, длительность заболевания не следует рассматривать как один из факторов прогноза зрительных функций. Дело в том, что идиопатические ЭММ развиваются исподволь, и ими страдают лица пожилого возраста [2, 3], поэтому данные опроса при этом заболевании нельзя считать достоверными — они носят сугубо субъективный характер. Известно, что пациенты зачастую не замечают ухудшения качества зрительных функций одного глаза или принимают за снижение ОЗ прогрессирование пресбиопии. Данные же медицинской документации у наших пациентов часто отсутствовали (n = 15), являлись неполными или недостоверными (n = 24). Все перечисленное выше, с нашей точки зрения, весьма затрудняет оценку длительности заболевания и ее роли в прогнозе исхода хирургического лечения ЭММ, несмотря на выявленную зависимость выраженности метаморфоз от продолжительности течения ЭММ в финале наблюдения (см. табл. 3).

Поскольку ЭММ — это патология, развивающаяся на внутренней поверхности макулы, в первую очередь при этом заболевании страдают именно внутренние слои центральной сетчатки [13]. A. Govetto и соавт. [17] показали, что эпиретинальная пролиферация приводит к центростремительному

тракционному смещению (или эктопии) внутреннего ядерного и внутреннего плексиформного слоев. Это сопровождается увеличением толщины внутренних слоев и центра макулы в целом. При этом выраженность эктопии имеет сильную обратную корреляцию с финальной ОЗ [14]. Помимо эктопии, сокращение ЭММ приводит и к деформации границ между внутренними слоями макулы. К. Cho и соавт. [13] продемонстрировали зависимость ОЗ после удаления ЭММ от величины ИИВС_в — отношения длины границы между внутренним плексиформным и внутренним ядерным слоями к длине ПЭС. В норме описанная граница регулярна [12, 19], а ее длина лишь минимально превышает длину ПЭС. Поэтому в здоровых глазах ИИВС_в стремится к единице и составляет $1,035 \pm 0,013$ [12]. Нами был предложен ИИВС_н, который вычислялся как отношение длины границы между внутренним ядерным и наружным плексиформным слоями к длине ПЭС (см. рис. 2).

В нашем исследовании ни ИИВС_в, ни ИИВС_н (см. рис. 2) не влияли ни на финальную ОЗ, ни на выраженность метаморфозий. Эктопия внутренних слоев фовеолы (см. рис. 1) также не коррелировала с послеоперационной ОЗ, однако оказывала сильное влияние на величину метаморфозий (см. табл. 2 и 3).

Известно, что КМО может осложнять как клинику ЭММ, так и течение послеоперационного периода после их удаления [9]. В нашем исследовании КМО наблюдался в 9 глазах с ЭММ до операции, при этом его наличие ухудшало ОЗ (на уровне тенденции) через 12 мес после удаления мембран (см. табл. 2 и 3).

Таким образом, увеличение толщины центральной сетчатки при ЭММ может быть связано как с эктопией ее внутренних слоев, так и с макулярным отеком. При этом о наличии макулярного отека судят по наличию кист во внутренних слоях сетчатки на ОКТ и/или по экстравазальному выходу (ликеджу) красителя в позднюю фазу флюоресцентной ангиографии (ФАГ) [9]. Отсюда следует, что если на ОКТ до или после удаления ЭММ нет кист в макуле, то неправомерно говорить о наличии макулярного отека без данных ФАГ. В нашем исследовании ФАГ не выполнялась, регистрировались лишь случаи КМО на ОКТ.

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии толщины центральной сетчатки на прогноз зрительных функций после удаления ЭММ. Ряд авторов [13, 15] выявили корреляцию между увеличением толщины центральной сетчатки до операции и ОЗ после нее, другие такой связи не наблюдали [20, 21]. В нашем исследовании увеличение толщины центральной сетчатки негативно влияло на выраженность метаморфозий через 12 мес после удаления ЭММ. При этом имелась лишь тенденция к обратной корреляции между толщиной центральной сетчатки и финальной ОЗ (см. табл. 2 и 3).

Известно, что прогрессирование ЭММ приводит к утрате макулярного профиля. Удаление же

мембраны сопровождается появлением фовеального вдавления лишь в трети наблюдаемых случаев [20]. В литературе подчеркивается, что наличие или отсутствие вдавления до операции не сказывается на качестве зрительных функций после хирургии [19, 20]. Среди наших пациентов фовеальное вдавление до операции выявлялось в 22 %, а через 12 мес после удаления мембраны — в 78 % случаев (см. рис. 3). Мы также показали, что предоперационная конфигурация макулярного профиля не оказывала какого-либо влияния на ОЗ и величину метаморфозий после удаления ЭММ (см. табл. 2 и 3).

Несмотря на то, что ЭММ — патология внутренней поверхности макулы, длительное существование мембраны приводит к повреждению наружных слоев центральной сетчатки — колбочковых фоторецепторов. При этом о нарушении структуры колбочек макулы судят по состоянию гиперрефлективных линий наружной сетчатки — НПМ, EZ и IZ. В норме все три линии непрерывны; степень их повреждения характеризует длина дефекта. В ряде работ [21, 22] показано, что эпимакулярная пролиферация вначале нарушает непрерывность IZ, затем EZ и наконец — НПМ. Репарация фоторецепторов после успешного удаления ЭММ происходит в обратной последовательности: вначале восстанавливается целостность НПМ, затем EZ и наконец — IZ-линии. Мы показали, что все пациенты с повреждениями НПМ имели разрушения линий EZ и IZ. В свою очередь в каждом глазу с дефектами EZ выявлялись и повреждения линии IZ, т. е. прослеживалась строгая последовательность повреждения линий наружной сетчатки при эпиретинальной пролиферации. Очевидно, что при развитии ЭММ сначала повреждается IZ, затем EZ и наконец НПМ, т. е. НПМ является наиболее резистентной, а IZ — наименее устойчивой к повреждению. Удаление ЭММ приводило к восстановлению линий наружной сетчатки в обратной очередности. Через 12 мес после операции происходила репарация линии НПМ во всех глазах, линии EZ — в 66,7 % и линии IZ — в 12,5 % случаев. Таким образом, наше исследование подтверждает основные выводы более ранних работ [21, 22].

В работах [12, 19, 23, 24] показано, что визуальные исходы хирургии ЭММ зависят от состояния гиперрефлективных линий наружной сетчатки. Мы обнаружили сильную обратную корреляцию финальной ОЗ с протяженностью предоперационных дефектов НПМ и IZ. Значимой зависимости между анатомическим состоянием фоторецепторов до операции и выраженностью метаморфозий через 12 мес после удаления ЭММ нами не выявлено (см. табл. 2 и 3).

По мнению большинства исследователей [8, 12, 14–16], функциональные исходы хирургии ЭММ имеют сильную положительную связь с предоперационной ОЗ. Наша работа полностью под-

тверждает эти выводы. Мы показали, что ОЗ перед удалением ЭММ оказывает сильное влияние как на финальные визуальные результаты хирургии, так и на выраженность метаморфозий. При этом прослеживалась значимая корреляция между величиной метаморфозий до и после операции, а также тенденция к зависимости между уровнем предоперационных метаморфозий и ОЗ через 12 мес после хирургии (см. табл. 2 и 3).

Таким образом, финальная ОЗ и выраженность остаточных метаморфозий после успешного удаления ЭММ будет тем выше, чем лучше эти показатели были перед операцией. Отсюда следует, что целесообразна ранняя хирургия ЭММ. С другой стороны, удаление ЭММ у пациентов с высокой ОЗ и низким уровнем метаморфозий не приводит к значимому улучшению качества зрительных функций и качества жизни при существующем известном риске развития интра- и постоперационных осложнений. Последнее ограничивает выбор хирургической тактики в отношении пациентов с ЭММ, не предъявляющих жалобы на снижение ОЗ и искривление форм рассматриваемых предметов [16].

Нами был найден еще один предоперационный фактор, оказывающий влияние на визуальный исход операции: толщина ЭММ. К сожалению, доступное программное обеспечение не позволяло нам анализировать топографию ЭММ, толщина мембраны изучалась лишь в центре макулы. Тем не менее измеренная таким способом толщина мембраны значимо коррелировала с ОЗ во все сроки наблюдения, кроме финального, где выявлялась зависимость на уровне тенденции (см. табл. 2). Вполне вероятно, что увеличение толщины ЭММ происходит в том числе вследствие сокращения последней и приводит к деформации внутренней поверхности сетчатки, ретинальных сосудов и развитию макулярного отека.

Расчет множественной регрессии позволил нам выявить зависимость финальной ОЗ от семи предоперационных предикторов при коэффициенте детерминации 0,597. Получено уравнение для предполагаемого финального визуального результата хирургии ЭММ и показано, что наибольший вклад в его значение вносят предоперационная ОЗ ($p < 0,001$) и толщина центральной сетчатки ($p = 0,002$) (см. табл. 4).

Учитывая полученные результаты, а также данные литературы, патогенез снижения ОЗ и развития метаморфозий при ЭММ мы представляем следующим образом. Очевидно, что длительное существование ЭММ приводит к сокращению (и увеличению толщины) мембраны. Это влечет за собой прогрессирование деформации внутренних слоев макулы и развитие КМО. Оба фактора, в свою очередь, со временем становятся причиной нарушения целостности наружных слоев макулярной сетчатки — колбочковых фоторецепторов. Всё вместе: сокращение ЭММ, повреждение структуры внутренних

и наружных слоев сетчатки, а также макулярный отек — ухудшает качество зрительных функций при ЭММ. При этом все рассмотренные факторы вместе и каждый в отдельности в той или иной степени оказывают влияние на функциональный результат хирургического лечения ЭММ.

ВЫВОДЫ

1. Успешная хирургия идиопатических ЭММ приводит к достоверному улучшению ОЗ, уменьшению выраженности метаморфозий и улучшению анатомических характеристик макулы. Среди прочего, удаление ЭММ приводит к постепенному восстановлению целостности поврежденных фоторецепторов, что может свидетельствовать об их способности к репарации. При этом полной нормализации ни анатомических (в том числе конфигурации и толщины макулы), ни функциональных показателей не происходит.

2. Оценивать результаты хирургии идиопатических ЭММ целесообразно не ранее чем через 12 мес после операции.

3. Рациональна ранняя хирургия ЭММ, так как ОЗ после операции прямо пропорциональна ОЗ до вмешательства.

4. Увеличение толщины макулы при ЭММ может быть связано как с эктопией внутренних слоев сетчатки, так и с КМО. Если на ОКТ до или после удаления ЭММ нет кист в макуле, неправомерно говорить о наличии макулярного отека без данных ФАГ.

5. К предоперационным факторам, оказывающим значимое влияние на качество зрительных функций после удаления ЭММ, следует отнести толщину мембраны, толщину центральной сетчатки, степень деформации внутренних слоев сетчатки, наличие КМО, состояние наружных слоев сетчатки, ОЗ и выраженность метаморфозий. При этом наибольший вклад в расчет предполагаемого финального визуального результата хирургии ЭММ вносят предоперационные ОЗ и толщина центральной сетчатки.

Литература/References

1. *Торопыгин С.Г.* Хирургия тонких интраокулярных структур. Тверь: ИП Орлова З.П.; 2014. [*Toropygin S.G.* Surgery of thin intraocular structures. Tver: IP Orlova Z.P.; 2014 (in Russian)].
2. *Meuer S.M., Myers C.E., Klein B.E., et al.* The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2015; 122 (12): 787–95. doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.05.009
3. *You Q., Xu L., Jonas J.B.* Prevalence and associations of epiretinal membranes in adult Chinese: the Beijing eye study. *Eye*. 2008; 22: 874–9. doi.org/10.1038/sj.eye.6702786
4. *Dupas B., Tayayoni R., Gaudric A.* Epiretinal membranes. *J. Fr. Ophthalmol.* 2015; 38 (9): 861–75. doi: 10.1016/j.jfo.2015.08.004
5. *Торопыгин С.Г., Мошетова Л.К.* Хирургия внутренней пограничной мембраны сетчатки (сообщение 1). *Вестник офтальмологии*. 2009; 125 (6): 46–51. [*Toropygin S.G., Moshetova L.K.* Surgery for retinal internal limiting membrane (communication 1). *Vestnik oftalmologii*. 2009; 125 (6): 46–51 (in Russian)].

6. *Торопыгин С.Г., Мошетова Л.К.* Хирургия внутренней пограничной мембраны сетчатки (сообщение 2). Вестник офтальмологии. 2009; 125 (6): 51–5. [*Toropygin S.G., Moshetova L.K.* Surgery for retinal internal limiting membrane (communication 2). Vestnik oftal'mologii. 2009; 125 (6): 51–5 (in Russian)].
7. *Mayer W.J., Vogel M., Neubauer A., et al.* Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling in epimacular membranes: correlation of function and morphology across the macula. Ophthalmologica. 2013; 230: 9–17. doi.org/10.1159/000350233
8. *Wickham L., Gregor Z.* Epiretinal membranes. 5th ed. Los Angeles: 2013; 1954–61. doi.org/10.1016/B978-1-4557-0737-9.00116-8
9. *Frisina R., Pinackatt S.J., Sartore M., et al.* Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2015; 253 (1): 47–56. doi.org/10.1007/s00417-014-2655-x
10. *Kauffmann Y., Ramel J.C., Lefebvre A.* Preoperative prognostic factors and predictive score in patients operated on for combined cataract and idiopathic epiretinal membrane. Am. J. Ophthalmol. 2015; 160 (1): 185–192. doi: 10.1016/j.ajo.2015.03.027
11. *Pesin S.R., Olk R.J., Grand M.G., et al.* Vitrectomy for premacular fibroplasia. Prognostic factors, long-term follow-up, and time course of visual improvement. Ophthalmology. 1991; 98 (7): 1109–1114. doi.org/10.1016/S0161-6420(91)32169-9
12. *Cho K.H., Park S.J., Cho J.H., et al.* Inner-retinal irregularity index predicts postoperative visual prognosis in idiopathic epiretinal membrane. Am. J. Ophthalmol. 2016; 168: 139–49. doi.org/10.1016/j.ajo.2016.05.011
13. *Cho K.H., Park S.J., Woo S.J., Park K.H.* Correlation between inner-retinal changes and outer-retinal damage in patients with idiopathic epiretinal membrane. Retina. 2017; 38 (12): 2327–35. doi: 10.1097/IAE.0000000000001875
14. *Govetto A., Virgili G., Rodriguez F.J., et al.* Functional and anatomical significance of the ectopic inner foveal layers in eyes with idiopathic epiretinal membranes. Surgical results at 12 months. Retina. 2017; 39 (2): 347–57. doi: 10.1097/IAE.0000000000001940
15. *Kim J., Rhee K.M., Woo S.J., et al.* Long-term temporal changes of macular thickness and visual outcome after vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. Am. J. Ophthalmol. 2010; 150 (5): 701–9. doi: 10.1016/j.ajo.2010.05.037
16. *Wong J.G., Sachdev N., Beaumont P.E., et al.* Visual outcomes following vitrectomy and peeling of epiretinal membrane. Clin. Experiment. Ophthalmol. 2005; 33 (4): 373–8. doi.org/10.1111/j.1442-9071.2005.01025.x
17. *Govetto A., Lalane R.A., Sarraf D., et al.* Insights into epiretinal membranes: presence of ectopic inner foveal layers and a new optical coherence tomography staging scheme. Am. J. Ophthalmol. 2017; 175: 99–113. doi.org/10.1016/j.ajo.2016.12.006
18. *Tsunoda K., Watanabe K., Akiyama K., et al.* Highly reflective foveal region in optical coherence tomography in eyes with vitreomacular traction or epiretinal membrane. Ophthalmology. 2012; 119 (3): 581–7. doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.08.026
19. *Suh M.H., Seo J.M., Park K.H., Yu H.G.* Associations between macular findings by optical coherence tomography and visual outcomes after epiretinal membrane removal. Am. J. Ophthalmol. 2009; 147 (3): 473–80. doi.org/10.1016/j.ajo.2008.09.020
20. *Massin P., Allouch C., Haouchine B., et al.* Optical coherence tomography of idiopathic macular epiretinal membranes before and after surgery. Am. J. Ophthalmol. 2000; 130 (6): 732–9. doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00574-2
21. *Shimozono M., Oishi A., Hata M., et al.* The significance of cone outer segment tips as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery. Am. J. Ophthalmol. 2012; 153 (4): 698–704. doi.org/10.1016/j.ajo.2011.09.011
22. *Ahn S.J., Ahn J., Woo S.J., Park K.H.* Photoreceptor change and visual outcome after idiopathic epiretinal membrane removal with or without additional internal limiting membrane peeling. Retina. 2014; 34(1): 172–81. doi: 10.1097/IAE.0b013e318295f798
23. *Inoue M., Morita S., Watanabe Y., et al.* Inner segment/outer segment junction assessed by spectral-domain optical coherence tomography in patients with idiopathic epiretinal membrane. Am. J. Ophthalmol. 2010; 150 (6): 834–9. doi: 10.1016/j.ajo.2010.06.006
24. *Itoh Y., Inoue M., Rii T., et al.* Correlation between foveal cone outer segment tips line and visual recovery after epiretinal membrane surgery. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54 (12): 7302–7308.

Вклад авторов в работу: Торопыгин С.Г. — идея и дизайн исследования, написание и редактирование рукописи; Назарова С.В. — набор клинического материала, работа над текстом рукописи; Маслов А.Н. — статистическая обработка баз данных.

Поступила: 20.05.2019
Переработана: 20.10.2019
Принята к печати: 08.11.2019

Originally received: 20.05.2019
Final revision: 20.10.2019
Accepted: 08.11.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, ул. Советская, д. 4, Тверь, 170100, Россия

Сергей Григорьевич Торопыгин, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии

Станислава Вячеславна Назарова, аспирант кафедры офтальмологии

Александр Николаевич Маслов, ассистент кафедры физики, математики и медицинской информатики

Для контактов: Сергей Григорьевич Торопыгин, doctorop@mail.ru;

Станислава Вячеславна Назарова, stanislava.n@list.ru

Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Sergei G. Toropygin, Dr. of Med. Sci., assistant professor, head of chair of ophthalmology

Stanislava V. Nazarova, postgraduate student, chair of ophthalmology

Alexander N. Maslov, assistant professor, chair of physics, mathematics and medical informatics

Contact information: Sergei G. Toropygin, doctorop@mail.ru;

Stanislava V. Nazarova, stanislava.n@list.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-71-76>

Наш опыт использования современных дренажей в хирургии глаукомы

Т.В. Гаврилова^{1, 2}, К.С. Любимов^{1, 2}, С.Н. Мухамадеева², М.В. Черешнева³

¹ ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, кафедра офтальмологии, ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614990, Россия

² ГБУЗ Пермского края ордена «Знак Почета» «Пермская краевая клиническая больница», ул. Пушкина, д. 85, 614045, Пермь, Россия

³ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, ул. Первомайская, д. 91, Екатеринбург, 620041, Россия

Цель работы — оценка безопасности и гипотензивной эффективности дренажей Ксенопласт, Глаутекс, шунта Ex-PRESS при антиглаукомных операциях. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 249 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (253 глаза), прооперированных с использованием дренажей Ксенопласт (I группа, 121 пациент в возрасте $68,6 \pm 7,7$ года), Глаутекс (II группа, 49 пациентов в возрасте $66,8 \pm 7,7$ года) и шунта Ex-PRESS (III группа, 79 пациентов в возрасте $67,9 \pm 8,3$ года). В I и II группах дренажи имплантировались в ходе двух видов гипотензивных вмешательств: проникающих (синустрабекулэктомия, СТЭ) и непроникающих (непроникающая глубокая склерэктомия, НГСЭ). Отдаленные результаты прослежены в сроки до 24 мес. **Результаты.** В раннем послеоперационном периоде осложнения, характерные для антиглаукомных операций без дренажей, были во всех группах (I — 14,8 %, II — 16,8 %, III — 16,8 %). Абсолютный успех операции (нормализация ВГД без гипотензивных капель) при выписке в I группе при НГСЭ был в 98,4 %, через 18 мес снижался до 15,4 %, при СТЭ — в 96,7 %, через 18 мес — 6,7 %; во II группе при НГСЭ — в 96,3 %, в дальнейшем снижался до полного отсутствия через 12 мес, при СТЭ — в 95,7 %, через 24 мес — до 16,7 %; в III группе при выписке из стационара составил 96,3 % и снижался до 16,7 % через 24 мес. При отсутствии достижения «давления цели» проводилось повторное хирургическое вмешательство. **Заключение.** Абсолютный успех после операций во всех группах (96,3–98,4 %) был нестойким и при наблюдении в течение 24 мес имел тенденцию не только к снижению, но и к исчезновению. Более длительно он держался при использовании дренажа Глаутекс при СТЭ и шунта Ex-PRESS. Гипотензивный эффект был выше при операциях проникающего типа.

Ключевые слова: глаукома; синустрабекулэктомия; непроникающая глубокая склерэктомия; ксенопласт; глаутекс; шунт Ex-PRESS

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Гаврилова Т.В., Любимов К.С., Мухамадеева С.Н., Черешнева М.В. Наш опыт использования современных дренажей в хирургии глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 71-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-71-76>

Using of modern types of drainage in glaucoma surgery: our experience

Tatiana V. Gavrilova^{1, 2}, Kirill S. Lyubimov^{1, 2}, Svetlana N. Mukhamadeeva², Margarita V. Cheresheva³

¹ E.A. Wagner Perm State Medical University, 26, Petropavlovskaja St., Perm, 614990, Russia

² Perm Regional Clinical Hospital, 85, Pushkin St., Perm, 614045, Russia

³ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, 91 Pervomajskaja St., Ekaterinburg, 620041, Russia
gavrilova.tv@mail.ru

Purpose. To evaluate antihypertensive efficiency and safeness of Xenoplast, Glautex, and Ex-PRESS drainage during glaucoma surgery. **Material and methods.** 249 patients with primary open angle glaucoma (253 eyes) underwent antihypertensive operations with Xenoplast (group I, 121 patients aged 68.6 ± 7.7 yrs), Glautex (group II, 49 patients aged 66.8 ± 7.7 yrs) and Ex-PRESS (group III, 79 patients aged 67.9 ± 8.3 yrs). In groups I and II, drainages were implanted during penetrating and non-penetrating surgery. Long-term results were traced for 2 years. **Results.** In the early postoperative period, all groups had complications typical for antiglaucoma surgery without drainage: I — 14.8 %, II — 16.8 %, III — 16.8 %. An absolute success of the operation (normalization of IOP without additional antihypertensive therapy) was achieved as follows. In group I for patients with non-penetrating deep sclerectomy it was achieved in 98.4 % of cases at the moment of discharge from hospital, whereupon the figure fell to 15.4 % in 18 months. In group I patients, with trabeculectomy the success was achieved in 96.7 %, dropping to 6.7 %. In group II for patients with non-penetrating deep sclerectomy the success claimed 96.3 %, but after 12 months it vanished completely. In group II with trabeculectomy the success reached 95.7 %, but dropped to 16.7 % after 24 months. In group III the success rate at the moment of discharge was 96.3 % but it dropped to 16.7 % after 24 months. In cases if target pressure could not be achieved the surgery was repeated. **Conclusion.** The absolute success originally achieved in all groups (96.3–98.4 %) was not persistent and after a 2-year observation, tended to disappear. The effect lasted longer in eyes after trabeculectomy with Glautex and Ex-PRESS. The hypotensive effect of primary antiglaucoma surgery was higher in penetrating operations.

Keywords: glaucoma, trabeculectomy; non-penetrating deep sclerectomy; Xenoplast; Glautex; Ex-PRESS

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.

For citation: Gavrilova T.V., Lyubimov K.S., Mukhamadeeva S.N., Cheresheva M.V. Using of modern types of drainage in glaucoma surgery: our experience. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 71-6 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-71-76>

Глаукома является одной из ведущих причин необратимой потери зрения в мире. На сегодняшний день единственный доказанный метод лечения этого заболевания — нормализация внутриглазного давления (ВГД). В настоящее время наиболее действенным способом лечения глаукомы считается хирургическое вмешательство, которое позволяет в большинстве случаев добиться стойкой нормализации ВГД и стабилизации зрительных функций [1]. В клинической практике широко используются два вида хирургических вмешательств: проникающего и непроникающего типа. По рекомендации Европейского глаукомного сообщества выбор метода оперативного вмешательства определяется уровнем ВГД; состоянием зрительных функций, режимом инстилляций капель; наличием факторов риска; предпочтением и опытом хирурга; мнением пациента, его ожиданиями [2]. Однако дальнейший поиск более эффективных методов лечения диктуется недостаточной удовлетворенностью результатами традиционных

оперативных вмешательств.

Одним из наиболее актуальных направлений в последние годы является использование дренажей. Антиглаукомный коллагеновый дренаж Ксенопласт (ООО «Транс-контакт», Москва) является биологическим имплантом на основе костного коллагена животного происхождения, насыщенного костными сульфатированными гликозаминогликанами. Его важнейшим свойством является проницаемость, которая позволяет дренажу функционировать в качестве объекта, понижающего ВГД. Ксенопласт, находясь в интрасклеральном пространстве несколько лет, осуществляет его протезирование и пластику, обладая устойчивостью к действию протеолитических ферментов и иммунологической толерантностью к тканям, в которые он имплантирован [3].

Антиглаукомный дренаж Глаутекс (ООО «ХайБиТек», Россия) представляет собой муфту размером $5,2 \times 2,0$ мм, изготовленную на основе полилактида [4].

Его преимуществами являются биосовместимость с окружающими тканями и полная реактивность. Расположение дренажа вокруг сформированного во время операции склерального лоскута позволяет предотвратить формирование склеро-склеральных и склеро-конъюнктивных сращений, т. е. возникновение быстрого рубцевания в послеоперационном периоде, часто наблюдаемого при традиционной антиглаукомной хирургии. Биорезорбируемые свойства дренажа позволяют ему полностью рассасываться в течение 4–8 мес, создавая при этом стабильно функционирующую зону для оттока внутриглазной жидкости и обеспечивая тем самым стойкий и длительный гипотензивный эффект [5, 6].

Шунт Ex-PRESS (Alcon Laboratories Inc., США) представляет собой биосовместимую трубку из нержавеющей стали длиной 3 мм, на проксимальном конце которой имеется шпора для лучшей фиксации и предотвращения дислокации имплантата [7]. Мини-шунт Ex-PRESS показал высокую эффективность и безопасность как операция выбора при первичных и особенно при повторных хирургических вмешательствах на развитой и далеко зашедшей стадии глаукомы при неэффективности медикаментозной терапии [8–10].

Согласно данным литературы, эффективность хирургических вмешательств с применением дренажей значительно варьирует: от 20 до 94 %, но чаще от 65 до 85 % [6–10].

ЦЕЛЬ работы — оценка безопасности и гипотензивной эффективности использования дренажей Ксенопласт, Глаутекс, шунта Ex-PRESS при антиглаукомных операциях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе глаукомного отделения Пермской краевой клинической больницы (ПККБ) проанализированы истории болезни и амбулаторные карты 249 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (253 глаза), которым были проведены гипотензивные операции с использованием дренажей Ксенопласт, Глаутекс и шунта Ex-PRESS в период с 2013 по 2016 г. Выбор вида оперативного вмешательства носил индивидуальный характер и зависел от ряда причин, в том числе от стадии глаукомного процесса, состояния глаз, сопутствующей глазной патологии. В зависимости от вида использованного дренажа пациенты были разделены на три группы.

В I группу вошел 121 пациент (122 глаза), которым имплантировали дренаж Ксенопласт, в том числе 75 (62 %) мужчин и 46 (38 %) женщин, в возрасте $68,6 \pm 7,7$ года. Развитая стадия глаукомы была на 33 (27 %) глазах, далеко зашедшая — на 89 (73 %). Уровень ВГД колебался от 20 до 51 мм рт. ст., в среднем составлял $27,8 \pm 4,1$ мм рт. ст. На всех глазах имелись сопутствующие изменения: катаракта — на 113 (92,6 %), артефакция — на 9 (14,8 %), миопия различной степени — на 8 (13,1 %), сухая форма возрастной макулярной дегенерации — на одном (1,6 %) глазу. В зависимости от стадии глаукомы и состояния зрительных функций имплантацию дренажа Ксенопласт использовали при двух видах оперативных вмешательств: непроникающего (непроникающая глубокая склерэктомия, НГСЭ) и проникающего (синустрабекулэктомия, СТЭ) типа. НГСЭ проведена на 61 глазу, СТЭ также на 61 глазу. Все пациенты ранее применяли гипотензивную терапию в виде инстилляций глазных капель, у части больных были проведены лазерные опера-

ции: лазерная трабекулопластика (ЛТП) в подгруппе НГСЭ проводилась на 28 (45,9 %) глазах; в подгруппе СТЭ — на 23 (37,7 %). На остальных глазах вмешательство проводилось впервые.

Во II группу вошли 49 пациентов (50 глаз), в том числе 25 (51 %) мужчин и 24 (49 %) женщины, в возрасте $66,8 \pm 7,7$ года, которым имплантировали дренаж Глаутекс. Развитая стадия глаукомы была на 8 (16 %) глазах, далеко зашедшая — на 42 (84 %). Уровень ВГД колебался от 20 до 43 мм рт. ст., в среднем составлял $28,4 \pm 3,7$ мм рт. ст. На всех глазах имелись сопутствующие изменения: катаракта — на 46 (92 %), артефакция — на 4 (8 %), миопия различной степени — на 6 (12 %), сухая форма возрастной макулярной дегенерации — на одном (2 %) глазу. Имплантация дренажа Глаутекс, как и в I группе, проводилась в ходе двух видов гипотензивных вмешательств: НГСЭ — на 27 (54 %) глазах, СТЭ — на 23 (46 %). Ранее пациенты применяли гипотензивную терапию в виде инстилляций глазных капель, у части больных были проведены лазерные операции: ЛТП в подгруппе с НГСЭ на 12 (44,4 %) глазах, в подгруппе с СТЭ — на 10 (43,5 %). На остальных глазах вмешательство проводилось впервые.

В III группу вошли 79 пациентов (81 глаз), в том числе 42 (53,2 %) мужчины и 37 (46,8 %) женщин, в возрасте $67,96 \pm 8,30$ года, которым имплантировали шунт Ex-PRESS. Развитая стадия глаукомы была на 18 (22,2 %) глазах, далеко зашедшая — на 63 (77,8 %). Преобладали пациенты с некомпенсированным уровнем ВГД, который колебался от 19 до 37 мм рт. ст., в среднем составлял $26,9 \pm 3,4$ мм рт. ст. На всех глазах имелись сопутствующие изменения: катаракта — на 33 (40,7 %), артефакция — на 47 (58 %), миопия — на 4 (4,9 %), сухая форма возрастной макулярной дегенерации — на одном (1,2 %) глазу. В отличие от пациентов I и II групп, где антиглаукомные хирургические вмешательства ранее не проводились, III группу в основном (81,5 %) составили больные с глаукомой, которые ранее неоднократно безуспешно подвергались гипотензивным не только лазерным, но и хирургическим вмешательствам: НГСЭ была проведена на 46 (69,7 %) глазах, СТЭ — на 29 (43,9 %), ЛТП — на 51 (63 %) глазах; диодлазерная циклокоагуляция — на 2 (3,9 %) глазах; сочетанное лазерное и хирургическое лечение было проведено на 53 (65,4 %) глазах. Показанием к имплантации шунта Ex-PRESS являлась рефрактерность глаукомного процесса.

Важно отметить, что у пациентов всех трех групп ни на одном глазу «давление цели» на момент операции при максимальном медикаментозном лечении не было достигнуто.

Больные обследовались традиционными офтальмологическими методами: визометрия, тонометрия по Маклакову, биомикроскопия, офтальмоскопия, гониоскопия, периметрия (компьютерная, оценивалась в градусах по сумме 8 меридианов), электрофизиологическое исследование — определение показателя порога электрической чувствительности сетчатки и зрительного нерва, тонография. Данные остроты зрения, компьютерной периметрии и электрофизиологической чувствительности зрительного нерва соответствовали тяжести глаукомного процесса.

Хирургические вмешательства: НГСЭ и СТЭ — в I и II группах проводились по традиционной методике. На заключительном этапе в I группе в зону операции перпенди-

кулярно лимбу укладывался дренаж Ксенопласт и подшивался к склере одним узловым швом, после чего поверхностный склеральный лоскут фиксировался на свое место [3]. Во II группе перед наложением швов на склеральный лоскут «надевался» дренаж Глаутекс, имеющий форму муфты [4, 5]. В дальнейшем пациентам обеих групп, у которых было выполнено непроникающее вмешательство, вторым этапом проводилась лазерная десцеметогониопунктура. При имплантации шунта Ex-PRESS пациентам III группы разрез конъюнктивы и формирование лоскута проводили основанием к лимбу. Затем из поверхностных слоев склеры на 1/2 ее толщины образовывали склеральный лоскут размером 4 × 4 мм, также основанием к лимбу. С помощью иглы формировали канал, через который мини-шунт вводили в переднюю камеру с помощью инжектора, над ним ушивали склеральный лоскут [7]. Все пациенты находились на стационарном лечении от 5 до 12 дней в зависимости от течения послеоперационного периода. В дальнейшем мониторинг осуществляли на протяжении двух лет: через 3, 6, 12, 18 и 24 мес в консультативном глаукомном кабинете поликлиники ПККБ.

Для статистической обработки и визуализации данных использовалось программное обеспечение: MS Excel, Word 2016 (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Осложнений во время хирургического вмешательства не было ни в одном случае.

В раннем послеоперационном периоде (2–5-й день) во всех группах отмечены осложнения, характерные для антиглаукомных операций (таблица). Так, в I группе (дренаж Ксенопласт) осложнения возникли на 18 (14,8 %) глазах, причем при сочетании дренажа с

НГСЭ их было в 5 раз меньше, чем при сочетании с СТЭ. Из них цилиохориоидальная отслойка (ЦХО) имела место на 7, гифема на 11, гипертензия на одном глазу. Все осложнения были купированы: на 9 глазах с помощью консервативной терапии, на других 9 глазах — с применением дополнительного хирургического вмешательства (задняя трепанация склеры, вымывание гифемы из передней камеры глаза). Во II группе (дренаж Глаутекс) осложнения отмечены на 8 (16 %) глазах, причем при сочетании с НГСЭ в 14,8 % случаев, а в сочетании с СТЭ — в 17,4 %. Из них ЦХО была в 5 случаях, гифема — в 4, гипертензия — в одном. Осложнения также были купированы: в 2 случаях с помощью консервативной терапии, в 6 — потребовалась задняя трепанация склеры или вымывание гифемы из передней камеры.

В III группе (шунт Ex-PRESS) осложнения отмечены на 11 (13,6 %) глазах. Из них ЦХО была в 9 случаях, гифема — в 6, гипертензия — в одном. Осложнения также были купированы: в 5 случаях консервативной терапией, в 6 — использовалась задняя трепанация склеры или вымывание гифемы из передней камеры.

Реакций на вводимые материалы со стороны увеального тракта и эндотелия роговицы не было ни в одном случае, как и не было показаний к удалению дренажей.

Полученный гипотензивный эффект оценивался по двум показателям: абсолютный успех операции — достижение «давления цели» без дополнительной инстиляции гипотензивных капель и относительный успех — достижение «давления цели» на фоне применения гипотензивных капель. Динамика абсолютного успеха проведенных операций с применением дренажей представлена на рисунке.

Так, в I группе пациентов при выписке из ста-

Таблица. Осложнения раннего послеоперационного периода
Table. Complications of the early postoperative period

Группа Group	Подгруппы Subgroup	Число глаз с осложнениями Number of eyes with complications		Вид осложнений, число глаз Type of complications, number of eyes		
		абсолютное absolute	%	цилиохориоидальная отслойка ciliochoroidal detachment	гифема hyphema	гипертензия hypertension
I — дренаж Ксенопласт Drainage Xenoplast n = 122	Непроникающая глубокая склерэктомия Non-penetrating deep sclerectomy n = 61	3	4,9		3	
	Синустрабекулэктомия Trabeculectomy n = 61	15	24,6	7	8	1
II — дренаж Глаутекс Drainage Glautex n = 50	Непроникающая глубокая склерэктомия Non-penetrating deep sclerectomy n = 27	4	14,8	4	2	
	Синустрабекулэктомия Trabeculectomy n = 23	4	17,4	1	2	1
III — шунт Ex-PRESS Shunt Ex-PRESS n = 81		11	13,6	9	6	1

Примечание. n — количество глаз.

Note. n — number of eyes.

ционара среди 122 оперированных глаз с применением дренажа Ксенопласт при НГСЭ абсолютный успех достигнут в 98,4 % случаев, относительный — в 1,6 %; с применением дренажа при СТЭ — в 96,7 и в 3,3 % случаев соответственно. Отдаленные результаты в подгруппе с НГСЭ были прослежены на 42 (68,8 %) глазах. Абсолютный успех операции через 3 мес сохранялся в 55 % случаев, а затем постепенно снижался в сроки 6, 12 и 18 мес до 10 % и полностью отсутствовал к 24-му месяцу наблюдений. Относительный успех в указанные сроки нарастал и составлял соответственно 40, 79,4, 76,9 %, к 18 мес достиг 85 %, а к 24 мес — 100 %. Пациентам, у которых при повторном обследовании даже на фоне применения гипотензивных капель не наблюдалось «давления цели», понадобилось дополнительное хирургическое вмешательство: через 3 мес — в 5 % случаев, через 6 мес — в 2,9 %, через 12 мес — в 7,7 %, через 18 мес — в 5 %.

В подгруппе с СТЭ результаты прослежены на 33 (54 %) глазах. Абсолютный успех операции через 3 мес имел место в 61,3 % случаев с последующим постепенным снижением в вышеуказанные сроки и полным отсутствием к 24-му месяцу; относительный успех нарастал: через 3 мес имел место в 29 % случаев, через 6 мес — в 60 %, через 12 мес — в 62,5 %, через 18 мес — в 73,3 %, через 24 мес — в 100 % случаев. Дополнительное хирургическое вмешательство при отсутствии «давления цели» понадобилось через 3 мес — в 9,7 % случаев, через 6 мес — в 3,3 %, через 12 мес — в 12,5 %, через 18 мес — в 20 %.

Во II группе пациентов с имплантацией дренажа Глаутекс при выписке из стационара среди 50 оперированных глаз абсолютный успех после НГСЭ достигнут в 96,3 % случаев, относительный — в 3,7 %; при применении дренажа с СТЭ — в 95,5 и 4,5 % случаев соответственно. Отдаленные результаты в подгруппе с НГСЭ прослежены на 16 (59,3 %) глазах. Абсолютный успех операции через 3 мес отмечен в 50 %, через 6 мес — в 33,3 %, к 12 мес — полностью отсутствовал. Соответственно, относительный успех операции в этой подгруппе нарастал с 50 до 66,7 %, а через 12 мес был равен 100 %. В подгруппе с СТЭ результаты прослежены также на 16 (69,6 %) глазах. Абсолютный успех операции через 3 мес сохранялся в 60 % случаев, при дальнейших наблюдениях постепенно снижался и к концу 24-го месяца составлял 16,7 %. Относительный успех операции в этой группе пациентов через 3 мес отмечен в 40 % с последующим ростом (60, 64,3, 75 %) к 24-му месяцу наблюдения до 83,3 %. Следует отметить, что дополнительных хирургических вмешательств как в

подгруппе с НГСЭ, так и в подгруппе с СТЭ проводить не было необходимости.

В III группе пациентов при выписке из стационара среди 81 прооперированного глаза с применением шунта Ex-PRESS абсолютный успех выявлен в 96,3 % случаев, относительный — в 3,7 % случаев. Отдаленные результаты прослежены на 36 (44,4 %) глазах. Абсолютный успех операции через 3 мес отмечен уже в 63 % случаев, а затем он снижался в сроки 6, 12 и 18 мес и к 24-му месяцу составлял 16,7 %; относительный успех нарастал и составлял соответственно 37, 52,4, 57,1, 66,7 % и к 24 мес достиг 77,7 %. Дополнительное хирургическое вмешательство при отсутствии «давления цели» понадобилось через 18 мес в 3,7 % случаев, к концу срока наблюдений — в 5,6 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт использования дренажей Ксенопласт, Глаутекс и шунта Ex-PRESS выявил следующее. В раннем послеоперационном периоде осложнения со стороны глаз, характерные для антиглаукомных операций без применения дренажей, наблюдались во всех группах (14,8, 16, 13,6 %, различие статистически недостоверно) [1]. Реакций на вводимые материалы со стороны тканей глаза не выявлено ни в одном случае.

Отмечен положительный гипотензивный эффект операций. Однако достаточно высокий абсолютный успех (96,3–98 %), который выявлен при выписке пациентов из стационара при всех видах оперативного вмешательства, был нестойким и при наблюдении этих пациентов в течение 2 лет имел тенденцию не только к снижению, но и к исчезновению. Более длительно абсолютный успех держался на глазах, где использовались дренаж Глаутекс при СТЭ и шунт Ex-PRESS. Гипотензивный эффект операции при применении капель (относительный успех) был наиболее выражен при имплантации дренажа Ксенопласт. Гипотензивный эффект при первичном хирургическом антиглаукомном вмешательстве с использованием дренажей Ксенопласт и Глаутекс был выше при операциях проникающего типа. Относительный успех во всех группах был достаточно высок: 77,7–100 %.

Дополнительных хирургических вмешательств после операций в сочетании с дренажом Глаутекс за исследуемый период не требовалось, тогда как при использовании дренажа Ксенопласт и шунта Ex-PRESS они были в части случаев необходимы.

Относительно невысокий процент повторно обследуемых в ПМКБ пациентов, чаще с ухудшением со стороны глаз, позволяет думать о хорошем эффекте у оставшейся части больных и об отсутствии необходимости приезжать в консультативную поликлинику. Это возлагает ответственность на врачей по месту жительства, осуществляющих динамический контроль. Все вышеизложенное диктует необходимость постоянного диспансерного наблюдения оперированных больных для своевременной коррекции ВГД и принятия мер для сохранения зрительных функций у пациентов с глаукомой.

Литература/References

1. Егоров Е.А., ред. Глаукома. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 684–5. [Egorov E.A., ed. Glaucoma. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media. 2013: 684–5 (in Russian)].
2. EGS-European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma (4th edition). Publicomm srl; 2014: 170–2.

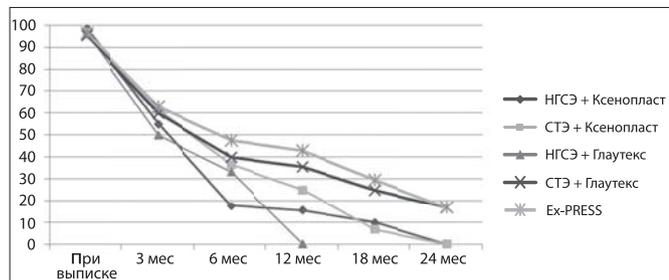


Рисунок. Динамика абсолютного успеха операций с применением дренажей (%)

Figure. Dynamics of the absolute success of the surgery using various drains (%)

3. *Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Рогачева И.В.* Отдаленные результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с использованием стойкого к биодеструкции коллагенового дренажа. *Глаукома*. 2011; 2: 28–33. [*Anisimova S. Yu., Anisimov S. I., Rogacheva I. V.* Long-term results of surgical treatment of refractory glaucoma using collagen drainage resistant to biodegradation. *Glaucoma*. 2011; 2: 28–33 (in Russian)].
4. *Слонимский А.Ю., Алексеев И.Б., Долгий С.С., Коригодский А.Р.* Новый биодegradуемый дренаж Глаутекс в хирургическом лечении глаукомы. *Глаукома*. 2012; 12 (4): 55–9. [*Slonimskij A., Alekseev I., Dolgij S., Korigodskij A.* New biodegraded drainage Glautex in the surgical treatment of glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2012; 12 (4): 55–9 (in Russian)].
5. *Слонимский А.Ю., Алексеев И.Б., Долгий С.С.* Новые возможности профилактики избыточного рубцевания в хирургии глауком. *Офтальмология*. 2012; 9 (3): 36–40. [*Slonimskij A. Y., Alekseev I. B., Dolgij S. S.* New possibilities of excessive postoperative scarring prophylaxis by glaucoma surgery. *Oftal'mologiya*. 2012; 9 (3): 36–40 (in Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-3-36-40>].
6. *Алексеев И.Б., Абросимова Е.В., Адлейба О.А. и др.* Российский опыт антиглаукоматозной хирургии с применением имплантата Глаутекс. *Клиническая офтальмология*. 2014; 4: 193–7. [*Alekseev I. B., Abrosimova E. V., Adleiba O., et al.* The Russian experience of glaucoma surgery using Glautex implant. *Klinicheskaya oftal'mologija*. 2014; 4: 193–7 (in Russian)].
7. *Salim S.* The role of the Ex-PRESS glaucoma filtration device in glaucoma surgery. *Semin. Ophthalmol*. 2013; 28 (3 May): 180–4. doi: 10.3109/08820538.2013.771197
8. *Еричев В.П., Асратян Г.К.* Эффективность и безопасность микрошунтирования в хирургии первичной глаукомы. *Глаукома*. 2012; 11 (2): 66–9. [*Erichev V. P., Asratyan G. K.* Mini-shunt glaucoma surgery. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2012; 11 (2): 66–9 (in Russian)].
9. *Аветисов С.Э., Еричев В.П., Асратян Г.К., Аветисов К.С., Кобзова М.А.* Микрошунтирование в хирургии глаукомы в артифактных глазах. *Глаукома*. 2013; 12 (3): 44–7. [*Avetisov S. E., Erichev V. P., Asratyan G. K., Avetisov K, Kobzova M.* Microshunt procedures in glaucoma surgery in arthiphakic eyes. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2013; 12 (3): 44–7 (in Russian)].
10. *Куроедов А.В., Огородникова В.Ю.* Микродренирование с помощью Ex-PRESS мини-шунта как вариант выбора оперативного лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой продвинутой стадий болезни. *Офтальмология*. 2010; 7 (1): 23–8. [*Kuroedov A. V., Ogorodnikova V. Yu.* Micro drainage using of Ex-PRESS mini-shunt as an option of surgical treatment of the patients with primary open angle glaucoma in advanced stages of the disease. *Oftal'mologiya*. 2010; 7 (1): 23–8 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: Т.В. Гаврилова — разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи; К.С. Любимов, С.Н. Мухамадеева — сбор и статистическая обработка полученных данных; М.В. Черешнева — анализ и интерпретация полученных результатов

Поступила: 13.03.2019

Переработана: 15.04.2019

Принята к печати: 24.09.2019

Originally received: 13.03.2019

Final revision: 15.04.2019

Accepted: 24.09.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, кафедра офтальмологии, ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614990, Россия

Татьяна Валерьевна Гаврилова, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой

Кирилл Сергеевич Любимов, аспирант кафедры офтальмологии

ГБУЗ Пермского края ордена «Знак Почета» «Пермская краевая клиническая больница», ул. Пушкина, д. 85, 614045, Пермь, Россия

Татьяна Валерьевна Гаврилова, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой

Кирилл Сергеевич Любимов, аспирант кафедры офтальмологии

Светлана Николаевна Мухамадеева, заведующая вторым офтальмологическим отделением *ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, ул. Первомайская, д. 91, Екатеринбург, 620041, Россия*

Мargarita Владимировна Черешнева, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник

Для контактов: Татьяна Валерьевна Гаврилова, gavrilova.tv@mail.ru

E.A. Wagner Perm State Medical University, 26, Petropavlovskaja St., Perm, 614990, Russia

Tatiana V. Gavrilova, Dr. of Med. Sci., Professor, head of chair

Kirill S. Lyubimov, postgraduate *Perm Regional Clinical Hospital, 85, Pushkin St., Perm, 614045, Russia*

Tatiana V. Gavrilova, Dr. of Med. Sci., Professor, head of chair

Kirill S. Lyubimov, postgraduate **Svetlana N. Mukhamadeeva**, Head, 2nd Surgical Department

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, 91 Pervomajskaja St., Ekaterinburg, 620041, Russia

Margarita V. Cheresheva, Dr. of Med. Sci., Professor, principal researcher

Contact information: Tatiana V. Gavrilova, gavrilova.tv@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-77-84>

Пластичность сетчатки при ретинопатии недоношенных и перспективы фототерапии

М.В. Зуева, Л.В. Коголева, Л.А. Катаргина

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

У недоношенных младенцев в нейральной сетчатке развиваются пластические изменения, которые в зависимости от тяжести ретинопатии недоношенных (РН) являются проявлением адаптивной или неадаптивной пластичности. В экспериментальных исследованиях на моделях РН у животных продемонстрированы кондиционирующие эффекты стимуляции прерывистым белым светом и различные механизмы положительного влияния красного и ультрафиолетового излучения на пластичность сетчатки, что позволяет рассматривать фототерапию в качестве перспективного метода модифицирующего лечения РН, дополняющего основную терапию. Принимая во внимание, что в патогенез РН вовлечены светозависимые процессы, мы также выдвигаем гипотезу, что в комплексе методов профилактики и лечения РН значительной эффективностью может обладать фрактальная фототерапия сложноструктурированными оптическими стимулами как метод активации адаптивной нейропластичности.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; пластичность сетчатки; кондиционирующая стимуляция; фототерапия; фрактальные оптические сигналы

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Зуева М.В., Коголева Л.В., Катаргина Л.А. Пластичность сетчатки при ретинопатии недоношенных и перспективы фототерапии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 77-84. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-77-84>

Retinal plasticity in retinopathy of prematurity, and phototherapy prospects

Marina V. Zueva, Lyudmila V. Kogoleva, Lyudmila A. Katargina

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
visionlab@yandex.ru

In premature babies, plastic changes develop in the neural retina, which, depending on the severity of retinopathy of prematurity (ROP), are a manifestation of adaptive or non-adaptive plasticity. In various experimental studies on animal ROP models, the conditioning effects of intermittent white light stimulation and various mechanisms of the positive effect of

red and ultraviolet radiation on the plasticity of the retina have been demonstrated, which allows phototherapy to be considered as a promising modifying treatment for ROP supplementing the main therapy. Taking into account that light-dependent processes are involved in the pathogenesis of ROP, we also hypothesize that fractal phototherapy with complex-structured optical stimuli, as a method of activating adaptive neuroplasticity, can be most effective in the complex of methods for preventing and treating ROP.

Keywords: retinopathy of prematurity; retinal plasticity; conditioning stimulation; phototherapy; fractal optical signals

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.

For citation: Zueva M.V., Kogoleva L.V., Katargina L.A. Retinal plasticity in retinopathy of prematurity, and phototherapy prospects. Russian Ophthalmological Journal. 2020; 13 (1): 77-84 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-77-84>

Ретинопатия недоношенных (РН) является одной из наиболее актуальных проблем современной офтальмологии, что обусловлено ростом числа преждевременных родов, выживанием все большего количества недоношенных младенцев, в том числе с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и ранним гестационным возрастом на момент рождения. Возрастание числа выживших глубоко недоношенных, соматически отягощенных младенцев ведет к росту частоты РН и ее тяжелых, атипичных форм. Несмотря на значительные достижения в выявлении и лечении РН, в настоящее время она остается одной из основных причин слепоты и слабовидения с раннего детства в развитых странах [1–3].

РН — вазопротрофиеративное заболевание глаз недоношенных детей. Патологический процесс, запускающий механизм возникновения и прогрессирования РН, носит многофакторный характер. К патогенетическим факторам относят незавершенное развитие ретинальных сосудов, недостаточную степень зрелости клеток нейроэпителия сетчатки с последующим ростом метаболических запросов, активацию различных факторов роста сосудов, влияние вазоактивных веществ, состояние антиоксидантной системы и некоторые генетические факторы. Среди факторов риска развития и прогрессирования РН особо выделяют гестационный возраст, низкую массу тела при рождении и дополнительную кислородотерапию. Роль каждого фактора в развитии и прогрессировании РН, а также поиск новых механизмов патогенеза заболевания широко обсуждаются в литературе.

РН описывается как двухфазное заболевание, начинающееся с замедленного роста сосудов после преждевременных родов (фаза I — гипероксическая фаза), за которым следует выделение факторов, стимулирующих гипоксию, для стимуляции роста новых кровеносных сосудов (фаза II — гипоксическая фаза) [4–6]. Именно данный аспект патогенеза обуславливает клинические проявления РН, в основе которых лежит нарушение нормального васкулогенеза сетчатки. Частота развития РН у детей группы

риска варьирует от 16 до 38 %, достигая 90 % у детей с ЭНМТ и ранним гестационным возрастом при рождении. Активная фаза РН характеризуется сосудистой активностью и стадийностью заболевания. Различают два типа активной РН: тип I — неблагоприятный, при котором имеются все признаки прогрессирования заболевания («плюс»-болезнь) и задняя агрессивная РН, развитие ретинальной неоваскуляризации и экстраретинальной пролиферации при локализации процесса в центральной зоне глазного дна; тип II — благоприятный, при котором сосудистая активность минимальна и заболевание не прогрессирует. Течение РН по типу I требует более частых осмотров офтальмолога и определения показаний к лечению [7, 8].

Единственно признанным на сегодняшний день методом лечения активной, прогрессирующей РН и предотвращения необратимой потери зрения является коагуляция аваскулярных зон сетчатки, эффективность которой зависит от формы течения РН, локализации и стадии процесса, варьируя от 60 до 98 %. Учитывая важную роль фактора роста эндотелия сосудов и других индуцируемых гипоксией факторов в патогенезе РН, в настоящее время для лечения тяжелых форм активной РН используют ингибиторы ангиогенеза [2, 3, 9–11]. Все современные способы лечения РН являются инвазивными, дорогостоящими и нацелены только на ангиогенный аспект заболевания, поэтому не учитывают возможность воздействия на нейрональную сетчатку или другие долгосрочные эффекты. Даже после успешно проведенной и эффективной коагуляции сетчатки в отдаленном периоде в целом ряде случаев отмечаются различные зрительные нарушения, что существенно влияет на качество жизни пациентов [12–22]. Таким образом, поиск недорогих, безопасных, легко применимых и эффективных методов лечения РН остается актуальным.

Необходимым условием нормального двигательного, умственного и эмоционального развития детей грудного возраста является надлежащая последовательность воздействия зрительных и других

сенсорных сигналов в процессе созревания мозга [23–27]. Преждевременные роды связаны с высокой частотой нарушений развития центральной нервной системы (ЦНС), в первую очередь из-за гипоксически-ишемического поражения мозга новорожденных [28, 29]. Попадая из внутриутробной среды в окружающий нас мир, недоношенный ребенок подвергается воздействию естественного освещения, а также света от осветительных приборов, медицинской аппаратуры. Более глубокое понимание влияния световых стимулов окружающей ребенка среды (природных и искусственных) на развитие зрения может помочь в профилактике, ранней диагностике и реабилитации нарушений зрения у младенцев. В течение последних 20 лет ведутся исследования влияния различных уровней освещенности на частоту возникновения и тяжесть РН [30]. Поводом к проведению этих исследований послужили доказательства роли света в продукции разрушительных свободных радикалов в сетчатке. Дополнительный кислород также способствует производству свободных радикалов, подтверждая, что эти два механизма могут быть аддитивными. Однако большинство исследований показали, что яркий свет не является причиной РН и что уменьшение количества света, достигающего сетчатки новорожденных, не влияет на частоту развития или прогрессирование РН [31, 32]. Этот вывод особенно важен, учитывая, что фототерапия, применяемая для снижения риска конъюгационной желтухи у недоношенных или детей с ЭНМТ при рождении, может препятствовать возрастанию сывороточного билирубина до уровня, требующего обменного переливания крови, и снижает риск нарушения развития мозга и ЦНС [33]. С другой стороны, в настоящее время развивается новый подход, основанный, в противовес предложениям ослаблять уровень освещенности сетчатки недоношенных новорожденных, на применении светотерапии в профилактике развития и прогрессирования РН. Два широко изучаемых сегодня метода, апробированных в экспериментах на животных с моделями РН, включают:

1) использование фотобиомодуляции красным светом с длиной волны 670 нм [6], который, как показано на крысах с моделью РН, обладает прекодиционирующим эффектом, защищая сетчатку от последующего повреждения, индуцированного кислородом;

2) фототерапию ультрафиолетовым (УФ) светом 380 нм для активации передачи сигналов через открытый недавно новый светозависимый опсин-5-допаминовый путь, регулирующий развитие кровеносных сосудов в глазу [34].

В моделях РН у некоторых грызунов используется тот факт, что нормальная васкуляризация сетчатки у них происходит *ex utero* и, таким образом, при рождении картина напоминает неполное развитие сосудистой сети сетчатки у недоношенных детей. Поэтому модели кислород-индуцированной ретинопатии у

этих животных предоставили важную информацию о патогенезе и механизмах возникновения РН [35]. С помощью двух животных моделей индуцированной кислородом ретинопатии у мышей и крыс изучалась обоснованность использования красного света 670 нм для профилактики РН у человека [6]. Во время и после воздействия гипероксии мыши и крысы подвергались экспозиции светом 670 нм низкой интенсивности (9 Дж/см²) в течение 3 мин в день. Излучение 670 нм уменьшало неоваскуляризацию, вазооблитерацию и патологические паттерны ветвления сосудов в периферических областях сетчатки в моделях индуцированной кислородом ретинопатии, отмечена также лучшая сохранность нейральной сетчатки и легких [6]. Тот факт, что низкий уровень излучения света 670 нм защищает сетчатку и легкие от воздействия высоких уровней кислорода, говорит о том, что фотобиомодуляция может стать неинвазивным и недорогим профилактическим средством для лечения РН и хронических заболеваний легких, связанных с недоношенностью [6].

Это предположение поддерживают также ранее полученные факты, что терапия низкоинтенсивным лазерным светом в длинноволновом диапазоне электромагнитного спектра (600–1000 нм) защищает от повреждения нейроны и другие клетки сетчатки [36]. Использование красного света 670 нм в качестве прекодиционирующего стимула может оказывать мощный нейропротекторный эффект против последующего повреждения, вызванного интенсивным светом [37, 38] и токсическими агентами [39]. В фундаментальных исследованиях воздействие красным светом 670 нм улучшало восстановление сетчатки [40] и модулировало экспрессию генов, связанных с воспалением, окислительным метаболизмом и апоптозом [41]. Хотя точный механизм положительного эффекта неизвестен, имеются доказательства того, что цитохром С оксидаза действует как основной хромофор-фотоакцептор [42], стимулируя окислительный метаболизм [43] и выработку аденозинтрифосфата (АТФ) [44] и управляя репаративными и защитными механизмами. Таким образом, фототерапия светом 670 нм может использоваться в профилактике РН как метод, способствующий нормальной васкуляризации сетчатки и снижающий окислительный стресс и нейрональное повреждение.

Другой новый метод светотерапии основан на недавнем открытии, что чувствительный к УФ-излучению опсин-5-допаминовый путь является важной частью светозависимых процессов, который влияет на развитие рефракции и сосудистой сети глаза. Обосновано использование УФ-излучения для лечения и профилактики РН и миопии [34, 45]. Опсин-5-допаминовый путь — молекулярный процесс, участвующий в обеспечении сбалансированного развития кровеносных сосудов в глазу, который может быть разбалансирован у недоношенных детей. Во время постнатального развития глаза у мышей

происходит регрессия эмбриональной сети гиалоидных кровеносных сосудов. На моделях мышей показано, что постнатальное развитие глаза зависит от реакций сетчатки на свет, которые контролируются опсином-5, белком, экспрессируемым в специфическом подтипе светочувствительных ганглиозных клеток сетчатки. Нейротрансмиттер допамин способствует регрессии кровеносных сосудов. Известно, что опсин-5 и допамин работают в тандеме, чтобы регулировать сбалансированное развитие сосудов глаза. В экспериментах на генетически модифицированных мышах, которые не экспрессируют опсин-5 в сетчатке, его потеря повышала уровень допамина в стекловидном теле и вызывала быструю регрессию гиалоидных кровеносных сосудов в развивающихся глазах [46].

В то же время использование излучения 380 нм для активации передачи сигналов через опсин-5 снижало уровень допамина в глазу и вызывало другие молекулярные изменения, которые способствовали восстановлению правильных сигналов, регулирующих сбалансированное развитие сосудов [34]. Опсин-5 — светочувствительный белок семейства нейропсинов, который кодируется геном *Opn5*, обнаружен у некоторых животных, включая геномы мыши, курицы, лучеперых рыб и человека и экспрессируется в глазу, мозге и некоторых других тканях [47–50]. Он чувствителен к УФ-свету 380 нм и при освещении разлагается на (стабильные в темноте) фотопродукты, поглощающие излучение при 470 нм, которые регенерируют при освещении оранжевым светом свыше 520 нм [51].

Новые методы светотерапии и другие разрабатываемые сегодня стратегии лечения и профилактики РН основываются на нейропластичности сетчатки, и их эффективность будет зависеть от понимания процессов ремоделирования, происходящих в ретинальной ткани при этом патологическом состоянии. Отличительной чертой РН является формирование аномальной сосудистой сети сетчатки, изменения которой демонстрируют присущую сетчатке микрососудистую пластичность у недоношенных новорожденных. У большей части детей с РН после клинического разрешения заболевания останется некоторая потеря зрения, связанная с гибелью фоторецепторов и нарушением целостности пигментного эпителия сетчатки в макулярной области. Как показано в недавних исследованиях на моделях РН у животных, потеря целостности и функции наружной сетчатки может быть связана с дегенерацией хориоидеи [52]. С другой стороны, все больше доказательств подтверждает решающую роль нейральной сетчатки в процессе заболевания РН, что продемонстрировано с использованием современных методов электроретинографии [53, 54].

Поскольку начало РН совпадает с растущими метаболическими потребностями быстро развивающихся палочек, в серии исследований была изучена

роль палочек в РН [53–56]. Использовались электроретинографические и психофизические тесты и методы нейровизуализации для изучения функции и структуры нейральной сетчатки у детей с РН и без нее и у крыс с моделью ключевых признаков РН. В этих исследованиях установлено несколько важных закономерностей, обсуждаемых ниже. Растущие метаболические потребности палочек могут являться стимулирующим фактором для РН. В моделях на крысах дисфункция палочковых фоторецепторов обнаруживается еще до того, как проявляются сосудистые аномалии сетчатки. Продольное исследование на крысиных моделях РН показало, что именно ранняя дисфункция палочек прогнозирует сосудистый исход, но не наоборот [56, 57]. РН, даже в стадии мягких изменений, в первую очередь стабильно изменяет структуру и функцию фоторецепторов. Пострецепторные нейроны, тесно связанные с сосудистой сетью сетчатки, также подвержены влиянию РН. Спустя годы после клинического разрешения РН выраженные нейронально-сосудистые аномалии исчезают, но едва заметные структурные и функциональные нарушения могут сохраняться [53]. Чувствительность а-волны электроретинограммы (ЭРГ), имеющей фоторецепторную природу, остается низкой в зрелых глазах детей с РН. Однако чувствительность b-волны ЭРГ, имеющей пострецепторные источники генерации в сетчатке, часто нормализуется с возрастом [55]. В зоне сетчатки около «палочкового кольца» с максимальной плотностью палочковых фоторецепторов подростки с РН в анамнезе имеют практически нормальную чувствительность сетчатки, но нарушенную скотопическую пространственную суммацию по сравнению с недоношенными пациентами без истории РН или детьми, рожденными в срок. Эти факты говорят о реорганизации (ремоделировании) периферических пострецепторных схем, которые «обменивают» пространственное разрешение на повышенную чувствительность, компенсируя тем самым дефицит палочковой функции.

Для оценки скотопической зрительной функции, опосредованной палочками, исследовали пространственную и временную суммацию у детей старшего возраста с историей РН и у контрольных субъектов [58, 59]. Основная концепция *пространственной суммации* заключается в том, что большое количество палочек в стимулируемой области сетчатки соединяется с нейроном второго порядка, т. е. рецептивное поле является ограниченной пострецепторной областью сетчатки, в которую конвергируют входы от этой группы фоторецепторов. Исследования показывают, что критический (пороговый) диаметр тестового пятна больше у субъектов, имевших ранее РН, чем у родившихся недоношенными, но без РН, и у рожденных в срок. Другими словами, зрительные сигналы интегрировались в область гораздо большей площади (большее рецептивное поле). У субъектов с

РН большее рецептивное поле улучшает зрительную чувствительность. И эти факты служат доказательствами внутриламнарной реорганизации пострецепторной сетчатки при РН. *Временная суммация* является показателем кинетики фототрансдукции в фоторецепторах. В тесте с временной суммацией, опосредованной палочками [59], длительность свечения тестового пятна с постоянным диаметром (10°) варьировалась, и темно-адаптированный порог для обнаружения тестового пятна измерялся для восьми различных длительностей стимула (от 10 до 640 мс). Результаты этой работы показали, что критическая (пороговая) длительность больше у субъектов с историей РН, чем у недоношенных без РН в анамнезе и у контрольных особей. Эта особенность является следствием медленной кинетики активации палочковой фототрансдукции при РН, продемонстрированной с помощью а-волны ЭРГ.

С другой стороны, известно, что центральная сетчатка у здоровых детей созревает относительно поздно. Наружные сегменты палочек к центру от кольца с максимальной плотностью палочек подвергаются более позднему удлинению, чем расположенные периферически по отношению к палочковому кольцу. Соответственно, у здоровых детей при темновой адаптации зрительные пороги для центра кольца созревают медленнее, чем для более эксцентричных областей сетчатки [60, 61]. Было сделано предположение, что этот позднее созревающий центральный участок сетчатки должен быть особенно уязвимым для РН. В серии неинвазивных морфофункциональных исследований центральной сетчатки у субъектов с историей легкой РН было обнаружено отсроченное созревание скотопической чувствительности сетчатки по данным психофизических тестов [62]. Данные мультифокальной ЭРГ (мфЭРГ) показывают дефицит управляемой колбочками пострецепторной активности [63]. С помощью адаптивной оптики визуализированы стойкие аномалии внутренней сетчатки [64], указывающие на различную плотность биполярных клеток у детей с РН и контрольных субъектов. Фовеальная ямка в глазах с легкой РН значительно меньше, чем в контрольных глазах, и слои внутренней сетчатки в фовеальной и экстрафовеальной областях значительно толще в глазах с РН, чем в контрольных глазах [19, 64]. Это свидетельствует о сбое центробежного смещения биполярных клеток во время фовеального развития при РН, что подтверждается данными и других исследований [65, 66]. Как показывают результаты спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ), пострецепторные слои сетчатки при РН значительно толще, а фоторецепторные слои наружной сетчатки гораздо тоньше, чем у рожденных в срок младенцев. Интересно, однако, что общая толщина всех слоев сетчатки не различалась в группах недоношенных младенцев с и без РН и доношенных новорожденных. Следовательно, получены анатомические до-

казательства пострецепторного ремоделирования, которое компенсирует потерю фоторецепторного входа в периферическую сетчатку при РН.

Таким образом, все больше доказательств подтверждают решающую роль пластичности нейральной сетчатки в процессе заболевания РН [53]. Независимо от того, является ли РН легкой или настолько тяжелой, что требует лечения, многие пациенты с РН страдают впоследствии снижением зрения. Дефицит функции палочковых фоторецепторов часто сохраняется и в более старшем возрасте, а функция пострецепторной сетчатки обычно восстанавливается, но не при тяжелой, леченной РН [53, 54]. Комбинированное использование мфЭРГ, психофизических методов исследования и визуализации сетчатки позволило сопоставить изменения структуры и функции фоторецепторной и пострецепторной сетчатки и ее сосудистой сети и показало, что пострецепторная сетчатка накладывает значительные ограничения на скотопические и фотопические зрительные пороги [53, 54]. Согласно существующей гипотезе, адаптивная реорганизация пострецепторных схем нейронных соединений в нейральной сетчатке и ее сосудистой сети является основой для восстановления сетчатки при мягкой РН, но при более тяжелой РН нарушенная нейроваскулярная пластичность препятствует адаптивному ремоделированию [54]. Эту гипотезу подтверждают результаты длительного наблюдения субъектов с РН от раннего младенчества до 4 лет (в продольном исследовании) и старших субъектов с историей РН в возрасте от 10 до 20 лет (в поперечном исследовании) [54].

С учетом убедительных доказательств пластичности нейральной сетчатки при РН [67] представляется перспективным использование света в комплексе методов неинвазивной терапии и профилактики этого патологического состояния в дополнение к существующим сегодня инвазивным терапевтическим стратегиям [54]. Полагают, что активирующая адаптивную пластичность нейропротекторная терапия, примененная на доклинической стадии, имеет большой потенциал эффективно противостоять первичным событиям в нейродегенерации, останавливая или существенно замедляя прогрессирование заболевания. При выраженных рубцовых изменениях РН с гибелью нейронов и нарушением структурной и функциональной связности сетчатки наблюдаемые пластические изменения носят характер неадаптивной пластичности, механизмы которой изучены на животных моделях прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний [68].

Однако важно отметить, что фототерапия, использующая периодические стимулы с жестко заданной частотой стимуляции, имеет значительные ограничения, связанные с тем, что постоянный ритм воздействия не соответствует естественному ритму флуктуаций физиологических параметров здорового организма, включая ритмы корковой активности.

Сегодня накоплено большое количество свидетельств, что нормальные физиологические ритмы характеризуются высококоррелированной фрактальной динамикой, в то время как нейродегенеративные заболевания и старение человека приводят к потере дальних корреляций и появлению упорядоченного ритма флуктуаций [69–71]. Поэтому предложена гипотеза, что стимуляция сложноструктурированными (фрактальными) оптическими сигналами при нейродегенеративных заболеваниях может служить физиологически адекватным фактором, позитивно воздействующим на пластичность нервной ткани и, таким образом, способствующим повышению эффективности нейропротекции и нейрореабилитации [72, 73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У недоношенных младенцев в нейральной сетчатке развиваются пластические изменения, которые в зависимости от тяжести РН являются проявлением адаптивной или неадаптивной пластичности. Ответы палочек и пострецепторных нейронов значительно изменяются спустя годы после активной РН. По данным ганцфельд-ЭРГ и психофизических порогов, изменения включают постоянную палочковую дисфункцию и компенсаторное ремоделирование пострецепторной сетчатки. В центральной сетчатке нарушается созревание парафовеальных скоптопических порогов, снижаются мфЭРГ, опосредованные колбочками, значительно утолщаются пострецепторные слои сетчатки и нарушается морфология колбочковых фоторецепторов. Эти изменения имеют значение для качества зрения, контроля роста глаза и развития рефракции. В исследованиях на моделях РН у животных продемонстрированы кондиционирующие эффекты стимуляции прерывистым белым светом и различные механизмы позитивного влияния красного и ультрафиолетового излучения на пластичность сетчатки, что позволяет рассматривать фототерапию в качестве перспективного метода модифицирующего лечения РН, дополняющего основную терапию. Принимая во внимание, что в патогенез РН вовлечены светозависимые процессы, мы выдвигаем гипотезу, что в комплексе методов профилактики и лечения РН наибольшей эффективностью может обладать фрактальная фототерапия сложноструктурированными оптическими стимулами как метод активации адаптивной нейропластичности.

Литература/References

1. Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных, современное состояние проблемы и задачи организации офтальмологической помощи недоношенным детям в РФ. Российская педиатрическая офтальмология. 2012; (1): 5–7. [Katargina L.A. Retinopathy of prematurity, current state of the problem and tasks of organizing ophthalmologic care for premature babies in the Russian Federation. Rossijskaya Pediatricheskaya Oftalmologiya. 2012; (1): 5–7 (in Russian)].
2. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications

- for control. Early Hum. Dev. 2008; 84: 77–2. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.11.009.
3. Сайдашева Э.И., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Ретинопатия недоношенных у детей со сроком гестации менее 27 недель: особенности течения и результаты лазерного лечения. Российская педиатрическая офтальмология. 2014; 9 (4): 48–9. [Saidasheva E.I., Buyanovskaya S.V., Kovshov F.V. Retinopathy of prematurity in infants with gestational age less than 27 weeks: features of the course and results of laser treatment. Rossijskaya pediatricheskaya oftalmologiya. 2014; 9 (4): 48–9 (in Russian)].
4. Smith L.E. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. Growth Horm. IGF Res. 2004; 14 (Suppl A): S140–S144. doi:10.1016/j.ghir.2004.03.030
5. Quinn G.E., Gilbert C., Darlow B.A., Zin A. Retinopathy of prematurity: an epidemic in the making. Chin. Med. J. (Engl). 2010; 123: 2929–37. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.20.033
6. Natoli R., Valter K., Barbosa M., et al. 670 nm photobiomodulation as a novel protection against retinopathy of prematurity: evidence from oxygen induced retinopathy models. PLoS ONE. 2013; 8 (8): e72135. doi: 10.1371/journal.pone.0072135
7. An International Committee for the Classification of retinopathy of prematurity. The international classification of ROP – Revisited. Arch. Ophthalmol. 2005; 123: 991–9. doi:10.1001/archophth.123.7.991
8. Christiansen S.P., Dobson V., Quinn G., et al. Progression of type 2 to type 1 retinopathy of prematurity in the early treatment for retinopathy of prematurity study. Arch. Ophthalmol. 2010; 128 (4): 461–5. doi: 10.1001/archophth.2010.34
9. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch. Ophthalmol. 2003; 121: 1684–94. doi: 10.1001/archophth.121.12.1684
10. Ng E.Y., Connolly B.P., McNamara J.A., et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. Ophthalmology. 2002; 109 (5): 928–34.
11. McCloskey M., Wang H., Jiang Y., et al. Anti-VEGF antibody leads to later atypical intravitreal neovascularization and activation of angiogenic pathways in a rat model of ROP. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54: 2020–6. doi: 10.1167/iovs.13-11625
12. O'Connor A.R., Stephenson T.J., Johnson A., et al. Strabismus in children of birth weight less than 1701 g. Arch. Ophthalmol. 2002; 120: 767–73. doi:10.1001/archophth.120.6.767
13. Terasaki H., Hirose T. Late-onset retinal detachment associated with regressed retinopathy of prematurity. Jap. J. Ophthalmol. 2003; 47 (5): 492–7. doi:10.1016/s0021-5155(03)00088-1
14. Larsson E., Martin L., Holmström G. Peripheral and central visual fields in 11-year-old children who had been born prematurely and at term. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 2004; 41: 39–45. https://doi.org/10.3928/0191-3913-20040101-10
15. Tufail A., Singh A.J., Haynes R.J., et al. Late onset vitreoretinal complications of regressed retinopathy of prematurity. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88 (2): 243–6. http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2003.022962
16. Larsson E., Rydberg A., Holmström G. Contrast sensitivity in 10 year old preterm and full term children: a population based study. Br. J. Ophthalmol. 2006; 90: 87–90. doi:10.1136/bjo.2005.081653
17. Wu W.C., Lin R. I., Shin C.P. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of prematurity. Ophthalmology. 2012; 119: 1907–16. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.040
18. Катаргина Л.А., Белова М.А., Коголева Л.В. Вторичные ретикулярные дистрофии у детей с ретинопатией недоношенных. Российская педиатрическая офтальмология. 2014; (3): 62. [Katargina L.A., Belova M.A., Kogoleva L.V. Secondary retinal dystrophies in children with retinopathy of prematurity. Rossijskaya Pediatricheskaya Oftalmologiya. 2014; (3): 62 (in Russian)].
19. Коголева Л.В., Катаргина Л.А., Рудницкая Я.Л. Структурно-функциональное состояние макулы у детей с ретинопатией недоношенных. Вестник офтальмологии. 2011; 127 (6): 25–9. [Kogoleva L.V., Katargina L.A., Rudnitskaya Ya.L. Structural and

- functional state of the macula in children with retinopathy of prematurity. *Vestnik oftal'mologii*. 2011; 127 (6): 25–9 (in Russian)].
20. *Kogoleva L.V., Rogova S.Yu.* Нарушения полей зрения у пациентов с ретинопатией недоношенных. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2014; 9 (4): 24. [*Kogoleva L.V., Rogova S.Yu.* Impaired visual fields in patients with retinopathy of prematurity. *Rossijskaya Pediatricheskaya Oftalmologiya*. 2014; 9 (4): 24 (in Russian)].
 21. *Fielder A., Blencowe H., O'Connor A., Gilbert C.* Impact of retinopathy of prematurity on ocular structures and visual functions. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. 2015; 100 (2): F179–84. doi: 10.1136/archdischild-2014-306207
 22. *Moskowitz A., Hansen R., Fulton A.* Retinal, visual, and refractive development in retinopathy of prematurity. *Eye and Brain*. 2016; 8: 103–11. doi: 10.2147/EB.S9502
 23. *Shatz C.J.* Emergence of order in visual system development. *J. Physiol. Paris*. 1996; 90: 141–50.
 24. *Wong R.O.L.* Retinal waves and visual system development. *Annu. Rev. Neurosci.* 1999; 22: 29–47.
 25. *Tian N.* Visual experience and maturation of retinal synaptic pathways. *Vis. Res.* 2004; 44 (28): 33. doi: 10.1016/j.visres.2004.07.041
 26. *Madan A., Good W.V.* Preterm birth and the visual system. *NeoReviews*. 2005; 6(3): e153–159. doi: 10.1542/neo.6-3-e153
 27. *Xu H.P., Tian N.* Retinal ganglion cell dendrites undergo a visual activity-dependent redistribution after eye opening. *J. Comp. Neurol.* 2007; 503 (2): 244–59. doi: 10.1002/cne.21379
 28. *Luciana M.* Cognitive development in children born preterm: Implications for theories of brain plasticity following early injury. *Dev. Psychopathol.* 2003; 15: 1017–47. doi: 10.1017/S095457940300049X
 29. *Rothman A.L., Mangalesh S., Chen X., Toth C.A.* Optical coherence tomography of the preterm eye: from retinopathy of prematurity to brain development. *Eye and Brain*. 2016; 8: 123–33. doi: 10.2147/EB.S97660
 30. The effects of light reduction on retinopathy of prematurity (Light-ROP). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT000001156*. First Posted: September 24, 1999. Last Update Posted: June 5, 2006. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT000001156>
 31. *Reynolds J.D., Hardy R.J., Kennedy K.A., et al.* Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light reduction in retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338 (22): 1572–6. doi: 10.1056/NEJM199805283382202
 32. *Jorge E.C., Jorge E.N., El Dib R.P.* Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; (8). Art. No.: CD000122. doi: 10.1002/14651858.CD000122.pub2
 33. *Okwundu C.I., Okoromah C.A.N., Shah P.S.* Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, Issue 1. Art. No.: CD007966. doi: 10.1002/14651858.CD007966.pub2
 34. *Nguyen M.-T.T., Vemmaraju S., Nayak G., et al.* An opsin 5–dopamine pathway mediates light-dependent vascular development in the eye. *Nature Cell Biology*. 2019; 21 (4): 420 doi: 10.1038/s41556-019-0301-x
 35. *Grossniklaus H.E., Kang S.J., Berglin L.* Animal models of choroidal and retinal neovascularization. *Prog. Retin. Eye Res.* 2010; 29: 500–19. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.05.003
 36. *Rojas J.C., Lee J., John J.M., Gonzalez-Lima F.* Neuroprotective effects of near-infrared light in an in vivo model of mitochondrial optic neuropathy. *J. Neurosci.* 2008; 28: 13511–21. doi:10.1523/JNEUROSCI.3457-08.2008
 37. *Albarracin R., Eells J., Valter K.* Photobiomodulation protects the retina from light-induced photoreceptor degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52: 3582–92. doi:10.1167/iovs.10-6664
 38. *Albarracin R., Valter K.* 670 nm red light preconditioning supports muller cell function: evidence from the white light-induced damage model in the rat retina. *Photochem. Photobiol.* 2012; 88 (6): 1418–27. doi: 10.1111/j.1751-1097.2012.01130.x
 39. *Ying R., Liang H.L., Whelan H.T., Eells J.T., Wong-Riley M.T.* Pretreatment with near-infrared light via light-emitting diode provides added benefit against rotenone- and MPP+–induced neurotoxicity. *Brain Res.* 2008; 1243: 167–73. doi:10.1016/j.brainres.2008.09.057
 40. *Eells J.T., Wong-Riley M.T., VerHoeve J., et al.* Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion*. 2004; 4: 559–67. doi:10.1016/j.mito.2004.07.033
 41. *Natoli R., Zhu Y., Valter K., et al.* Gene and noncoding RNA regulation underlying photoreceptor protection: microarray study of dietary antioxidant saffron and photobiomodulation in rat retina. *Mol. Vis.* 2010; 16: 1801–22.
 42. *Karu T.* Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 1999; 49: 1–17. doi:10.1016/S1011-1344(98)00219-X
 43. *Silveira P.C., Streck E.L., Pinho R.A.* Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low-level laser therapy. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 2007; 86: 279–82. doi:10.1016/j.jphotobiol.2006.10.002
 44. *Кару Т.И., Афанасьева Н.И.* Цитохром-с-оксидаза как первичный фотоакцептор при лазерном воздействии света видимого и ближнего ИК-диапазона на культуру клеток. Доклады АН. 1995; 342: 693–7. [Karu T.I., Afanas'eva N.I. Cytochrome c oxidase as the primary photoacceptor upon laser exposure of cultured cells to visible and near IR-range light. *Dokl. Akad. Nauk.* 1995; 342: 693–5 (in Russian)].
 45. *Zhou X., Pardue M.T., Iuvone P.M., Qu J.* Dopamine signaling and myopia development: what are the key challenges? *Prog. Retin. Eye Res.* 2017; 61: 60–71. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.06.003
 46. *Bhattacharya R., Sinha S., Yang Su-Ping, et al.* The neurotransmitter dopamine modulates vascular permeability in the endothelium. *J. Mol. Signal.* 2008; 3: 14. doi: 10.1186/1750-2187-3-14
 47. *Tarttelin E.E., Bellingham J., Hankins M.W., Foster R.G., Lucas R.J.* Neuropsin (Opn5): a novel opsin identified in mammalian neural tissue. *FEBS Letters*. 2003; 554 (3): 410–6. doi:10.1016/S0014-5793(03)01212-2
 48. *Tomonari S., Migita K., Takagi A., Noji S., Ohuchi H.* Expression patterns of the opsin 5-related genes in the developing chicken retina. *Dev. Dynamics*. 2008; 237 (7): 1910–22. doi: 10.1002/dvdy.21611
 49. *Nakane Y., Ikegami K., Ono H., et al.* A mammalian neural tissue opsin (Opsin 5) is a deep brain photoreceptor in birds. *PNAS U.S.A.* 2010; 107 (34): 15264–8. doi: 10.1073/pnas.1006393107
 50. *Sato K., Yamashita T., Haruki Y., et al.* Two UV-sensitive photoreceptor proteins, Opn5m and Opn5m2 in ray-finned fish with distinct molecular properties and broad distribution in the retina and brain. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155339. doi: 10.1371/journal.pone.0155339
 51. *Kojima D., Mori S., Torii M., et al.* UV-sensitive photoreceptor protein OPN5 in humans and mice. *PLoS One*. 2011; 6: e26388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026388>
 52. *Rivera J.C., Holm M., Austeng D., et al.* Retinopathy of prematurity: inflammation, choroidal degeneration, and novel promising therapeutic strategies. *J. Neuroinflamm.* 2017; 14 (1): 165. doi: 10.1186/s12974-017-0943-1
 53. *Fulton A.B., Hansen R.M., Moskowitz A., Akula J.D.* The neurovascular retina in retinopathy of prematurity. *Prog. Retin. Eye Res.* 2009; 28 (6): 452–82. doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.06.003
 54. *Hansen R.M., Moskowitz A., Akula J.D., Fulton A.B.* The neural retina in retinopathy of prematurity. *Prog. Retin. Eye Res.* 2017; 56: 32–57. doi:10.1016/j.preteyeres.2016.09.004
 55. *Harris M.E., Moskowitz A., Fulton A.B., Hansen R.M.* Long-term effects of retinopathy of prematurity (ROP) on rod and rod-driven function. *Doc. Ophthalmol.* 2011; 122 (1): 19–27. doi: 10.1007/s10633-010-9251-0
 56. *Akula J.D., Hansen R.M., Martinez-Perez M.E., Fulton A.B.* Rod photoreceptor function predicts blood vessel abnormality in retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48 (9): 4351–9. doi: 10.1167/iovs.07-0204
 57. *Liu K., Akula J.D., Falk C., Hansen R.M., Fulton A.B.* The retinal vasculature and function of the neural retina in a rat model of retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47: 2639–47. doi: 10.1167/iovs.06-0016

58. *Hansen R.M., Tavormina J.L., Moskowitz A., Fulton A.B.* Effect of retinopathy of prematurity on scotopic spatial summation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (5): 3311–3. doi: 10.1167/iovs.14-14344
59. *Hansen R.M., Moskowitz A., Tavormina J.L., Bush J.N., Fulton A.B.* Temporal summation in children with a history of retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56: 914–7. doi: 10.1167/iovs.14-16102
60. *Hansen R.M., Fulton A.B.* Dark-adapted thresholds at 10- and 30-deg eccentricities in 10-week-old infants. *Vis. Neurosci.* 1995; 12 (3 May-Jun.): 509–12. doi:10.1017/s0952523800008415
61. *Hansen R.M., Fulton A.B.* The course of maturation of rod-mediated visual thresholds in infants. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40 (8 Jul.): 1883–6. PMID: 10393066
62. *Palmer E.A., Flynn J.T., Hardy R.J., et al.* Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology.* 1991; 98: 1628–40.
63. *Fulton A.B., Hansen R.M., Moskowitz A., Barnaby A.M.* Multifocal ERG in subjects with a history of retinopathy of prematurity. *Doc. Ophthalmol.* 2005; 111: 7–13. doi: 10.1007/s10633-005-2621-3
64. *Hammer D.X., Iftimia N.V., Ferguson R.D., et al.* Foveal fine structure in retinopathy of prematurity: an adaptive optics Fourier domain optical coherence tomography study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49 (5): 2061–70. doi: 10.1167/iovs.07-1228
65. *Yanni S.E., Wang J., Cheng C.S., et al.* Normative reference ranges for the retinal nerve fiber layer, macula, and retinal layer thicknesses in children. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 155 (2): 354–60; e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.08.010
66. *Коголева Л.В., Аракелян М.А., Шамшинова А.М., Катаргина Л.А.* Роль электрофизиологических исследований в оценке и прогнозировании зрения при ретинопатии недоношенных. *Российский офтальмологический журнал.* 2013; 6 (3): 40–4. [*Kogoleva L.V., Arakelyan M.A., Shamshinova A.M., Katargina L.A.* The role of electrophysiological studies in assessing and predicting vision in retinopathy of prematurity. *Russian ophthalmological journal.* 2013; 6 (3): 44–4 (in Russian)].
67. *Akula J.D., Mocofanescu A., Ferguson R.D., et al.* Retinal remodeling in retinopathy of prematurity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* April 2014, 55: 3505. Available at: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2268939>
68. *Francardo V., Schmitz Y., Sulzer D., Cenci M.A.* Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2017; 298: 137–47. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.10.001>
69. *Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Hausdorff J.M., et al.* Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (Suppl.1): 2466–72. <https://doi.org/10.1073/pnas.012579499>
70. *Manor B., Lipsitz L.A.* Physiologic complexity and aging: implications for physical function and rehabilitation. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2013; 45: 287–93. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.08.020>
71. *Zueva M.* Fractality of sensations and the brain health: the theory linking neurodegenerative disorder with distortion of spatial and temporal scale-invariance and fractal complexity of the visible world. *Front. Aging Neurosci.* 2015; 7: 135. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00135>
72. *Zueva M.V.* Dynamic fractal flickering as a tool in research of non-linear dynamics of the evoked activity of a visual system and the possible basis for new diagnostics and treatment of neurodegenerative diseases of the retina and brain. *World Applied Sciences Journal.* 2013; 27 (4): 462–8. doi: 10.5829/idosi.wasj.2013.27.04.13657
73. *Зуева М.В.* Технологии нелинейной стимуляции: роль в терапии заболеваний головного мозга и потенциал применения у здоровых лиц. *Физиология человека.* 2018; 44 (3): 62–73. <https://doi.org/10.7868/S0131164618030074> [*Zueva M.V.* Technologies of nonlinear stimulation: role in the treatment of diseases of the brain and the potential applications in healthy individuals. *Human physiology.* 2018; 44 (3): 289–99. doi: 10.1134/S0362119718030180]

Вклад авторов в работу: М.В. Зуева — концепция, анализ литературы, написание текста; Л.В. Коголева — сбор данных, написание текста; Л.А. Катаргина — концепция, научное редактирование.

Поступила: 24.10.2019

Переработана: 03.11.2019

Принята к печати: 02.12.2019

Originally received: 24.10.2019

Final revision: 03.11.2019

Accepted: 02.12.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Марина Владимировна Зуева, д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова

Людмила Викторовна Коголева, д-р мед. наук, руководитель детского консультативно-поликлинического отделения

Людмила Анатольевна Катаргина, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, начальник отдела патологии глаз у детей

Для контактов: Марина Владимировна Зуева, visionlab@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Marina V. Zueva, Dr. of Biol. Sci., Professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov

Lyudmila V. Kogoleva, Dr. of Med. Sci., head of the children's consultative and outpatient department

Lyudmila A. Katargina, Dr. of Med. Sci., Professor, deputy director

Contact information: Marina V. Zueva, visionlab@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-85-93>

Возможности диагностики и мониторинга оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 2

О.А. Киселева, Н.В. Балацкая, А.М. Бессмертный, Л.В. Якубова, В.И. Котелин

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

Первая часть обзора [1] была посвящена анализу современных методов инструментальной диагностики первичной открытоугольной глаукомы. Рассматривались диагностические возможности и информативность объективных измеряемых параметров в качестве критериев, называемых точками клинической эффективности. Во второй части обзора представлен анализ результатов исследований, направленных на поиск различных способов ранней диагностики и маркеров прогрессирования глаукоматозной оптической нейропатии.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; глаукоматозная оптическая нейропатия; диагностика; значимые биомаркеры

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Киселева О.А., Балацкая Н.В., Бессмертный А.М., Якубова Л.В., Котелин В.И. Возможности диагностики и мониторинга оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 2. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 85-93. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-85-93>

Facilities of diagnosis and monitoring of optic neuropathy in primary open-angle glaucoma. Part 2

Olga A. Kiseleva, Natalia V. Balatskaya, Aleksander M. Bessmertny, Lia V. Yakubova, Vladislav I. Kotelin

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

The first part of the review was focused on modern methods of instrumental diagnostics of primary open-angle glaucoma [1]. Diagnostic possibilities and informativeness of objective measurable parameters were discussed with regard to special criteria, called clinical endpoints. The second part of the review is dedicated to finding methods of early diagnosis and criteria of the progression of glaucomatous optic neuropathy.

Keywords: primary open-angle glaucoma; glaucomatous optic neuropathy; diagnostics; significant biomarkers

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.

For citation: Kiseleva O.A., Balatskaya N.V., Bessmertny A.M., L.V. Yakubova, Kotelin V.I. Facilities of diagnosis and monitoring of optic neuropathy in primary open-angle glaucoma. Part 2. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 85–93 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-85-93>

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — прогрессирующее заболевание, характеризующееся необратимой дегенерацией зрительного нерва (ЗН), ведущее к значительному снижению зрительных функций, вплоть до полной слепоты.

В связи с этим научным сообществом ведется активный поиск различных способов ранней диагностики и критериев прогрессирования заболевания.

В предыдущем сообщении [1] мы рассмотрели возможности использования измеряемых параметров клинико-инструментальной диагностики ПОУГ в рамках их потенциального применения в качестве SE-биомаркеров и отметили, что сегодня не существует объективных величин — например, таких как уровень внутриглазного давления (ВГД), прошедших валидацию. Следовательно, их использование в качестве скрининговых диагностических показателей ПОУГ в настоящее время не представляется возможным. Поэтому в рамках исследований патогенеза заболевания особое внимание уделяется разработке высокоинформативных биомаркеров.

Известно, что ПОУГ — мультифакториальное заболевание, его развитие и прогрессирование обусловлено рядом молекулярных патогенетических механизмов, определяющих дегенеративные изменения в структурах глаза.

Важнейшими предикторами таких нарушений являются факторы, связанные с активацией свободнорадикального окисления (СРО), накоплением AGE-продуктов (advanced glycation end-products) и изменением метаболизма (определяющим процесс старения), нарушением кровотока и функционирования сосудистой стенки, включением иммунологического ответа [2–5].

Внедрение высокочувствительных аналитических технологий, комплексный подход, основанный на корреляционном анализе данных клинико-инструментальных и лабораторных методов, позволили провести целенаправленные исследования патогенетических параметров, характерных для ПОУГ, которые будут рассмотрены в данном сообщении.

Факторы, связанные со старением организма: окислительный стресс, накопление AGE-продуктов и изменение метаболизма. Одним из процессов, в отношении которого получены убедительные доказательства его связи со старением и развитием ПОУГ, является окислительный стресс (ОС) [2].

ОС характеризуется накоплением продуктов окислительной модификации биомолекул (белков, липидов и углеводов), вызванной активацией реакций свободно-радикального окисления (СРО) и несостоятельностью системы антиоксидантной защиты (нарушением ее ферментативного и/или неферментативного звена), способствующих развитию необратимых повреждений интраокулярных структур.

Исследования ОС при ПОУГ проводятся на локальном (в слезной жидкости (СЖ) и во внутриглазной жидкости (ВГЖ)), а также на системном уровне — в сыворотке и плазме крови (СК и ПК) и чаще всего касаются определения конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) — малонового диальдегида (MDA); значительно реже в литературе можно встретить работы, посвященные изучению уровней других окислительно модифицированных биомолекул, таких как липофусцин и карбонилированные белки.

Данные целого ряда публикаций продемонстрировали статистически значимое увеличение уровня MDA как в ПК [6–9], так и в СЖ и ВГЖ пациентов с ПОУГ по сравнению с контрольной группой здоровых людей [9,10].

Е.Ю. Опенковой и соавт. [11] показано, что уровень MDA достоверно повышен в СЖ у больных ПОУГ на всех стадиях болезни, включая преглаукому.

Наиболее важные данные были получены А. Ghanem и соавт. [12], выявившими статистически значимые корреляционные взаимосвязи между уровнем MDA в ВГЖ и изменением полей зрения у пациентов с ПОУГ. Малые по численности выборки групп больных ПОУГ и контрольной группы (пациенты с катарактой) ($n = 30$ и $n = 25$ соответственно) не позволили провести валидацию MDA в операционном ROC-анализе. Установленный факт достоверной корреляционной взаимосвязи локального содержания MDA и показателей периметрии по Humphrey на уровне изменений полей зрения дает основание считать этот параметр потенциальным биомаркером развития заболевания и нуждается в дальнейшем масштабном исследовании с включением дополнительной процедуры определения значений MDA в СК и ПК больных [12].

В единичных работах, посвященных изучению

других продуктов пероксидации, таких как липофусцин и карбонилированные белки, не получено значимых доказательств возможности их использования как потенциальных биомаркеров ПОУГ [7,8].

ОС и накопление продуктов пероксидации зависят от состоятельности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) организма, интегральную оценку которой можно осуществить, определяя локально и/или системно общий антиоксидантный статус (total antioxidant status, TAS) [13].

Накоплены данные, что у пациентов с ПОУГ значительно снижен уровень TAS как в ВГЖ [10], так и в крови по сравнению с контрольной группой [14,15].

Особое внимание привлекают результаты исследования К. Abu-Амего и соавт. [16], убедительно доказывающие, что уровень TAS в СК больных ПОУГ имеет тенденцию к снижению при увеличении выраженности глаукоматозного процесса (обратная корреляционная взаимосвязь с показателем отношения экскавации к диаметру диска зрительного нерва (ДЗН) — Э/Д (при Э/Д < 0,85, средний уровень TAS в СК больных ПОУГ = 0,53 ммоль/л, а при Э/Д ≥ 0,85 средний уровень TAS в СК больных ПОУГ = 0,41 ммоль/л (p = 0,043, 95 % CI: 0,002–0,238), при этом среднее значение TAS у больных ПОУГ в СК достоверно ниже, чем у пациентов группы контроля (здоровые лица).

Помимо определения TAS, анализ состоятельности локальной и системной АОЗ при ПОУГ проводили на основании исследования уровней активности ее ферментативного (супероксиддисмутазы (SOD) [17], каталазы (CAT), глутатионпероксидазы (GPX)) и количественного состава неферментативного звена (витамин С, Е и т. д.).

Так, А. Vagnis и соавт. [18] установили, что содержание и активность SOD в ВГЖ пациентов с ПОУГ значительно ниже, чем в группе контроля, при этом А. Goyal и соавт. [2] получили совершенно противоположный результат.

Аналогичные А. Goyal и соавт. данные были получены при исследованиях, касающихся SOD в СК [7, 8], а также уровней и активности CAT и GPX в крови и жидкостных средах глаза больных ПОУГ [2, 6, 11, 12, 19, 20].

Противоречивые результаты в отношении активности ферментов АОЗ большинство авторов рассматривают как доказательство дисбаланса в системе антиоксидантных ферментов [13]. SOD и CAT являются динамическими показателями, которые необходимо рассматривать в комплексе с GPX. При этом проведение корреляционного анализа с морфометрическими показателями, полученными методами оптической когерентной томографии (ОКТ) и лазерной ретинометрии (НРТ), такими как Э/Д, толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), объем нейроретинального пояса (НПП); исследование комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и др., невозможно из-за отсутствия связи изменяю-

щейся активности фермента с прогрессированием патологического процесса. Важность исследования SOD, CAT, GPX заключается в оценке их как элементов, вносящих индивидуальный вклад в TAS, и в случае снижения последнего требуется проведение их дальнейшей корректировки.

Витамины С (аскорбиновая кислота) и Е (токоферолы) относятся к неферментативному звену АОЗ, являясь своеобразной «ловушкой» для свободных радикалов кислорода. Данные ограниченного числа публикаций свидетельствуют о том, что концентрации витаминов С и Е в ПК и ВГЖ у пациентов с ПОУГ значительно снижены по сравнению с таковыми в контрольной группе здоровых добровольцев [2, 20].

В настоящее время в патогенезе ПОУГ активно изучается группа факторов, связанная с пожилым возрастом и сопутствующими сдвигами в метаболизме, в частности с изменениями в обмене липидов, продукции прогормона гепсидина (Нер) и транспортных белков, например транстиретина (transthyretin, TTR) и трансферрина.

Установлены статистически значимые различия показателей липидного обмена у больных глаукомой и здоровых лиц: увеличение триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) в группе, включающей случаи пре-глаукомы; увеличение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), ТГ — в группе пациентов с начальной стадией процесса; снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и увеличение ТГ — у больных с далеко зашедшей стадией ПОУГ. Обнаружено изменение липидного обмена при ПОУГ по типам гиперхолестеринемии и дислипидемии. При этом получены достоверные различия в состоянии показателей липидного спектра больных глаукомой по сравнению с таковыми в контрольной группе. Дислипидемия нарастает по мере прогрессирования глаукоматозного процесса [21].

S. Wang и X. Bao [3] провели метаанализ по изучению взаимосвязи дислипидемии и глаукомы. Результаты показали, что повышение уровня ТГ в крови на 10 mg/dL (95 %, CI = 0,009–0,024) увеличивает ВГД на 0,016 мм рт. ст.

Прогормон Нер — небольшой пептид, участвующий в метаболизме железа, синтезируется в печени. Показано, что Нер также экспрессируется в клетках Мюллера, фоторецепторных клетках и пигментном эпителии сетчатки. Продукция Нер тканями глаза позволила сделать вывод о существовании локальной внутриглазной регуляции обмена железа [22]. Отмечено, что концентрация Нер в ВГЖ у пациентов с ПОУГ значительно выше, чем в контрольной группе. При этом значимых различий между сывороточной концентрацией Нер у больных ПОУГ и группой контроля не обнаружено [23].

Транстиретин (TTR) — белок, обеспечивающий транспорт тироксина и ретинола. Выявлено, что

концентрации ТТР в ВГЖ у больных ПОУГ значительно выше, чем в контрольной группе. В результате проведения операционного анализа значение площади под кривой (AUC) составило 0,94, что дает основание отнести этот параметр к потенциально возможным биомаркерам ПОУГ [24].

Трансферрин — член большого семейства железосвязывающих транспортных белков, который принимает участие в метаболизме железа. В сочетании с другими биологически активными соединениями трансферрин регулирует рост и поддержание многих клеток переднего сегмента глаза, а также участвует в патофизиологических изменениях при глаукоме [25]. Зафиксирован повышенный уровень трансферрина в ВГЖ у пациентов с ПОУГ относительно группы контроля. Однако малая выборка оказалась недостаточной для проведения процедуры валидации параметра [26].

Вазоактивные соединения и факторы нарушения гемодинамики. Еще в 1967 г. А.Я. Буниным было показано, что для глаукомы характерен постоянный дефицит кровоснабжения тканей глаза, находящийся в прямой зависимости от стадии заболевания и степени компенсации офтальмотонуса [27, 28]. Ишемия приводит к дисфункции нейронов, изменяя их цитоскелет [29], происходит активация глутамат-кальциевого каскада, запуская апоптоз ГКС посредством эксайтотоксического феномена [30]. В литературе также есть сведения, подтверждающие снижение ретробульбарного кровотока при глаукоме, что связано с морфологическими изменениями ДЗН и СНВС [31–33]. Среди сосудистых факторов риска развития ПОУГ чаще всего указывают на сосудистую дисрегуляцию, вазоспастический синдром, нарушение ауторегуляции, системную гипотензию, изменение реологических свойств крови.

Факторы, регулирующие тонус сосудов. В настоящее время исследуются факторы, регулирующие тонус сосудов: эндотелин (endothelin 1, ET-1), оксид азота (NO) и его метаболиты, синтаза оксида азота (NO-synthase, NOS), асимметричный (asymmetric dimethylarginine, ADMA) и симметричный диметиларгинины (symmetric dimethylarginine, SDMA), факторы нарушения гемодинамики. Наиболее изученными из вышеперечисленных являются ET-1 и метаболиты NO. Эти соединения действуют как напрямую, так и опосредованно на тонус сосудистой стенки, регулируя тем самым кровенаполнение и, соответственно, питание различных структур глаза.

Наиболее изученным вазоактивным фактором при ПОУГ сегодня является ET-1 — мощный вазоконстрикторный пептид, продуцируемый эндотелиальными клетками сосудов. Известно, что главным стимулом образования и секреции ET-1 является ишемия или оксидативный стресс. Избыток ET-1 в сочетании с супероксидами приводит к образованию пероксинитритов, которые нарушают функцию гемоглобина и вызывают гипоксию, усугубляя окси-

дентивный стресс и нарушение функции сосудистого эндотелия.

Установлено, что у больных ПОУГ содержание ET-1 в слезе повышено по сравнению со здоровыми людьми [34]. Концентрации ET-1 в ВГЖ у пациентов с ПОУГ при повышенном ВГД значительно превышали таковые у пациентов с глаукомой нормального давления (ГНД) [35], что свидетельствует о взаимосвязи между содержанием ET-1 в камерной влаге при глаукоме и уровнем ВГД.

Итоги метаанализа, проведенного S. Li и соавт. [4], позволили сделать вывод о том, что у пациентов с ГНД и ПОУГ содержание ET-1 в крови выше, чем в группе здорового контроля. Было выдвинуто предположение о важной роли этого пептида в сосудистой дисфункции при глаукоме и возможности потенциального использования ET-1 в качестве прогностического биомаркера ПОУГ.

L. Choritz и соавт. [36] показали, что концентрация ET-1 в ВГЖ значительно выше у больных с глаукомой, чем в группе контроля, однако в этой же работе при исследовании ПК указанной тенденции не наблюдалось. Результаты корреляционного анализа выявили статистически значимую умеренную положительную взаимосвязь между концентрацией ET-1 в ВГЖ и ВГД в общей группе исследуемых (больные с ПОУГ, псевдоэксфолиативной глаукомой и группа сравнения). Коэффициент корреляции $R = 0,394$, $R^2 = 0,155$ ($p < 0,001$).

S. Kunitatsu и соавт. [37] не выявили значимой корреляции между уровнем ET-1 в ПК у пациентов с глаукомой (ПОУГ, ГНД) и степенью изменения полей зрения (периметрический параметр mean deviation — MD), уровнем ВГД, рефракцией и возрастом.

Не обнаружено также корреляционных взаимосвязей концентрации ET-1 в ПК с показателями морфофункциональных методов исследования (СНВС, MD и pattern standard deviation (PSD) при ПОУГ, ГНД и первичной закрытоугольной глаукоме [38].

Следует подчеркнуть, что противоречивость данных, полученных разными исследователями, можно объяснить отсутствием в настоящее время надежных стандартизированных технологий определения ET-1 и сложностью преаналитического этапа лабораторной диагностики указанного пептида (подготовка пациента, забор крови, нестабильность ET-1). Тем не менее большинство авторов сходятся во мнении, что при ПОУГ как с нормальным, так и с повышенным уровнем ВГД концентрация ET-1 на системном и локальном уровнях выше, чем у лиц без данной патологии. Эти результаты, как и выявленные корреляционные взаимосвязи эндотелина-1 с уровнем ВГД, представляют определенную перспективу для дальнейшей валидации ET-1.

Оксид азота (NO) и его метаболиты: нитриты (NO₂) и нитраты (NO₃). NO — важный вазоди-

лататор, продуцируемый эндотелием сосудов и являющийся высокореактивным свободным радикалом [39]. М. Erdurmus и соавт. [8] установили увеличение содержания NO в СК у пациентов с ПОУГ по сравнению с контрольной группой. Рядом исследователей выявлено достоверное повышение содержания NO в СК в I стадии болезни и в группе преглаукомы, однако не установлено четкой зависимости концентрации NO в крови от степени компенсации ВГД. При изучении динамики этого параметра в СЖ обнаружено, что его уровень постепенно увеличивается, начиная от стадии преглаукомы, и достигает максимума при III стадии заболевания. При этом удалось проследить четкую связь полученных изменений со стадией процесса и со степенью компенсации ВГД [11]. Показано также значимое повышение содержания NO в ВГЖ у пациентов с ПОУГ [10]. При этом уровни метаболита NO — NO₂ значительно снижены как в ВГЖ, так и ПК пациентов с глаукомой по сравнению с контрольной группой [40].

В то же время уровень NO₃ в крови при преглаукоме и в I стадии ПОУГ изменялся незначительно, но при переходе к II и III стадиям достоверно снижался. Не установлено четкой зависимости полученных изменений от степени компенсации ВГД. Среднее содержание нитритов в СЖ имеет тенденцию к снижению в I–II стадии и при преглаукоме, но достоверно повышается на заключительных стадиях заболевания. Значительные изменения содержания метаболитов NO в СЖ выявляются при некомпенсированном офтальмотонусе [11].

Таким образом, из перечисленных факторов только NO имеет связь с уровнем ВГД, а его содержание повышается постепенно от стадии к стадии ПОУГ.

Следует обратить внимание, что NO и его метаболиты являются «короткоживущими» и требуют специализированного порядка забора биологического материала.

Ввиду разноплановых данных, представленных в ограниченном числе публикаций, сложностей преаналитического этапа (значительной нестабильности NO, что может служить источником большого количества ошибок в лабораторной диагностике; трудоемкости методов исследования), проведение процедуры валидации параметров данной группы для отнесения их к потенциально возможным биомаркерам ПОУГ на сегодняшний день является затруднительным.

NOS — ключевой регулятор изменений сопротивления в кровеносных сосудах, играет важную роль в межклеточном газообмене [41]. Основное количество NO в организме образуется под действием специальных ферментов — NO-синтаз. Показано, что при ПОУГ количество прооксидантного фермента NOS-2 в ВГЖ пациентов значительно выше, чем в контрольной группе [18].

ADMA — SDMA. ADMA превращает аргинин в NO. SDMA опосредованно ингибирует синтез NO.

Исследование ADMA и SDMA в СК у пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы показало значительное увеличение уровней обоих факторов. Однако, несмотря на большую выборку (211 больных ПОУГ и 295 человек группы контроля), возможность перспективного использования данных факторов для валидации сомнительна ввиду сложности и высокой стоимости диагностических исследований (жидкостная хроматография и тандемная масс-спектрометрия) [42].

К группе факторов нарушения гемодинамики также относятся гомоцистеин (Hcy), гидроксипролин (Hур) и гипоксия-индуцирующий фактор (HIF-1), которые влияют на свертываемость крови и участвуют в процессах запуска ангиогенеза.

Hcy представляет собой аминокислоту, которая обладает цитотоксическим и васкулопатическим действием, вызывает апоптоз ГКС, ОС и ишемию, изменения в структуре внеклеточного матрикса [43].

Hур — заменимая протеиногенная аминокислота, предшественник пролина, который в свою очередь необходим для производства коллагена. В литературе имеются данные о том, что концентрация Hcy и Hур у пациентов с ПОУГ в ВГЖ значительно выше, чем у контрольной группы, однако существенной разницы в уровнях Hcy и Hур в ПК пациентов с ПОУГ и катарактой не отмечено [44].

A. Ghanem и соавт. [44] провели корреляционный анализ уровня Hcy или Hур в ВГЖ и ПК и степени изменений поля зрения (Humphrey visual field analyzer) и не обнаружили существенных статистически значимых взаимосвязей.

Клинические наблюдения показали наличие аномалии сосудов сетчатки и нарушение кровотока в головке зрительного нерва (ГЗН), что может являться причиной выработки факторов гипоксии, приводящих к гибели ГКС [45]. Клеточный ответ на пониженные уровни кислорода опосредуется регулятором транскрипции HIF-1. Этот белок играет ключевую роль в регулировании ангиогенеза (экспрессии VEGF и эритропоэтина).

Данные иммуногистохимического исследования тканей глаз, полученных от пациентов с ПОУГ и лиц без данной офтальмопатологии, скончавшихся по причине острой сердечно-сосудистой катастрофы, продемонстрировали усиленную экспрессию HIF-1 α в сетчатке и ГЗН при глаукоме по сравнению с «контролем». Кроме того, результаты анализа выявили взаимосвязь повышенной экспрессии HIF-1 α в глазах и локальных дефектов полей зрения у пациентов с ПОУГ при жизни [46].

Иммунологические факторы. Цитокины. Как известно, фундаментальные работы в эксперименте показали важнейшую роль провоспалительных цитокинов в патогенезе глаукомы [5], в частности поражении ЗН [47, 48], и явились мощным стимулом для исследования этих медиаторов в клинике.

Наиболее изученными факторами из этой груп-

пы являются интерлейкины (IL-1 β), интерфероны (IFN- γ), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), семейство трансформирующего фактора роста бета (TGF- β).

Установлено, что содержание провоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-1 β , TNF- α) в СЖ у пациентов с подозрением на глаукому, с начальной, а также развитой стадиями ПОУГ достоверно повышено по сравнению с группой здоровых лиц; при этом локальные концентрации IL-1 β и TNF- α нарастают по мере прогрессирования заболевания. Уровень IL-17 в СЖ был достоверно выше только в группе больных с развитой стадией [49].

Очень важным результатом этой работы [49] стали обнаруженные корреляционные взаимосвязи между концентрациями IL-1 β , IFN- γ , TNF- α в СЖ пациентов и параметрами ОКТ: показано, что уменьшение толщины СНВС и площади НРП коррелирует с повышенными уровнями этих цитокинов, а объема НРП — с увеличением уровня IFN- γ .

Полученные данные свидетельствуют о потенциальной информативности IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , определяемых в СЖ, однако не являются достаточными для валидации этих параметров как биомаркеров развития оптической нейропатии при ПОУГ и нуждаются в проведении масштабных работ, включающих исследование в более широких клинических выборках, соответствующих условиям проведения операционного анализа.

Приведенные выше данные, касающиеся определения цитокинов на системном и локальном уровнях при ПОУГ, согласуются с результатами, полученными О.С. Слеповой и соавт. [50] (в этой работе не представлены результаты клинико-инструментальных исследований пациентов), а также Е.В. Маркеловой и соавт. [51].

TNF- α — многофункциональный провоспалительный цитокин, связанный с ишемией ткани и повреждением нейронов при ПОУГ. А. Kondkar и соавт. [52] показали, что средний уровень TNF- α в системном кровотоке у больных ПОУГ значительно повышен по сравнению с контрольной группой, и представили доказательства (на основании логистического регрессионного анализа), что риск развития ПОУГ более существенно связан с уровнем TNF- α , чем с возрастом и полом.

При проведении операционного анализа было показано, что площадь кривой ROC (AUC) = 0,625 (95 %, CI = 0,526–0,724) являлась статистически значимой ($p = 0,014$), но демонстрировала слабую дискриминационную способность для сравнения пациентов с ПОУГ (51 больной) и контрольной группы (88 здоровых лиц). Авторами не было найдено значимой корреляции сывороточного уровня TNF- α с возрастом, уровнем ВГД и соотношением Э/Д [52].

В настоящее время обсуждается место гуморального звена специфического иммунитета в развитии ПОУГ, в частности активно изучаемых аутоанти-

тел (АТ), играющих важную роль индуктора патологического процесса. В литературе эта группа потенциальных маркеров включает сывороточные аутоантитела к NSE, гликозаминогликанам, белкам теплового шока, к широкому спектру антигенов сетчатки и ЗН.

По данным I. Maquyama и соавт. [53], примерно у 20 % пациентов с ПОУГ в СК обнаруживаются аутоантитела к neuron-specific enolase (NSE). Определение аутоантител к NSE в СК, по мнению Y. Ikeda и соавт. [54], может быть клинически полезно для прогнозирования прогрессирования изменений полей зрения у пациентов с ПОУГ.

В работе G. Tezel и соавт. [55] показано, что уровни АТ к гликозаминогликанам в СК больных с глаукомой значительно выше, чем в группе контроля. M. Wax и соавт. [56] представили данные, касающиеся целого ряда АТ, имеющих, как полагают, связь с ПОУГ и ГНД: более высокие титры АТ против HSP 27, human/bacterial HSP 60 (белков теплового шока), alpha B-crystallin в крови у пациентов с ГНД и ПОУГ. Так, титры для всех антител к белкам теплового шока, определяемых методом ELISA, были статистически значимо выше у пациентов с ГНД и ПОУГ, чем у лиц контрольной группы. Однако исследователям не удалось выявить связь между уровнем АТ и степенью глаукоматозного повреждения ДЗН.

Факторы апоптоза, повреждения и регенерации нервной ткани. Как один из механизмов, повреждающих ЗН при глаукоме, в последние годы рассматривается апоптоз — генетически детерминированная программируемая физиологическая гибель клеток.

Ряд молекулярных участников, таких как каспазы, Fas-рецептор (sFas/Apo-1), Fas-лиганд (sFasL), обсуждается в качестве возможных биомаркеров апоптоза при ПОУГ. Так, методом двухмерного гель-электрофореза показано значительное увеличение каспазы 14 в ВГЖ по сравнению с группой контроля [26].

Одним из мембранных клеточных рецепторов, ответственных за контролируемый тканевый гомеостаз и иммунный ответ, является Fas-рецептор (Fas/Apo-1). Кроме него, на поверхности многих клеток имеется другой мембранный белок — Fas-лиганд (FasL), который является основным индуктором апоптоза в клетках [57]. При взаимодействии sFas/Apo-1 и FasL в клетке запускается программа апоптотической гибели.

FasL существует в двух формах: мембраносвязанной и растворимой, отщепляемой от клетки с помощью металлопротеиназ. Растворимая форма человеческого sFasL, находящаяся в биологических жидкостях, сохраняет свою активность.

Выявлено, что средняя концентрация sFas/Apo-1 в ВГЖ у больных ПОУГ достоверно ниже, чем у пациентов группы контроля [58]. Работы О.С. Слеповой и соавт. [57] показали направленное снижение уровня sFas/Apo-1 в СЖ пациентов с

ПОУГ по мере усугубления заболевания. Установлено, что показатели ослабления светочувствительности сетчатки (низкий индекс mean sensitivity – MS) и увеличение площади скотом (высокий индекс MD) ассоциируются с минимальными уровнями sFas/Apo-1 и максимальными sFasL в СЖ [57].

В литературе изучаются факторы повреждения и регенерации нервной ткани, образующиеся в ответ на стресс-реакцию. Один из них, нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), стимулирует рост нервной ткани, влияет на метаболизм и внутреннюю структуру нейронов. Исследователи доказали, что уровень BDNF в сыворотке крови больных ПОУГ выше, чем у здоровых лиц [59].

А.Ф. Габдрахманова и соавт. [60] установили, что концентрации BDNF в СЖ у пациентов с ПОУГ I–IV стадий (25 пациентов, 50 глаз) значительно превышали аналогичные показатели в группе контроля (6 человек, 12 образцов СЖ), достоверно увеличиваясь от II к III стадии болезни [60]. При проведении корреляционного анализа уровня BDNF в СЖ и остроты зрения пациентов обнаружена статистически значимая умеренная отрицательная корреляция ($r = -0,31$, $p < 0,05$). По мере снижения зрения наблюдается компенсаторное увеличение локального содержания BDNF. Особо отметим, что в этой работе показана отрицательная корреляция нейротрофического фактора и показателя суммарного поля зрения.

Аналогичные данные представлены в работе А.А. Шпак и соавт. [61]. Исследователями показан статистически значимый прогрессивный рост уровня BDNF в ВГЖ пациентов по мере прогрессирования заболевания, повышение концентрации этого пептида в СЖ и СК больных на II–IV стадиях ПОУГ. Выявлена достоверная обратная корреляция содержания BDNF в ВГЖ с периметрическим индексом (visual field index – VFI) [61].

Гликолитический фермент — нейронспецифическая эналаза, присутствующая во всех клетках человеческого организма, является надежным критерием нейрональной деструкции. Установлено, что уровни NSE в СЖ у пациентов с ПОУГ I–IV стадий значимо выше, чем в группе контроля. Показано нарастание содержания NSE от I к III стадии болезни [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря активным исследованиям механизмов развития глаукоматозной оптической нейропатии, внедрению высокочувствительных аналитических технологий, появилась возможность проводить работы по определению патогенетически ориентированных параметров заболевания. При этом, несмотря на большое количество исследований, на сегодняшний день нет достаточных данных для валидации потенциальных биомаркеров нейродегенерации. Корреляционный анализ ряда параме-

тров лабораторных и клинко-инструментальных исследований показал взаимосвязи, позволяющие считать потенциальными биомаркерами развития заболевания целый ряд иммунологических и биохимических показателей при условии проведения дальнейших масштабных исследований с определением значимости этих показателей в диагностике и прогнозе течения оптиконеуропатии при ПОУГ.

Литература/References

1. 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 [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]
2. Goyal A., Srivastava A., Sihota R., Kaur J. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. Curr. Eye Res. 2014; 39 (8): 823–9. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.556299>
3. Wang S., Bao X. Hyperlipidemia, blood lipid level, and the risk of glaucoma: A Meta-Analysis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019; 60 (4): 1028–43. doi:10.1167/iovs.18-25845
4. Li S., Zhang A., Cao W., Sun X. Elevated plasma endothelin-1 levels in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. Journal of ophthalmology. 2016; 2016: 2678017. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2678017>
5. Gramlich O.W., Beck S., Hohenstein-Blauleit N.V.T., et al. Enhanced insight into the autoimmune component of glaucoma: IgG autoantibody accumulation and pro-inflammatory conditions in human glaucomatous retina. PloS One. 2013; 8 (2): e57557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057557>
6. Yildirim O., Ateş N.A., Ercan B., et al. Role of oxidative stress enzymes in open-angle glaucoma. Eye. 2005; 19 (5): 580. doi: 10.1038/sj.eye.6701565
7. Rokicki W., Zalejska-Fiolka J., Pojda-Wilczek D., et al. Differences in serum oxidative status between glaucomatous and nonglaucomatous cataract patients. BMC ophthalmology. 2017; 17 (1): 13. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0409-3>
8. Erdurmus M., Yagci R., Ahs O., et al. Antioxidant status and oxidative stress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. Curr. Eye Res. 2011; 36 (8): 713–8. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.584370>
9. Nucci C., Di Piero D., Varesi C., et al. Increased malondialdehyde concentration and reduced total antioxidant capacity in aqueous humor and blood samples from patients with glaucoma. Mol. Vis. 2013; 19: 1841. PMID: 23946639
10. Zanon-Moreno V., Pons S., Gallego-Pinazo R., et al. Involvement of nitric oxide and other molecules with redox potential in primary open angle glaucoma. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2008; 83: 365–72.
11. Опенкова Е.Ю., Коробейникова Э.Н., Рыкун В.С., Винькова Г.А. Анализ состояния биохимических показателей в сыворотке крови и слезной жидкости у больных первичной открытоугольной глаукомой. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 5: 8–11. [Openkova E.Yu., Korobeynikova E.N., Rykun V.S., Vin'kova G.A. Analysis of the state of biochemical parameters in the serum and tear fluid in patients with primary open-angle glaucoma. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2013; 5: 8–11 (in Russian)].
12. Ghanem A.A., Arafa L.F., El-Baz A. Oxidative stress markers in patients with primary open-angle glaucoma. Curr. Eye Res. 2010; 35 (4): 295–301. <https://doi.org/10.3109/02713680903548970>
13. Балацкая Н.В., Фролков В.К., Киселева Т.Н. Состояние системы антиоксидантной защиты у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации при проведении фотодинамической терапии. Вестник восстановительной медицины. 2008; 6: 92–5. [Balatskaya N.V., Frolkov V.K., Kiseleva T.N. The state of the antioxidant defense system in patients with neovascular age-related macular degeneration during photodynamic therapy. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2008; 6: 92–5 (in Russian)].
14. Еричев В.П., Егоров Е.А. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (6): 98–105. eLibrary

- ID: 22921998 [Erichiev V.P., Egorov E.A. Pathogenesis of primary open angle glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130 (6): 98–105 (in Russian). eLibrary ID: 22921998].
15. Mousa A., Kondkar A.A., Al-Obeidan S.A., et al. Association of total antioxidants level with glaucoma type and severity. Saudi medical journal. 2015; 36 (6): 671. doi: 10.15537/smj.2015.6.10697
 16. Abu-Amero K.K., Kondkar A.A., Mousa A., Osman E.A., Al-Obeidan S.A. Decreased total antioxidants in patients with primary open angle glaucoma. Curr. Eye Res. 2013; 38 (9): 959–64. https://doi.org/10.3109/02713683.2013.794246
 17. Enghild J.J., Thogersen I.B., Oury T.D., et al. The heparin-binding domain of extracellular superoxide dismutase is proteolytically processed intracellularly during biosynthesis. J. Biol. Chem. 1999; 274 (21): 14818–22. doi: 10.1074/jbc.274.21.14818
 18. Bagnis A., Izzotti A., Centofanti M., Sacca S.C., et al. Aqueous humor oxidative stress proteomic levels in primary open angle glaucoma. Exp. Eye Res. 2012; 103: 55–62. doi: 10.1016/j.exer.2012.07.011
 19. Rokicki W., Zaleska-Fiolka J., Pojda-Wilczek D., Kabiesz A., Majewski W. Oxidative stress in the red blood cells of patients with primary open-angle glaucoma. Clinical hemorheology and microcirculation. 2016; 62 (4): 369–78. doi: 10.3233/CH-152029
 20. Zanon-Moreno V., Asensio-Marquez E.M., Ciancotti-Oliver L., et al. Effects of polymorphisms in vitamin E-, vitamin C-, and glutathione peroxidase-related genes on serum biomarkers and associations with glaucoma. Mol. Vis. 2013; 19: 231. PMID: 23401652
 21. Винькова Г.А. Изучение липидного профиля у больных первичной открытоугольной глаукомой. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2014; (5–2): 203–5. [Vin'kova G.A. Study of the lipid profile in patients with primary open-angle glaucoma. Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk. 2014; (5–2): 203–5 (in Russian)].
 22. Gnana-Prakasam J.P., Martin P.M., Mysona B.A., et al. Hcpidin expression in mouse retina and its regulation via lipopolysaccharide/Toll-like receptor-4 pathway independent of Hfe. Biochem. J. 2008; 411 (1): 79–88. doi:10.1042/BJ20071377
 23. Sorkhabi R., Ghorbanihaghjo A., Javadzadeh A., Motlagh B.F., Ahari S.S. Aqueous humor hepcidin prohormone levels in patients with primary open angle glaucoma. Mol. Vis. 2010; 16: 1832. PMID: 21031015
 24. Grus F.H., Joachim S.C., Sandmann S., et al. Transthyretin and complex protein pattern in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma. Mol. Vis. 2008; 14: 1437. PMID: 18682810
 25. Tripathi R.C., Borisuth N.S., Tripathi B.J., Gotsis S.S. Quantitative and qualitative analyses of transferrin in aqueous humor from patients with primary and secondary glaucomas. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1992; 33 (10): 2866–73. PMID:1526736
 26. Duan X., Xue P., Wang N., et al. Proteomic analysis of aqueous humor from patients with primary open angle glaucoma. Mol. Vis. 2010; 16: 2839. PMID: 21203405
 27. Бунин А.Я. Исследование гемодинамики глаз у больных глаукомой. Вестник офтальмологии. 1967; 1: 31–3. [Bunin A.Ya. The study of hemodynamics of the eye in patients with glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 1967; 1: 31–3 (in Russian)].
 28. Бунин А.Я. Гемодинамика глаз и методы ее исследования. Москва: Медицина; 1971. [Bunin A.Ya. Hemodynamics of the eye and methods of its research. Moscow: Meditsina; 1971 (in Russian)].
 29. Balaratnasingam C., Morgan W.H., Bass L., et al. Time-dependent effects of focal retinal ischemia on axonal cytoskeleton proteins. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010; 51 (6): 3019–28. doi:10.1167/iovs.09-4692
 30. Romano C., Price M.T., Almlı T., Olney J.W. Excitotoxic neurodegeneration induced by deprivation of oxygen and glucose in isolated retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998; 39 (2): 416–23.
 31. Januleviciene I., Sliesoraityte I., Siesky B., Harris A. Diagnostic compatibility of structural and haemodynamic parameters in open-angle glaucoma patients. Acta Ophthalmol. 2008; 86 (5): 552–7. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01091.x
 32. Kargi S.H., Altın R., Koksall M., et al. Retinal nerve fiber layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Eye. 2005; 19 (5): 575–9. doi: 10.1038/sj.eye.6701582
 33. 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. Curr. Eye Res. 2017; 42 (3): 411–7. doi: 10.1080/02713683.2016.1184281
 34. Павленко Т.А., Безнос О.В., Григорьев А.В., Давыдова Н.Г., Чеснокова Н.Б. Эндотелины в слезной жидкости больных с первичной открытоугольной глаукомой как маркеры и предикторы тяжести глаукоматозного процесса. Современные технологии в офтальмологии. 2018; 3: 86–8. [Pavlenko T.A., Beznos O.V., Grigor'ev A.V., Davydova N.G., Chesnokova N.B. Endothelin in the lacrimal fluid of patients with primary open-angle glaucoma as markers and predictors of the severity of the glaucomatous process. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2018; 3: 86–8 (in Russian). OAI-PMH ID: oai:eyepress.ru:article27924].
 35. Tezel G., Kass M.A., Kolker A.E., Becker B., Wax M.B. Plasma and aqueous humor endothelin levels in primary open-angle glaucoma. Journal Glaucoma. 1997; 6 (2): 83–9. PMID:9098815.
 36. Choritz L., Machert M., Thieme H. Correlation of endothelin-1 concentration in aqueous humor with intraocular pressure in primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53 (11): 7336–42. doi:10.1167/iovs.12-10216
 37. Kunimatsu S., Mayama C., Tomidokoro A., Araie M. Plasma endothelin-1 level in Japanese normal tension glaucoma patients. Curr. Eye Res. 2006; 31 (9): 727–31. https://doi.org/10.1080/02713680600837382
 38. Chen H.Y., Chang Y.C., Chen W.C., Lane H.Y. Association between plasma endothelin-1 and severity of different types of glaucoma. Journal of glaucoma. 2013; 22 (2): 117–22. doi: 10.1097/IJG.0b013e31822e8c65
 39. Moreno M.C., Campanelli J., Sande P., et al. Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure. Free Radic. Biol. Med. 2004; 37 (6): 803–12. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.001
 40. Galassi F., Renieri G., Sodi A., et al. Nitric oxide proxies and ocular perfusion pressure in primary open angle glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88 (6): 757–60. doi: 10.1136/bjo.2003.028357
 41. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol. Rev. 1991; 43: 109–42.
 42. Javadiyan S., Burdon K.P., Whiting M.J., et al. Elevation of serum asymmetrical and symmetrical dimethylarginine in patients with advanced glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53 (4): 1923–7. doi:10.1167/iovs.11-8420
 43. Turgut B., Kaya M., Arslan S., et al. Levels of circulating homocysteine, vitamin B6, vitamin B12, and folate in different types of open-angle glaucoma. Clin. Interv. Aging. 2010; 5: 133. PMID: 20458351
 44. Ghanem A.A., Mady S.M., ElAwady H.E., Arafa L.F. Homocysteine and hydroxyproline levels in patients with primary open-angle glaucoma. Curr. Eye Res. 2012; 37 (8): 712–8. https://doi.org/10.3109/02713683.2012.669512
 45. Krishna Vadlapatla R., Dutt Vadlapudi A., Mitra A.K. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): a potential target for intervention in ocular neovascular diseases. Current drug targets. 2013; 14 (8): 919–35.
 46. Tezel G., Wax M.B. Hypoxia-inducible factor 1 α in the glaucomatous retina and optic nerve head. Arch. Ophthalmol. 2004; 122 (9): 1348–56. doi:10.1001/archophth.122.9.1348
 47. Kitaoka Y., Kitaoka Y., Kwong J.M., et al. TNF-alpha-induced optic nerve degeneration and nuclear factor kappa B p65. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006; 47 (4): 1448–57. doi:10.1167/iovs.05-0299
 48. Abcouwer S.F., Shanmugam S., Gomez P.F., et al. Effect of IL-1beta on survival and energy metabolism of R28 and RGC-5 retinal neurons. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008; 49 (12): 5581–92. doi:10.1167/iovs.07-1032
 49. Барычева Л.Ю., Хайт Г.Я., Какулия М.Г., Берновская А.А., Какулия Д.М. Клинико-патогенетическое значение про- и противовоспалительных цитокинов в развитии первичной открытоугольной глаукомы. Современные проблемы науки и образования. 2017; 2: 54–5. http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26250. [Barycheva L.Yu., Khayt G.Ya., Kakuliya M.G., Bernovskaya A.A., Kakuliya D.M. Clinical and pathogenetic significance of pro- and anti-inflammatory cytokines in the development of primary open-angle glaucoma. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2017; 2: 54–5 (in Russian). http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26250].
 50. Слепова О.С., Арапиев М.У., Ловпаче Д.Н., Балацкая Н.В., Куликова И.Г. Особенности местного и системного цитокинового статуса у здоровых разного возраста и пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2016; 15 (1): 3–12. https://doi.org/10.1097/00004647-199605000-00004. [Slepova O.S., Arapiev M.U., Lovpache D.N., Balatskaya N.V., Kulikova I.G. Specifics of local and systemic cytokine profile in healthy people of different ages and patients with early stage of primary open-angle glaucoma. Natsional'nyy zhurnal glaukoma. 2016; 15 (1): 3–12 (in Russian). https://doi.org/10.1097/00004647-199605000-00004].
 51. Маркелова Е.В., Кириенко А.В., Чикаловец И.В., Додадова Л.П. Характеристика системы цитокинов и ее роль в патогенезе первичных глауком. Фундаментальные исследования. 2014; 2: 110–6. [Markelova E.V., Kirienko A.V., Chikalovets I.V., Dogadova L.P.

- Characteristics of the cytokine system and its role in the pathogenesis of primary glaucoma. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 2: 110–6 (in Russian)].
52. *Kondkar A.A., Sultan T., Almobarak F.A., et al.* Association of increased levels of plasma tumor necrosis factor alpha with primary open-angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2018; 12: 701. doi: 10.2147/OPTH.S162999
 53. *Maruyama I., Ohguro H., Ikeda Y.* Retinal ganglion cells recognized by serum autoantibody against γ -enolase found in glaucoma patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41 (7): 1657–65. PMID: 10845582
 54. *Ikeda Y., Maruyama I., Nakazawa M., Ohguro H.* Clinical significance of serum antibody against neuron-specific enolase in glaucoma patients. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2002; 46 (1): 13–7. PMID: 11853708
 55. *Tezel G., Edward D.P., Wax M.B.* Serum autoantibodies to optic nerve head glycosaminoglycans in patients with glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117 (7): 917–24. doi:10.1001/archophth.117.7.917
 56. *Wax M.B., Tezel G., Kawase K., Kitazawa Y.* Serum autoantibodies to heat shock proteins in glaucoma patients from Japan and the United States. *Ophthalmology*. 2001; 108 (2): 296–302. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00525-X](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00525-X)
 57. *Слепова О.С., Фролов М.А., Морозова Н.С., Фролов А.М., Ловпаче Д.Н.* Маркеры Fas-опосредованного апоптоза при первичной открытоугольной глаукоме и возможности их фармакологической коррекции. *Вестник офтальмологии*. 2012; 128 (4): 27–31. [*Slepova O.S., Frolov M.A., Morozova N.S., Frolov A.M., Lovpache D.N.* Markers of Fas-mediated apoptosis in primary open-angle glaucoma and opportunities of their pharmacological correction. *Vestnik oftal'mologii*. 2012; 128 (4): 27–31 (in Russian)].
 58. *Razeghinejad M.R., Kamali-Sarvestani E.* Aqueous humor levels of soluble Fas and Fas-ligand in patients with primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma. *Iranian Journal of Immunology*. 2007; 4 (4): 215–9.
 59. *Ghaffariyeh A., Honarpisheh N., Heidari M.H., Puyan S., Abasov F.* Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker in primary open-angle glaucoma. *Optom. Vis. Sci.* 2011; 88 (1): 80–5. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181fc329f
 60. *Габдрахманова А.Ф., Азнабаева Л.Ф., Курбанов С.А., Абизильдина Г.Ш.* Молекулярные механизмы нейродегенерации при первичной открытоугольной глаукоме. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018; 13; 1 (73): 61–5. [*Gabdrakhmanova A.F., Aznabaeva L.F., Kurbanov S.A., Abizil'dina G.Sh.* Molecular mechanisms of neurodegeneration in primary open-angle glaucoma. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2018; 13; 1 (73): 61–5 (in Russian)].
 61. *Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А., Козлова К.И., Гуляева Н.В.* Нейротрофические факторы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и возрастной катарактой. Сообщение 2. Нейротрофический фактор головного мозга. *Офтальмохирургия*. 2018; 4: 46–51. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-4-46-51>. [*Shpak A.A., Gekht A.B., Druzhkova T.A., Kozlova K.I., Gulyaeva N.V.* Neurotrophic factors in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. Part 2. Brain-derived neurotrophic factor. *Oftal'mokhirurgiya*. 2018; 4: 46–51 (in Russian). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-4-46-51>].

Вклад авторов в работу: О.А. Киселева, Н.В. Балацкая — идея и концепция обзора, финальное редактирование статьи; А.М. Бессмертный, Л.В. Якубова — анализ литературы, написание статьи; В.И. Котелин — сбор литературы, написание статьи

Поступила: 02.06.2019

Переработана: 12.07.2019

Принята к печати: 07.10.2019

Originally received: 02.06.2019

Final revision: 12.07.2019

Accepted: 07.10.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Ольга Александровна Киселева, д-р мед. наук, начальница отдела глаукомы

Наталья Владимировна Балацкая, канд. биол. наук, начальница отдела иммунологии и вирусологии

Александр Маркович Бессмертный, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы

Лия Вагизовна Якубова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы

Владислав Игоревич Котелин, аспирант отдела глаукомы

Для контактов: Александр Маркович Бессмертный, bessmeram@gmail.com

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

Olga A. Kiseleva, Dr. of Med. Sci., head, glaucoma department

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

Aleksander M. Bessmertny, Dr. of Med. Sci., senior researcher, glaucoma department

Lia V. Yakubova, Cand. of Med. Sci., senior researcher, glaucoma department

Vladislav I. Kotelin, Ph.D. student, glaucoma department

Contact information: Aleksander M. Bessmertny, bessmeram@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-94-101>

Клинические формы глазных проявлений аллергии: возможности терапии

М.А. Ковалевская, Л.А. Филина

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

*В обзоре представлены основные клинические формы глазной аллергии. Современная классификация аллергических заболеваний конъюнктивы разделяет их на несколько типов в соответствии с наличием или отсутствием пролиферативных изменений, осложненных атопическим дерматитом или механическим ар-
тифициальным раздражением. Выделяют: 1) аллергический конъюнктивит без пролиферативных изменений, который включает сезонный аллергический конъюнктивит и хронический аллергический конъюнктивит, где симптомы сохраняются в течение года; 2) атопический кератоконъюнктивит — хроническое аллергическое заболевание конъюнктивы у пациентов с атопическим дерматитом; 3) весенний кератоконъюнктивит (ВКК) с конъюнктивальным и пролиферативными изменениями — папиллярной гиперплазией конъюнктивы с вовлечением в процесс роговицы (поверхностный точечный кератит, эрозия, персистирующий дефект эпителия, стерильная язва роговицы); 4) гигантский папиллярный конъюнктивит (ГПК), сопровождающийся пролиферативными изменениями на верхнем веке и в верхнем своде конъюнктивы глазного яблока, вызванными механическим раздражением (контактные линзы, глазные протезы или хирургические швы). Для лечения этих состояний применяются препараты искусственной слезы, местные антигистаминные препараты, стабилизаторы мембран тучных клеток, препараты двойного действия, предпочтительно без консервантов, нестероидные противовоспалительные средства, вазоконстрикторы, имеющие побочные эффекты. Олопатадин 1 мг/1 мл, не содержащий консервант (Олофтадин ЭКО), обладает определенными преимуществами за счет комбинации антигистаминного и мембраностабилизирующего действия. Антигистаминный компонент обеспечивает купирование острой реакции, при этом происходит накопление его эффекта за счет наличия мембраностабилизирующего компонента. Препарат безопасен при длительной терапии.*

Ключевые слова: аллергические конъюнктивиты; сезонный; атопический кератоконъюнктивит; весенний; гигантский папиллярный; медикаментозное лечение

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Данный аналитический обзор выполнен при поддержке акционерного общества «Акрихин». АО «Акрихин» не оказывало какого-либо влияния на дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов.

Для цитирования: Ковалевская М.А., Филина Л.А. Клинические формы глазных проявлений аллергии: возможности терапии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 94-101.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-94-101>

Clinical forms of allergic eye manifestations: prospects of therapy

Maria A. Kovalevskaya, Lilia A. Filina

Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia
m.kovalevskaja@vsmaburdenko.ru

The review presents the main clinical forms of eye allergy. The modern classification of conjunctival allergic diseases (CAD) divides them into several types according to the presence or absence of proliferative changes complicated by atopic dermatitis or mechanical artifactual irritation. These include: 1) allergic conjunctivitis (AC) without proliferative changes, including seasonal allergic conjunctivitis and chronic allergic conjunctivitis, in which the symptoms persist the whole year; 2) atopic keratoconjunctivitis, a chronic allergic conjunctival disease affecting patients with atopic dermatitis, 3) spring keratoconjunctivitis with conjunctival and proliferative changes — papillary conjunctival hyperplasia with the involvement of the cornea (superficial punctate keratitis, erosion, persistent epithelial defect, sterile corneal ulceration), 4) giant papillary conjunctivitis (GPC) accompanied by proliferative changes in the upper lid and the arch of the conjunctiva of the eyeball, caused by mechanical irritation factors (contact lenses, eye prostheses, or surgical sutures). To treat these conditions, the following groups of medications are used: artificial tears; topical antihistamine drugs; mast cell membrane stabilizers; dual-action drugs, preferably without preservatives, nonsteroid anti-inflammatory medications and vasoconstrictors having side effects. Olopatadin 1 mg/1 ml, preservative free (Olofadin -ECO), has certain advantages due to the fact that it combines antihistamine and membrane stabilizing action. Due to the presence of an antihistamine component in the composition, an acute reaction is stopped, while the effect of the drug is accumulated due to the presence of a membrane-stabilizing component. It is safe for long-term therapy.

Keywords: allergic conjunctivitis; seasonal; atopic keratoconjunctivitis; spring keratoconjunctivitis; giant papillary keratoconjunctivitis; drug treatment; olopatadine

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.

The analytical review has been prepared with the support of Akrikhin JSC, which did not exert any influence on the study design, analysis, or interpretation of the results.

For citation: Kovalevskaya M.A., Filina L.A. Clinical forms of allergic eye manifestations: prospects of therapy. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 94-101 (in Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-94-101>

Аллергия — пятая по численности группа хронических заболеваний, поражающая 36–40 % населения земного шара, в том числе аллергическими конъюнктивитами страдает приблизительно 15–20 % населения в мире. При этом распространенность данной патологии постоянно растет, что связано с загрязнением воздуха, курением и другими факторами, повышающими чувствительность к аллергенам. Глазные аллергозы относятся к числу высокораспространенных заболеваний, отражая общую распространенность аллергии [1].

Клинические формы глазной аллергии очень разнообразны и проявляются поражением кожи век, переднего и заднего отдела органа зрения [2]. Патологический процесс в органе зрения возникает, как правило, при тяжелых или затяжных аллергических реакциях, когда развивается поздняя фаза аллергического ответа. Аллергическое заболевание конъюнктивы (АЗК) определяется как воспалительное заболевание, связанное с аллергией I типа, сопровождающейся некоторыми

субъективными и объективными симптомами. Основой этого процесса является разрушение клеточных мембран до арахидоновой кислоты, которая в дальнейшем преобразуется в простагландины, лейкотриены и тромбоксан (мощные медиаторы воспаления, стимулирующие болевые рецепторы и миграцию лейкоцитов). Основным элементом аллергического ответа в тканях глаза является тучная клетка. При взаимодействии тучной клетки со специфическим аллергеном происходит выделение в окружающие ткани химических медиаторов, в первую очередь гистамина, который повышает проницаемость сосудов, вызывает вазодилатацию и повышение секреции слизи. В соответствии с классификацией S. Vonini и соавт. [3] выделяют сезонные аллергические конъюнктивиты (САК) — острые; круглогодичные аллергические конъюнктивиты — хронические (КАК); весенний кератоконъюнктивит (ВКК); атопический кератоконъюнктивит (АКК); гигантский папиллярный конъюнктивит (ГПК). Современная классификация аллергических заболеваний конъюнктивы

(АЗК) разделяет их на несколько типов в соответствии с наличием или отсутствием пролиферативных изменений, осложненных атопическим дерматитом или механическим искусственным раздражением: аллергический конъюнктивит (АК) без пролиферативных изменений, включая САК, где есть сезонность клинических проявлений, и хронический аллергический конъюнктивит, где симптомы сохраняются в течение года; АКК — хроническое аллергическое заболевание конъюнктивы у пациентов с атопическим дерматитом, ВКК с конъюнктивальными пролиферативными изменениями — папиллярная гиперплазия конъюнктивы с вовлечением в процесс роговицы (поверхностный точечный кератит, эрозия, персистирующий дефект эпителия, стерильная язва роговицы); ГПК, который сопровождается пролиферативными изменениями в верхнем своде конъюнктивы глазного яблока, вызванные механическими раздражениями (контактные линзы, глазные протезы или хирургические швы) [4–6].

Клинически ГПК отличается от ВКК отсутствием поражения роговицы и имеет другую папиллярную форму. У людей, страдающих САК, его симптомы появляются в определенное время, например, как реакция на пыльцу растений в период их цветения. Для пациентов с САК типично отсутствие аллергических проявлений в зимние месяцы, когда при более прохладной погоде уменьшается количество аллергенов в воздухе [3, 6]. В противоположность этому у лиц, страдающих КАК, симптомы могут наблюдаться на протяжении всего года; данная форма АК может вызываться не только сезонными аллергенами, хотя они тоже могут играть важную роль в развитии заболевания. Конъюнктивит обычно приобретает молочный оттенок в связи с тем, что ее поверхностные сосуды не видны из-за отека соединительной ткани. Считается, что отек является прямым следствием повышенной проницаемости сосудов, вызванной высвобождением гистамина из тучных клеток конъюнктивы.

При симптомах острого АК могут быть эффективны различные группы препаратов, воздействующих на определенные звенья воспалительного и аллергического каскада. К ним относятся:

- препараты искусственной слезы;
- местные антигистаминные препараты;
- стабилизаторы мембран тучных клеток;
- препараты двойного действия, предпочтительно без консервантов (Олофтадин ЭКО, олопатадин 1 мг/1мл);
- вазоконстрикторы (имеют побочные эффекты);
- нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

ВКК (весенний кератоконъюнктивит) является хроническим билатеральным воспалением конъюнктивы и зачастую ассоциируется с наличием атопии у пациента или в его семейном анамнезе. Более чем у 90 % пациентов с ВКК присутствует одно или несколько проявлений атопии, таких как астма, экзема или сезонный аллергический ринит. ВКК проявляется резко выраженным зудом, ощущением инородного тела, густым тягучим слизистым от-

деляемым, светобоязнью и инъекцией конъюнктивы. В клинике ВКК выделяют 2 формы: пальпебральную и лимбальную. Классическим объективным признаком поражения конъюнктивы при пальпебральной форме ВКК является наличие гигантских сосочков. Чаще всего они появляются в верхней тарзальной части конъюнктивы. Гигантские сосочки имеют большие размеры и характеризуются полигональными разрастаниями с плоской поверхностью, по своему внешнему виду напоминая «булыжную мостовую». Сверху они могут быть покрыты слоем слизи. В тяжелых случаях сосочки большого размера могут механически приводить к возникновению птоза.

Лимбальная форма ВКК чаще всего развивается у темнокожих представителей Африки или Индии. Из названия данной формы следует, что сосочки располагаются преимущественно в области лимба, имея при этом мутный гелеобразный вид. Часто их появление сочетается с множественными белыми пятнами (точками Горнера — Грантаса), которые являются скоплениями отмерших клеток эпителия и эозинофилов. Поражения роговицы могут быть различными. Точечная эпителиальная кератопатия (ТЭК) может быть следствием токсического воздействия медиаторов воспаления, высвобождающихся из конъюнктивы. Поскольку области ТЭК постепенно сливаются, они могут приводить к возникновению открытой эпителиальной эрозии, которая заканчивается образованием щитовидной язвы, обычно неглубокой, с белым неровным эпителиальным краем. Этот признак является патогномоничным для ВКК. Еще одним вариантом вовлечения роговицы является весенний псевдогеронтоксон, представляющий собой дегенеративное изменение роговицы на ее периферии, подобное старческой дуге.

В связи со значительной распространенностью аллергических болезней у детей большую актуальность приобретает проблема их профилактики и лечения. Взгляд на некоторые профилактические мероприятия в последние годы изменился. Так, было замечено, что в многодетных семьях, где дети достаточно часто болели респираторными инфекциями, частота аллергических заболеваний была ниже, чем среди редко болеющих детей. Этот феномен объясняется «гигиенической теорией» — недостаточной «тренировкой» Th1-ответа у редко болеющих детей. Изучены особенности местного воспалительного процесса и иммунного реагирования 76 больных детей с аллергическими заболеваниями глаз, из них 34 были с аллергическими изменениями глазной поверхности и 42 — с инфекционными изменениями. На основании изучения гематологических индексов у детей с инфекционными изменениями выявлены аллергические повреждения глаз по типу гиперчувствительности замедленного типа, сопровождающиеся увеличением лейкоцитарного индекса интоксикации, индекса сдвига лейкоцитов, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, комплемента C3 и IgG в слезной жидкости. У больных детей с аллергическими изменениями отмечено повышение индекса аллергизации, IgE в крови, уровня С-реактивного белка, циркулирующих иммунных комплексов, IgG и IgM в слезной жидкости [6, 7].

Поскольку существует множество подходов к лечению ВКК, выбор которых должен быть основан на степени тяжести заболевания, данных пациентов необходимо направлять к офтальмологу [8]. Тем не менее врач общей практики в качестве стартовой терапии может назначить препарат двойного действия: олопатадин 1 мг/1мл, не содержащий консервант (Олофтадин ЭКО), обладающий комбинацией антигистаминного и мембраностабилизирующего действия. Антигистаминный компонент обеспечивает купирование острой реакции, при этом происходит накопление эффекта препарата за счет наличия мембраностабилизирующего компонента. Он безопасен при длительной терапии.

Кроме того, в качестве дополнительной терапии при ВКК, трудно поддающемся лечению, доказал свою эффективность прием аспирина. Аспирин ацетилирует энзим циклооксигеназы, предотвращая тем самым образование простагландина D2 [9].

Направление таких пациентов к офтальмологу является обязательным с целью продолжения лечения при помощи местных стероидов как наиболее эффективного класса препаратов. Они должны назначаться офтальмологами в минимальной эффективной концентрации и на как можно меньший период. Применение глюкокортикостероидов в составе комплексной терапии позволяет снизить воспалительную реакцию за счет угнетения действия фермента фосфолипазы A2 [6].

Системные стероиды обычно не используют при заболевании средней степени тяжести, а применяют в тяжелых случаях [10]. Местное использование раствора циклоспорина может применяться в качестве альтернативы стероидам и является эффективным в уменьшении некоторых симптомов и признаков ВКК без развития побочных реакций. Циклоспорин А 0,05 % обладает способностью подавления продукции и активации интерлейкина 2Т-лимфоцитами, таким образом, также снижая воспалительную реакцию, обладая при этом накопительным эффектом. Применение длительного курса Циклоспорина А 0,05 % позволило отказаться от механической деструкции крупных фолликулов конъюнктивы верхнего века и купировало сезонное обострение весеннего катара [11]. Отмечена безопасность и эффективность применения 0,003 % суспензии такролимуса для невосприимчивого к лечению ВКК, несмотря на плохую приверженность пациентов лечению из-за его неблагоприятных эффектов [12]. Циклоспорин А одобрен для лечения сухих кератоконъюнктивитов и может стать еще одним средством лечения АК. Показано, что лечение АК при помощи Циклоспорина А дает удовлетворительные результаты, пациенты отмечают облегчение симптомов в течение первой недели лечения [13].

В лечении ВКК появились новые векторы, которые требуют дальнейшего изучения: применение глазных капель на основе природной молекулы эктоина для восстановления и поддержания функционального состояния липидного слоя слезной пленки в фармакотерапии аллергических заболеваний глазной поверхности [14]. Представлены результаты лечения АК с помощью глазных капель, содержащих молекулу эктоина с мембраностабилизирующим действием. Эктоин увеличи-

вает гидратацию поверхности и стабилизацию тучных клеток [15].

АКК (атопический кератоконъюнктивит) представляет собой билатеральное воспаление конъюнктивы и век, четко связанное с атопическим дерматитом. Приблизительно в 25 % случаев при атопическом дерматите может возникать АКК. Атопический дерматит является наследственным заболеванием, которое обычно манифестирует в детском возрасте; при этом с возрастом выраженность симптомов может уменьшаться [16]. При АКК в патологический процесс может вовлекаться кожа и края век, конъюнктивы, роговица и хрусталик. Поражение кожи век может иметь вид экзематозного дерматита, проявляющегося сухой, воспаленной кожей с наличием чешуек [17]. По краям век можно выявить дисфункцию мейбомиевых желез и кератинизацию. Часто также имеет место инфицирование краев век стафилококком, что в свою очередь может приводить к развитию блефарита. Возможно развитие отека конъюнктивы с типичной папиллярной реакцией, которая, в отличие от таковой при ВКК, больше проявляется на нижней тарзальной конъюнктиве. Гиперплазия в области лимба может проявляться гелеподобным помутнением, как при лимбальной форме ВКК. Фиброзирование или рубцевание конъюнктивы может приводить к возникновению симблефарона [18]. Вовлечение роговицы варьирует от точечных кератопатий на ранней стадии заболевания до неоваскуляризации, рубцевания стромы и возможного изъязвления [19]. Поражения хрусталика при АКК включают развитие передней и задней субкапсулярной катаракты. Помутнения хрусталика обычно билатеральные, появляются в возрасте до 20 лет, прогрессируют медленно и могут быть связаны с длительным применением местных кортикостероидов [12].

Лечение пациентов с АКК подобно лечению ВКК и должно назначаться офтальмологом. Как и при ВКК, местные стабилизаторы мембран тучных клеток и местные кортикостероиды обеспечивают значительное облегчение симптомов [20]. Стабилизаторы мембран тучных клеток должны применяться на протяжении нескольких недель и недостаточны для получения клинического эффекта, а одновременное периодическое проведение пульс-терапии стероидами может помочь контролировать симптомы аллергии. Использование системных блокаторов H1 гистаминовых рецепторов также может быть эффективным. Назначение системных стероидов требуется крайне редко, за исключением случаев, угрожающих потерей зрения. Системное применение Циклоспорина А, продемонстрировавшее свою эффективность в лечении атопических дерматитов, также может быть эффективным в контроле воспалительного процесса при АКК. Данный способ лечения должен использоваться исключительно в условиях иммунологического отделения.

ГПК (гигантский папиллярный конъюнктивит) является иммуннозависимым воспалительным заболеванием верхней тарзальной конъюнктивы. Согласно названию, основным проявлением ГПК является наличие «гигантских» сосочков, размером обычно более

0,3 мм в диаметре. Считается, что ГПК представляет собой иммунологическую реакцию на разнообразные инородные тела, которые могут вызывать длительное механическое раздражение верхней тарзальной конъюнктивы. Контактные линзы (жесткие или мягкие) являются наиболее частым раздражителем, но глазные протезы, выступающие склеральные образования, а также неприкрытые швы после хирургического вмешательства также могут приводить к развитию ГПК. Лечение пациентов с ГПК схоже с терапией АКК и ВКК и также должно назначаться офтальмологом.

Целью лечения ГПК является разрешение симптомов и восстановление возможности носить контактные линзы или глазные протезы. Устранение раздражителя в виде инородного тела является основным условием лечения, и если при выступающих послеоперационных швах или склеральных бляшках это вполне приемлемо, то при ношении контактных линз или глазных протезов необходимость отказа от них может вызвать нежелание пациента. К счастью, для того чтобы уменьшить выраженность симптомов ГПК, не обязательно полностью прекращать ношение контактных линз. Существенного уменьшения симптомов и признаков можно достичь и путем замены материала, из которого изготовлены линзы или же раствора по уходу за ними. Применение дезинфицирующих растворов, содержащих консерванты, должно быть прекращено. Перевод пациента с линз длительного ношения на одноразовые контактные линзы или линзы с более частой заменой также может предотвратить накопление белков, которые могут являться антигенным стимулом развития ГПК. Жесткие газопроницаемые линзы могут обеспечить уменьшение симптоматики, если это не было достигнуто при смене мягких линз, поскольку у жестких линз намного ниже способность к образованию депозитов. Медикаментозное лечение ГПК включает стабилизаторы мембран тучных клеток и антигистаминные препараты, как и при описанных выше формах. Следует с осторожностью применять местные кортикостероиды [21].

В патогенезе аллергических заболеваний, в частности АК, ключевая роль отводится гистамину и гистаминовым H1-рецепторам, поэтому антагонисты H1-рецепторов являются общепризнанными препаратами первого выбора в лечении аллергии. Препараты данной группы высокоэффективны, хорошо переносятся, их терапевтическое действие начинается в течение первых минут после инстилляций, они имеют удобный режим закапывания и практически не оказывают побочного действия. К данной группе препаратов для лечения острого АК относится азеластин, высокоспецифичный антагонист H1-рецепторов второго поколения. Показана эффективность глазных капель азеластина, превышающая таковую плацебо, капель кромогликата и левокабастина. Доказаны клиническая эффективность монотерапии азеластином в лечении различных АК, а также при его включении в схемы лечения острых инфекционных конъюнктивитов [22].

Существуют и другие формы глазной аллергии, которые не совсем вписываются в предложенную клас-

сификацию. К ним относятся контактные АК (контАК), которые развиваются вследствие воздействия агентов, обладающих аллергическим или токсическим эффектом. Этими агентами могут быть глазные капли, такие как гентамицин, неомицин, тобрамицин, противовирусные препараты, эпинефрин, пилокарпин и др. или консерванты, такие как бензалкония хлорид, хлоргексидин, ЭДТА, тимеросал и т. п., а также химические компоненты в составе косметики и лака для волос. Обычно веки такого пациента выглядят припухшими и отечными. При осмотре пальпебральной конъюнктивы можно увидеть фолликулярную реакцию, а при окрашивании роговицы флюоресцеином можно выявить точечную кератопатию. При таких процессах любой аллерген действует как самостоятельно, так и в качестве поливалентной, а также перекрестной аллергии. У больных с хроническим блефароконъюнктивитом, в патогенезе которого большое значение имеют аллергические реакции, показана эффективность офтальмоферона, в том числе у детей [23].

В данном случае предпочтительна монотерапия препаратом двойного действия без консервантов (Олопатадин 0,1%). Он является мощным селективным противоаллергическим/антигистаминным препаратом, фармакологические эффекты которого развиваются посредством нескольких различных механизмов действия. Этот препарат является антагонистом гистамина (главного медиатора аллергических реакций у человека) и предотвращает индуцированное гистамином высвобождение воспалительных цитокинов в клетках эпителия конъюнктивы. По результатам исследований *in vitro* предполагается ингибирование высвобождения провоспалительных медиаторов тучными клетками конъюнктивы.

У пациентов местное применение олопатадина в виде инстилляций в конъюнктивальный мешок позволяло уменьшить выраженность симптомов со стороны носа, часто сопутствующих АК. Олопатадин не оказывает клинически значимого влияния на диаметр зрачка. Показана его хорошая переносимость и высокая терапевтическая эффективность, действие препарата начинается уже через 3 мин после инстилляций и длительно сохраняется, что дает возможность его использования 2 раза в сутки.

В целом основной стратегией медикаментозного лечения является комбинированное применение различных лекарственных препаратов, действующих на различные медиаторы, которые участвуют в патогенезе аллергии.

Местные вазоконстрикторы. Существующие сосудосуживающие препараты доступны как в виде монопрепаратов, так и в сочетании с антигистаминными средствами и дают краткосрочное уменьшение инъекции сосудов и красноты. Показано быстрое и эффективное действие на гиперемии конъюнктивы отечественных глазных капель Полинадим в терапии аллергических заболеваний глаз [16]. Обычно вазоконстрикторы содержат нафазолин, фенилэфрин, оксиметазолин и тетризолин. Характерной проблемой применения вазоконстрикторов является то, что после отмены они вызывают реактивную инъекцию конъюн-

ктивы, воспаление и сухость (феномен отмены). Одной из особенностей применения является кратковременный мидриаз, о котором ранее не сообщалось. Кроме того, вазоконстрикторы неэффективны в отношении более тяжелых форм глазной аллергии, включая ААК и ВКК. Во многих странах Европы вазоконстрикторы применяются как средства дополнительной терапии и являются косметическими, а не лечебными агентами.

Антигистаминные препараты. Системные и/или местные антигистаминные препараты могут назначаться с целью облегчения острых симптомов, поскольку они блокируют взаимодействие гистамина с H1 и H2 гистаминовыми рецепторами в тканях глаза. На сегодняшний день доступны 2 вида системных блокаторов H1 гистаминовых рецепторов. Хотя системные антигистаминные средства зачастую способствуют облегчению глазных проявлений аллергии, пациенты могут испытывать ряд системных побочных эффектов, таких как сонливость и сухость во рту. Местные антигистаминные препараты конкурентно и обратимо блокируют гистаминовые рецепторы, что уменьшает зуд и покраснение глаз, однако лишь на короткое время. К тому же эти препараты не влияют на другие провоспалительные медиаторы, такие как простагландины и лейкотриены, рецепторы которых они не ингибируют. Местный препарат Левокабастин относится ко II поколению блокаторов H1 гистаминовых рецепторов и характеризуется быстрым началом действия, хорошей местной переносимостью и не вызывает нарушений аккомодации и повышения внутриглазного давления (ВГД). Более современные средства, такие как эмедастина дифумарат 0,5 %, продемонстрировали высокую эффективность в облегчении симптомов и признаков АК. Антигистаминные препараты II поколения назначаются 4 раза в день, быстро снимают зуд, клинические проявления аллергии, но, по данным достоверных исследований, не могут являться монотерапией глазной аллергии.

Стабилизаторы мембран тучных клеток. Механизм действия стабилизаторов мембран тучных клеток до конца не ясен. Возможно, они участвуют в фосфорилировании 78 000-d протеина, который прекращает секрецию гранул тучных клеток. Возможно также, что они усиливают ток ионов кальция внутрь клетки, предотвращая тем самым изменения со стороны мембраны, и/или снижают текучесть мембраны до начала дегрануляции тучной клетки. Снижение дегрануляции тучных клеток предотвращает выделение гистамина и других факторов хемотаксиса, находящихся в формирующемся и сформированном виде. Стабилизаторы мембран тучных клеток не устраняют уже имеющиеся симптомы аллергии, их применяют для профилактики дегрануляции тучных клеток до их очередного взаимодействия с аллергеном. В связи с этим их необходимо применять длительно и в сочетании с другими классами препаратов, но не в качестве монотерапии глазной аллергии.

Препараты двойного действия. Если целью является одновременно лечение и профилактика, следует воспользоваться средствами, сочетающими в себе и антигистаминный эффект, и стабилизацию мембран

тучных клеток. Существуют препараты, обладающие двойным эффектом и даже множественным — полиэффектом [24]. Однако среди них лишь олопатадин действует на тучные клетки, содержащие триптазу/химазу, тот вид тучных клеток, который в наибольшем количестве представлен в тканях конъюнктивы человека [25]. При этом олопатадин, как указывалось выше, является единственным препаратом, обладающим и антигистаминным, и мембраностабилизирующим действием, который официально одобрен для лечения всех симптомов и признаков АК [26]. Показано, что олопатадин позволяет эффективно контролировать симптомы и признаки, связанные с АК, на протяжении как минимум 16–24 ч после инстилляций. Он может применяться в качестве монотерапии глазной аллергии [27].

Многочисленные исследования были посвящены изучению эффективности и безопасности комплексной терапии АК, включающей 0,1 % олопатадин. Так, у 40 пациентов с АК проводили оценку интенсивности зуда и слезотечения, а также гиперемии и фолликулеза конъюнктивы; тест Ширмера-1; тест Норна; оценку симптома «дворников»; расчет показателя ксероза. Пациенты с обострением поллинозного АК получали инстилляцию 0,2 % олопатадина, инстилляцию поливинилпирролидона и поливинилового спирта без консерванта. Доказана высокая эффективность 0,2 % олопатадина [28].

НПВС (нестероидные противовоспалительные средства). Эти препараты действуют на циклооксигеназный метаболический путь и ингибируют выработку простагландинов и тромбосана. Они не действуют на те медиаторы воспаления, которые образуются при липооксигеназном пути, такие как лейкотриены [29]. НПВС, которые рекомендуются для лечения аллергии, эффективны для уменьшения зуда и инъекции конъюнктивы, однако не избавляют глаз от избытка иммунных клеток [30].

Кортикостероиды. Кортикостероиды остаются одними из наиболее сильнодействующих фармакологических препаратов, применяемых для лечения АК. Они действуют на первом этапе обмена арахидоновой кислоты посредством ингибирования фосфолипазы, ответственной за превращение фосфолипидов мембраны в арахидоновую кислоту. В отличие от НПВС, которые действуют лишь на уровне циклооксигеназного пути обмена, кортикостероиды эффективно блокируют и циклооксигеназный, и липооксигеназный пути. Кортикостероиды, однако, имеют ряд ограничений, включая побочные эффекты со стороны глаз, такие как замедление заживления ран, развитие вторичной инфекции, повышение ВГД и развитие катаракты. Кроме того, их противовоспалительные и иммуносупрессорные эффекты являются неспецифичными. Кортикостероиды доступны в различных формах выпуска и в различных дозировках. Негалогенизированные стероиды обладают несколько более слабым эффектом, но при этом оказывают меньше побочных эффектов на состояние глаз [31]. С другой стороны, такие средства, как преднизолон ацетат, обладают более выраженным эффектом, но и имеют больше побочных проявлений, этот препарат не-

доступен для местного применения в России. Относительно новый стероид — лотепреднола этабонат быстро метаболизируется при попадании в переднюю камеру, поэтому может быть весьма полезным в лечении поверхностных воспалительных процессов глаза, в частности роговицы [31]. Он имеет специфические показания при глазной аллергии и обладает меньшим количеством побочных эффектов со стороны глаз, но не зарегистрирован в России.

Общепринятым является правило, что стероиды должны назначаться исключительно офтальмологами на короткий период и только в тяжелых случаях глазной аллергии, резистентной к терапии, при их применении требуется мониторинг состояния роговицы и динамики ВГД.

Иммунотерапия. Данный способ лечения обычно применяется иммуноаллергологами, имеющими опыт его применения. Иммуноотерапия может оказывать хороший эффект при лечении некоторых пациентов с АК [32]. Иммуноотерапия предусматривает инъекции соответствующего антигена или антигенов в нарастающих дозах с целью ослабления специфического аллергического ответа. Экстракт для иммуноотерапии готовится на основе результатов кожных проб. Затем пациент получает подкожные инъекции в возрастающих дозах 1–2 раза в неделю на протяжении около 5 мес. После этой так называемой накопительной фазы пациент получает стабильную поддерживающую дозу, которая вводится от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц на протяжении нескольких лет. Обычно максимальный эффект достигается через год после начала введения поддерживающей дозы [33]. Аллергические заболевания, в основе которых лежит IgE-опосредованная реакция воспаления, имеют общую патогенетическую природу и, следовательно, общие принципы терапии, в которой, как известно, значительное место занимают антигистаминные препараты, что связано с обязательным участием гистамина в механизме развития главных симптомов аллергических заболеваний.

Имеющиеся в настоящее время возможности местной офтальмологической противоаллергической терапии включают фармацевтические препараты, обладающие различным механизмом действия, например стабилизаторы тучных клеток, антигистаминные препараты, комбинированные агенты, стероиды и НПВС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку распространенность аллергических процессов очень высока, пациенты с АК часто обращаются за помощью к врачам общей практики и поликлиническим офтальмологам. В таких случаях необходима как правильная диагностика для определения клинической формы глазного аллергоза, так и назначение адекватного лечения с правильным выбором эффективного и безопасного препарата для длительного применения.

Литература/References

1. Ковалевская М.А., Майчук Д.Ю., Бржевский В.В., Майчук Ю.Ф., Околов И.Н. Синдром «красного глаза». В кн.: Майчук Д. Ю., ред. Практическое руководство для врачей-офтальмологов. Москва; 2010. [Kovalevskaya M.A., Maychuk D.Yu., Brzhevsky V.V., Maychuk Yu. F., Okolov I.N. Red Eye Syndrome:

- In: Maychuk D.Yu., ed. Practical guide for ophthalmologists. Moscow; 2010 (In Russian)].
2. Abelson M.B., Shetty S., Korchak M., Butrus S.I., Smith L.M. Advances in pharmacotherapy for allergic conjunctivitis. Expert opinion on pharmacotherapy. 2015; 16 (8): 1219–31. doi: 10.1517/14656566.2015.1040760
 3. Bonini S., Gramiccioni C., Bonini M., Bresciani M. Practical approach to diagnosis and treatment of ocular allergy: a 1-year systematic review. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2007; 7 (5): 446–9. doi: 10.1097/ACI.0b013e3282ef868b
 4. Solomon A. Allergic manifestations of contact lens wearing. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2016; 16 (5): 492–7. doi: 10.1097/ACI.0000000000000311
 5. Arshad J.I., Saud A., White D.E., Afshari N.A., Sayegh R.R. Chronic conjunctivitis from a retained contact lens. Eye & contact lens. 2020 Jan; 46 (1): e1–e4. doi: 10.1097/ICL.0000000000000587
 6. Doğan Ü., Ağca S. Investigation of possible risk factors in the development of seasonal allergic conjunctivitis. Int. J. Ophthalmol. 2018; 11 (9): 1508–13. doi:10.18240/ijo.2018.09.13
 7. Назирова З.Р. Роль местно-воспалительного процесса и иммунного реагирования при аллергических заболеваниях глаз у детей. Медицинские новости. 2017; 2: 82–4. [Nazirova Z.R. The role of the local inflammatory process and immune response in allergic diseases of the eyes in children. Medical News. 2017; 2: 82–4 (in Russian)].
 8. Esposito S., Fior G., Mori A., Osnaghi S., Ghigliani D. An update on the therapeutic approach to vernal keratoconjunctivitis. Paediatr. Drugs. 2016 Oct; 18 (5): 347–55. doi: 10.1007/s40272-016-0185-1
 9. Wilson D.J., Schutte S.M., Abel S.R. Comparing the efficacy of ophthalmic NSAIDs in common indications: a literature review to support cost-effective prescribing. Ann. Pharmacother. 2015 Jun; 49 (6): 727–34. doi: 10.1177/1060028015574593
 10. Майчук Д.Ю., Лошкарева А.О., Аперьян Н.В. Особенности клинического течения и комплексной терапии весеннего катаракта (клинический случай). Офтальмохирургия. 2017; 4: 79–83. [Maychuk D.Yu., Loshkareva A.O., Aperyanyan N.V. Features of the clinical course and complex therapy of spring catarrh (clinical case). Ophthalmol. 2017; 4: 79–83 (in Russian)].
 11. Nebbioso M., Alisi L., Giovannetti F., Armentano M., Lambiase A. Eye drop emulsion containing 0.1 % cyclosporin (1 mg/mL) for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis: an evidence-based review and place in therapy. Clinical Ophthalmology. 2019; 13: 1147–55. doi: 10.2147/OPTH.S181811
 12. Miyazaki D., Fukushima A., Ohashi Y, et al. Steroid-sparing effect of 0.1 % tacrolimus eye drop for treatment of shield ulcer and corneal epitheliopathy in refractory allergic ocular diseases. Ophthalmology. 2017; 124 (3): 287–94.
 13. Каçmaz R.O., Kempen J.H., Newcomb C., et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. Ophthalmology. 2010 Mar; 117 (3): 576–84. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.08.010
 14. Веселовская З.Ф., Веселовская Н.Н. Новые подходы в фармакотерапии аллергических заболеваний глаз. Офтальмология. 2015. 1: 18–26. [Veselovskaya Z.F., Veselovskaya N.N. New approaches in the pharmacotherapy of allergic eye diseases. Ophthalmology. 2015; 1: 18–26 (in Russian)].
 15. Скрипник Р.Л. К вопросу лечения аллергических конъюнктивитов. Офтальмология. Восточная Европа. 2015; 1: 100–10. [Skrupnik R.L. On the question of the treatment of allergic conjunctivitis. Ophthalmology. Eastern Europe. 2015; 1: 100–10 (in Russian)].
 16. Майчук Д.Ю. Современные возможности терапевтического лечения аллергических конъюнктивитов. Обзор. Офтальмология. 2014; 2: 19–26. [Maychuk D.Yu. Modern possibilities of therapeutic treatment of allergic conjunctivitis. Overview. Ophthalmology. 2014; 2: 19–26 (in Russian)].
 17. Вакунина Н.А. А клинический опыт лечения атопического кератоконъюнктивита. Офтальмология. 2014; 7 (2): 78–82.
 18. Майчук Ю.Ф., Лорткипанидзе М.М., Позднякова В.В., Поздняков В.И. Атопический кератоконъюнктивит: тяжелые формы роговичной патологии. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2007; 7 (1): 53–7. [Maychuk Yu.F., Lortkipanidze M.M., Pozdnyakova V.V., Pozdnyakov V.I. Atopic keratoconjunctivitis: severe forms of corneal pathology. Refractive surgery and ophthalmology. 2007; 7 (1): 53–7 (in Russian)].

19. Майчук Ю.Ф., Поздняков В.И., Лорткипанидзе М.М., Позднякова В.В. Клинические формы патологии роговицы при atopическом кератоконъюнктивите. Вестник офтальмологии. 2007; 5: 44–7. [Maychuk Yu.F., Pozdnyakov V.I., Lortkipanidze M.M., Pozdnyakova V.V. Clinical forms of corneal pathology in atopic keratoconjunctivitis. Vestnik oftal'mologii. 2007; 5: 44–7 (in Russian)].
20. Майчук Ю.Ф., Поздняков В.И., Лорткипанидзе М.М., Позднякова В.В. Поражения глаз у больных с atopическим дерматитом. Аллергология и иммунология. 2006; 7 (3): 424. [Maychuk Yu.F., Pozdnyakov V.I., Lortkipanidze M.M., Pozdnyakova V.V. Eye lesions in patients with atopic dermatitis. Allergology and Immunology. 2006; 7 (3): 424 (in Russian)].
21. Майчук Ю.Ф. Конъюнктивиты. Современная лекарственная терапия. Краткое пособие для врачей. Москва; 2013. [Maychuk Yu.F. Conjunctivitis. Modern drug therapy. A short guide for doctors. Moscow; 2013 (in Russian)].
22. Егоров А.Е., Захарова М.А. Лечение пациента с аллергическим конъюнктивитом: рекомендации офтальмологу амбулаторного звена. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017; 17: 111–4. [Egorov A.E., Zakharova M.A. Treatment of a patient with allergic conjunctivitis: recommendations to an ophthalmologist for outpatient care. RMZH. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2017; 17: 111–4 (in Russian)].
23. Прозорная Л.П., Бржеский В.В. Эффективность препарата Офтальмоферон в лечении хронического блефароконъюнктивита у детей. Вестник офтальмологии. 2017; 133 (5): 49–55. [Prozornaya L.P., Brzhesky V.V. The effectiveness of the drug "Oftalmoferon" in the treatment of chronic blepharokeratoconjunctivitis in children. Vestnik oftal'mologii. 2017; 133 (5): 49–55 (in Russian)].
24. Rosenwasser L.J., O'Brien T., Weyne J. Mast cell stabilization and antihistamine effects of olopatadine ophthalmic solution: a review of preclinical and clinical research. Curr. Med. Res. Opin. 2005 Sep; 21 (9): 1377–87. doi:10.1185/030079905X56547
25. Mahvan T.D., Buckley W.A., Hornecker J.R. Alcaftadine for the prevention of itching associated with allergic conjunctivitis. Ann. Pharmacother. 2012 Jul-Aug; 46 (7–8): 1025–32. doi: 10.1345/aph.1Q755
26. Castillo M., Scott N.W., Mustafa M.Z., Mustafa M.S., Azuara Blanco A. Topical antihistamines and mast cell stabilisers for treating seasonal and perennial allergic conjunctivitis. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 6:CD009566. Available at: https://www.cochrane.org/CD009566/EYES_topical-antihistamines-and-mast-cell-stabilisers-for-treating-seasonal-and-perennial-allergic-conjunctivitis
27. Tagawa Y., Namba K., Nakazono Y., Iwata D., Ishida S. Evaluating the efficacy of epinastine ophthalmic solution using a conjunctivitis allergen challenge model in patients with birch pollen allergic conjunctivitis. Allergol. Int. 2017 Apr; 66 (2): 338–43. doi: 10.1016/j.alit.2016.08.011
28. Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н., Букина А.В. Клинический опыт применения 0,2 % олопатадина в лечении аллергического конъюнктивита. Офтальмология. 2019; 16 (3): 378–85. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-378-385> [Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Sakhnov S.N., Bukina A.V. Clinical experience of using 0.2 % olopatadin in the allergic conjunctivitis treatment. Ophthalmology in Russia. 2019; 16 (3): 378–385 (in Russian) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-378-385>]
29. Gane J., Buckley R. Leukotriene receptor antagonists in allergic eye disease: a systematic review and meta analysis. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2013 Jan; 1 (1): 65–74. doi: 10.1016/j.jaip.2012.07.001
30. Sheppard J.D., Comstock T.L., Cavet M.E. Impact of the topical ophthalmic corticosteroid loteprednol etabonate on intraocular pressure. Adv. Ther. 2016 Apr; 33 (4): 532–52. doi: 10.1007/s12325-016-0315-8
31. Wu L.Q., Chen X., Lou H., Cheng J.W., Wei R.L. Loteprednol etabonate in the treatment of allergic conjunctivitis: a meta analysis. Curr. Med. Res. Opin. 2015 Aug; 31 (8): 1509–18. doi: 10.1185/03007995.2015.1058250
32. Baroody F.M., Shenaq D., DeTineo M., Wang J., Naclerio R.M. Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: a mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms. J. Allergy Clin. Immunol. 2009 Jun; 123 (6): 1342–8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.015
33. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., et al. Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2018 Apr; 73 (4): 765–98. doi: 10.1111/all.13317

Вклад авторов в работу: М.А. Ковалевская — разработка концепции обзора, анализ литературы, редактирование текста; Л.И. Филина — сбор и анализ литературы, написание статьи.

Поступила: 10.01.2020

Переработана: 17.01.2020

Принята к печати: 20.01.2020

Originally received: 10.01.2020

Final revision: 17.01.2020

Accepted: 20.01.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

Мария Александровна Ковалевская, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии
Лилия Алексеевна Филина, канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии

Для контактов: Мария Александровна Ковалевская, m.kovalevskaja@vsmaburdenko.ru

Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Maria A. Kovalevskaya, Dr. of Med. Sci., Professor, head of chair of ophthalmology

Lilia A. Filina, Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of ophthalmology

Contact information: Maria A. Kovalevskaya, m.kovalevskaja@vsmaburdenko.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-102-107>



Гибридные контактные линзы для коррекции первичных и индуцированных аметропий

В.В. Нероев¹, А.В. Мягков², О.В. Гурьянова¹, А.Т. Ханджян¹, А.И. Якунина³

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца», Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105026, Россия

² НОЧУ ДПО «Академия медицинской оптики и оптометрии», ул. Михалковская, д. 63б, стр. 4, Москва, 125438, Россия

³ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра офтальмологии, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

В обзоре представлены данные о применении гибридных контактных линз (ГКЛ) как одного из современных средств контактной коррекции аметропий различного генеза. Центральная оптическая зона ГКЛ выполнена из высокогазопроницаемого материала, а гибкая периферическая часть — из гидрофильного материала. Данные линзы сочетают в себе оптический эффект роговичных газопроницаемых линз с комфортом и стабильностью посадки, характерными для мягких контактных линз. По сравнению с роговичными линзами ГКЛ более удобны, часто имеют лучшую центрацию и более стабильны на глазу. ГКЛ успешно назначаются при различных рефракционных нарушениях: аметропиях при регулярной роговице, нерегулярном астигматизме, пресбиопии, в том числе в сочетании с астигматизмом. Данный тип линз является хорошей альтернативой для пациентов, которые предъявляют высокие требования к качеству зрения.

Ключевые слова: контактная коррекция; гибридные контактные линзы; индуцированные аметропии; регулярный астигматизм; нерегулярный астигматизм; пресбиопия

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Нероев В.В., Мягков А.В., Гурьянова О.В., Ханджян А.Т., Якунина А.И.

Гибридные контактные линзы для коррекции первичных и индуцированных аметропий. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 102-107. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-102-107>

Hybrid contact lenses for the correction of primary and induced ametropias

Vladimir V. Neroev¹, Alexander V. Myagkov², Olga V. Guryanova¹, Anush T. Khandzhyan¹, Anastasia I. Yakunina³

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

² Academy of Medical Optics and Optometry, 63B, Bldg. 4, Mikhalkovskaya St., Moscow, 125438, Russia

³ Voronezh N. N. Burdenko State Medical University, Department of ophthalmology, 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia
dolphin2086@yandex.ru

The review presents the data on the use of hybrid contact lenses (HCL), a modern method of contact correction of ametropias of diverse origins. A HCL has a central rigid optical zone made of highly gas-permeable material and a flexible peripheral part made of hydrophilic material. These lenses combine the optical effect of gas-permeable corneal lens with the comfort and stable fitting of soft contact lenses. Compared with the corneal (RGP) lenses, HCLs are more comfortable, often are better centered and more stably fit on the eye. HCLs are successfully used in various refractive disorders: ametropias (with regular cornea), irregular astigmatism, presbyopia, including that combined with astigmatism. This type of lens is a good option of contact correction for patients who have high requirements to the quality of vision.

Keywords: contact correction; hybrid contact lenses; induced ametropias; regular astigmatism; irregular astigmatism; presbyopia

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.

For citation: Neroev V.V., Myagkov A.V., Guryanova O.V., Khandzhyan A.T., Yakunina A.I. Hybrid contact lenses for the correction of primary and induced ametropias. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 102-7 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-102-107>

Применение для коррекции аметропий мягких контактных линз (МКЛ) снизило интерес офтальмологов и оптометристов к жестким роговичным газопроницаемым линзам (ГПЛ). Причиной этого послужила простота подбора МКЛ и, безусловно, больший комфорт их ношения по сравнению с роговичными линзами. Однако МКЛ уступают ГПЛ по качеству зрения, что особенно выражено при роговичном астигматизме и нерегулярной роговице. Поиск метода контактной коррекции, который бы обеспечивал качество зрения, присущее ГПЛ, в сочетании с комфортом ношения МКЛ привел к разработке гибридных контактных линз (ГКЛ). Центральная часть (оптическая зона) ГКЛ выполнена из высокогазопроницаемого материала, а гибкая периферия — из гидрофильного материала [1].

Первый патент на этот тип линз был подан в 1973 г. L. Page [2]. Его цель состояла в том, чтобы «обеспечить остроту зрения линзой с жестким типом и комфортность гидрофильной линзы с возможностью включения многофокальной визуальной коррекции». Технология изготовления гибридных линз,

запатентованная С. Erikson и А. Neogi, была приобретена фирмой Precision Cosmet Co., Inc. в 1977 г. Линзы были названы Saturn II и утверждены к применению FDA в 1984 г. Они показали себя многообещающим и хорошим вариантом для пациентов, которые не могут носить доступные в настоящее время модели ГПЛ или МКЛ [3]. Затем компания Sola Barnes-Hind, Inc. приобрела данную технологию и, используя более продвинутый производственный процесс, модифицировала дизайн ГКЛ. Новый дизайн ГКЛ SoftPerm стал более адаптированным к поверхности роговицы и, следовательно, более удобным и комфортным для пациента [3].

В 2001 г. компания Quarter Lambda Technologies Inc. (предшественница SynergEyes, Inc.) начала разработку следующего поколения гибридных линз, получивших одобрение FDA в 2005 г. Новые гибридные линзы обладали рядом преимуществ. Центральная газопроницаемая часть характеризовалась более высокой кислородопроницаемостью (Dk), а технология Hyperbond обеспечивала надежное соединение жесткой и мягкой частей линзы.

Улучшенная смачиваемость мягкой «юбки» и большой диапазон геометрических и физических параметров позволили повысить комфорт пользователей при их ношении [3].

Постепенно происходило расширение показаний к назначению ГКЛ, сочетающих оптический эффект роговичных ГПЛ с комфортом и стабильностью посадки, характерными для МКЛ. Так, они успешно стали применяться у пациентов с нерегулярной роговицей и кератоконусом, обеспечивая более длительный комфорт для пациента. Новые материалы и дизайн ГКЛ способствовали улучшенному обмену слезы и высочайшей кислородопроницаемости. Толщина слезной пленки под газопроницаемой частью гибридных линз размером 100 мкм или менее обеспечивает приемлемый уровень кислорода на поверхности роговицы. Даже в тех случаях, когда слезная пленка больше чем 100 мкм, а прогнозируемый уровень кислорода передней поверхности роговицы при этом не является адекватным для оптимальной физиологии роговицы, ГКЛ обеспечивает необходимый доступ кислорода [4].

ГКЛ можно подобрать эмпирически на основе данных кератометрии, диаметра роговицы и клинической рефракции. Существуют оптимальные характеристики успешного подбора ГКЛ: апикулярный зазор по всей жесткой части линзы, отсутствие крупных пузырьков под любой частью линзы, выравнивание мягкой «юбки» по периферии роговицы и склеры, отсутствие зазора на краю «юбки» или ее «порхания», адекватная подвижность линзы, а также отсутствие склерального сдавления [5].

Для нормальной и нерегулярной роговицы ГКЛ обеспечивают те же оптические характеристики, что и линзы роговичные. Однако по сравнению с роговичными линзами гибриды более удобны, часто имеют лучшую центрацию и более стабильны на глазу. Эти преимущества очевидны в случае нерегулярных роговиц, так как жесткая часть спроектирована таким образом, чтобы преодолевать неровности роговицы. В отличие от МКЛ, в том числе торических, гибриды отличаются отсутствием остаточных аберраций высокого порядка, характерных для коррекции МКЛ [6].

По сравнению с системами piggyback, когда роговичная ГПЛ устанавливается поверх МКЛ, гибриды проще в обращении и в уходе, но обеспечивают при этом необходимый транспорт кислорода к роговице [6].

S. Woo [7] определил группы рефракционных нарушений, при которых назначение ГКЛ может быть более эффективным и комфортным. К таким нарушениям относятся аметропии, пресбиопия, в том числе в сочетании с астигматизмом, регулярный и нерегулярный астигматизм и др. Кроме того, по мнению автора, возможно назначение ГКЛ пациентам, неудовлетворенным качеством зрения в МКЛ или в роговичных ГПЛ или просто не желающим

носить очки. ГКЛ обеспечивают полноценное зрение пациентам с астигматизмом, пресбиопией и нерегулярными роговицами.

Гибридные линзы и астигматизм. Астигматизм — это патология рефракции, связанная с различным преломлением лучей в главных меридианах или неправильной формой роговицы или хрусталика. В результате человек видит окружающие предметы нечеткими, отмечает снижение зрения при пониженной освещенности и т. п. Чаще встречается роговичный астигматизм. Это обусловлено отсутствием сферичности передней поверхности роговицы, которое сопровождается разной кривизной ее главных меридианов [8].

Применение сферических и торических МКЛ при роговичном астигматизме не всегда позволяет полностью исправить рефракционную ошибку, так как МКЛ за счет своей гибкости может повторять профиль роговицы. В таких случаях предпочтительна коррекция жесткими ГПЛ, которые могут полностью нивелировать роговичный астигматизм за счет формирования подлинзовой части слезной пленки, ограниченной спереди внутренней поверхностью ГПЛ, а сзади — передней поверхностью роговицы. Как было сказано выше, ГПЛ проигрывают в комфорте МКЛ, и появление ГКЛ помогло решить эту проблему [8].

W. Samra и соавт. [9] изучали комфорт ношения ГКЛ у 18 пациентов с регулярным астигматизмом свыше -3,0 дптр. Через 2 нед, 3 и 6 мес ношения оценивали длительность их использования в течение дня, комфорт, возникшие осложнения и причины отказа. Во всех случаях авторы достигли высокой центральной остроты зрения, повышения контрастной чувствительности и уменьшения бликов. Среднее время ношения ГКЛ в течение дня составило $10,1 \pm 3,2$ ч/сут. Отмечено, что большинство пациентов высоко оценили субъективный комфорт ношения гибридных линз, за исключением двух, которые отказались от них по причине дискомфорта. Кроме этого, 2 пациента отказались от дальнейшего ношения из-за дороговизны и один — из-за сложности ухода за ними. В период диспансерного наблюдения пользователей ГКЛ не было выявлено значимых осложнений. Полученные авторами исследования результаты показывают, что сферические ГКЛ являются хорошим вариантом коррекции для пациентов с регулярной астигматической роговицей. Они обеспечивают оптимальные зрительные функции и комфорт пациента, особенно когда рефракционная операция нежелательна или противопоказана [9].

ГКЛ, применяемые для коррекции астигматизма, не требуют наличия торического балласта для их стабилизации, в отличие от торических МКЛ. Это делает их наиболее удобными в применении: пользователям нет необходимости контролировать положение меток при надевании, а острота зрения всегда стабильна независимо от положения ГКЛ [7].

Гибридные линзы и пресбиопия. Пресбиопия — это снижение качества зрения вблизи, связанное с отдалением ближайшей точки ясного зрения вследствие снижения объема абсолютной аккомодации. Пресбиопия, возникающая в активный период трудоспособного возраста человека, значительно снижает качество его жизни, вызывая стрессовую ситуацию при работе вблизи [10]. Тенденция к увеличению продолжительности жизни предполагает, что доля мирового населения старше 60 лет в 2050 г. составит около 22 %. Таким образом, около половины мировой популяции людей будет нуждаться в коррекции пресбиопии, что в свою очередь определяет рынок коррекции пресбиопии в ближайшие 20 лет как крупнейший и растущий сегмент [10].

В настоящее время для коррекции пресбиопии, помимо метода «моновижн», активно применяются бифокальные и мультифокальные контактные линзы из газопроницаемых и гидрофильных материалов. К сожалению, только около 37 % пресбиопов, пользующихся контактными линзами, практикуют ношение мультифокальных контактных линз. Одна из возможных причин небольшого количества пользователей может быть связана с тем, что практикующие врачи не уверены в оправдании ожиданий пациентов из-за их жалоб на нечеткое зрение на различных расстояниях [10].

D. Piñero и соавт. [11] проводили проспективное рандомизированное сравнительное исследование коррекции пресбиопии у 8 пациентов (16 глаз) в возрасте от 43 до 58 лет. Пациенты пользовались тремя различными моделями мультифокальных контактных линз: ГКЛ Duette multifocal (SynergEyes), МКЛ Air Optix Aqua multifocal (Alcon) и Biofinity multifocal (CooperVision). Оценивали остроту зрения в течение 2 нед после примерки, фотопическую контрастную чувствительность и абберметрию. Авторы не выявили статистически значимых различий в остроте зрения вдаль и вблизи, а также в параметрах бинокулярного зрения. В то же время была обнаружена лучшая контрастная чувствительность в ГКЛ Duette и МКЛ Air Optix по сравнению с Biofinity ($p = 0,02$). Кроме того, абберрации типа Trefoil были менее выражены в гибридных линзах Duette по сравнению с мультифокальными линзами Air Optix Aqua и Biofinity [11].

В последние годы появилось новое поколение ГКЛ. Так, компания SynergEyes Inc. (США) выпустила на рынок две новые конструкции для пресбиопии, названные Duette® Multifocal и Duette® Progressive. А французская компания EyeBrid представила мультифокальные линзы EyeBrid Silicone Multifocal [12].

Основным отличием Duette® является конструкция зоны для близи: Duette® Multifocal имеет два диаметра в ближней зоне и только одну силу аддидации, тогда как Duette® Progressive имеет три возможные аддидации, но только один диаметр зоны. Мультифокальные линзы EyeBrid Silicone Multifocal

могут иметь переменную аддидацию от 0,75 до 3,0 дптр, а также заднеторический, переднеторический или биторический дизайн. Последнее позволяет корректировать не только сферические аметропии, но и астигматизм (<https://www.eyebbridsilicone.com/hybrid-contact-lenses#technical-details>).

ГКЛ как результат инновационной технологии в сочетании с уникальным газопроницаемым материалом можно назначать пациентам, предъявляющим высокие требования к качеству зрения вдаль и вблизи и готовым попробовать другой, уникальный способ контактной коррекции. Как правило, эта группа пациентов не удовлетворена качеством зрения в линзах, которые они использовали до наступления пресбиопии. Гибридные мультифокальные КЛ являются отличным инструментом в практике специалиста при подборе коррекции пациентам [8, 13].

Гибридная линза и кератоконус. Кератоконус представляет собой прогрессирующую первичную дистрофию роговицы, сопровождающуюся ее истончением с последующим конусовидным выпячиванием (эктазией). При этом изменяется топография роговицы с усилением ее преломляющей способности (миопизация роговицы), появляется нерегулярный астигматизм, что вызывает снижение зрения. По мере прогрессирования кератоконуса морфологические нарушения затрагивают все слои роговицы, что в финале заболевания приводит к нарушению ее прозрачности [14, 15].

С целью контактной коррекции рефракционных нарушений при кератоконусе используются сферические, торические МКЛ или мягкие линзы специального дизайна. Появление силикон-гидрогелевых материалов линз значительно улучшило оксигенацию роговицы в зоне дистрофии. Но стоит отметить, что МКЛ являются эффективными только при кератоконусе 1-й и 2-й стадий. В этот же период развития кератоконуса активно назначаются и роговичные ГПЛ. С точки зрения качества жизни пациента и МКЛ, и роговичные ГПЛ одинаково эффективны на ранних стадиях [16].

По мере развития кератоконуса ГПЛ становятся единственным методом нехирургической визуальной реабилитации пациентов. Жесткая поверхность ГПЛ дает лучший результат, чем МКЛ, которая не является самонесущей конструкцией и после аппликации на роговицу частично повторяет ее топографию. С другой стороны, роговичная ГПЛ всегда менее стабильна на глазу и менее комфорта, особенно при первоначальном подборе [17]. Как было сказано выше, для нивелирования дискомфорта ГПЛ некоторые специалисты для коррекции кератоконуса практикуют систему piggyback, которая может увеличить комфорт ношения у пациентов с непереносимостью ГПЛ. Появление гибридных линз значительно улучшило качество жизни таких пациентов и стало успешной альтернативой жестким роговичным ГПЛ [18].

Если и этот вид коррекции не подходит по какой-либо причине, возможно применение склеральных линз, которые подбираются практически при любой форме роговицы [19]. Дизайн склеральных линз позволяет добиться хороших результатов даже при высоких кератэктазиях, обеспечивая хорошее зрение путем формирования новой, правильной и гладкой оптической поверхности [7].

Исследование остроты зрения при коррекции ГКЛ ClearKone (SynergEyes, США) и роговичными ГПЛ из материала Boston XO было проведено 28 пациентам с кератоконусом. Средняя кератометрия роговицы у пациентов составляла $7,23 \pm 0,62$ мм, средний радиус задней оптической зоны КЛ — $7,67 \pm 0,44$ мм. Наилучшая острота зрения была у пользователей гибридных линз ClearKone ($p = 0,004$). Среднее значение скорректированной остроты зрения logMAR (логарифм минимального угла разрешения) в линзах ClearKone составило $0,022 \pm 0,030$, в линзах ГПЛ — $0,057 \pm 0,090$. В гибридных линзах ClearKone острота зрения была выше в среднем на одну строку таблицы Снеллена. Авторы исследования пришли к выводу, что и ГКЛ, и роговичные ГПЛ улучшают остроту зрения при нерегулярных роговицах, но наилучшая острота зрения наблюдалась в гибридных линзах [20].

Особый интерес представляет применение гибридных МКЛ у пациентов после кератопластики. Такое исследование было проведено у 20 пациентов (средний возраст — $38,42 \pm 4,89$ года). При подборе и в процессе ношения ГКЛ оценивались кератотопографические параметры, острота зрения без коррекции, с очковой коррекцией и в ГКЛ. Среднее значение сферического компонента рефракции составляло $-4,46 \pm 2,10$ дптр, а цилиндрического — $5,31 \pm 1,55$ дптр. Острота зрения по стандарту logMAR в среднем без коррекции составила 1,00, с очковой коррекцией улучшилась до 0,40. Максимальная острота зрения была достигнута в ГКЛ — 0,05. Пациентов наблюдали в среднем в течение $4,32 \pm 0,45$ мес. Восемнадцать из 20 пациентов комфортно носили линзы в среднем $8,37 \pm 1,95$ ч в день в течение этого периода. Два пациента прекратили ношение контактных линз из-за гиперемии конъюнктивы. В течение всего периода наблюдения исследователи не зарегистрировали каких-либо осложнений со стороны трансплантата и пришли к выводу, что ГКЛ можно считать лучшим методом коррекции у пациентов после кератопластики, особенно в тех случаях, когда очковая коррекция не эффективна [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГКЛ представляют собой уникальную новую технологию оптической коррекции для пациентов с аметропиями, которые предъявляют высокие требования к качеству зрения и желают попробовать альтернативный метод коррекции [7]. У пациентов с астигматизмом в гибридных линзах наблюдается

более четкое и стабильное зрение, чем при ношении мягких линз [8, 13]. Пациенты с пресбиопией, у которых имеется небольшой астигматизм, с помощью мультифокальных ГКЛ могут получить более качественное зрение, чем с помощью мягких мультифокальных контактных линз [11]. Таким образом, гибридные линзы являются хорошей альтернативой для пациентов, которые ранее не были удовлетворены другими методами оптической коррекции.

Литература/References

1. White N., Jennings C., Pelka K. Hybrid contact lens: USA patent 9625738, 2017. Available at: <https://patents.justia.com/patent/9625738>
2. Page L.J. Contact lenses. USA patent 3,973,838. 1973. Available at: <https://patents.justia.com/patent/3973838>
3. Potter R. The History of hybrid contact lenses. Where these lenses started and where they are today. Contact Lens Spectrum. 2015 November; 30 (30): 32–5. Available at: <https://www.clspectrum.com/issues/2015/november-2015/the-history-of-hybrid-contact-lenses>
4. Lee K.L.Y., Nguyen D.P.-A., Edrington T.B., Weissman B.A. Calculated in situ tear oxygen tension under hybrid contact lenses. Eye & contact lens. 2015; 41 (2): 111–6. doi:10.1097/icl.0000000000000075
5. Davis R., Eiden. B. Hybrid contact lens management. This fitting and patient selection approach can increase your success with hybrid lens fitting. Contact Lens Spectrum. 2010 April. Available at: <https://www.clspectrum.com/issues/2010/april-2010/hybrid-contact-lens-management>
6. Montani G. Hybrid lens strategies for regular and irregular corneas. Tips for successfully fitting today's hybrid contact lens designs on any type of cornea. Contact Lens Spectrum. 2018 October; 33: 30–5. Available at: <https://www.clspectrum.com/issues/2018/october-2018/hybrid-lens-strategies-for-regular-and-irregular-c>
7. Woo S.L. Hybrid multifocal lenses: design, fitting, evaluation, and problem-solving. Contact Lens Spectrum. Issue: Optimizing practice success with GP and custom soft multifocal lenses. 2017 September; 32: 20–2. Available at: <https://www.clspectrum.com/supplements/2017/september-2017/optimizing-practice-success-with-gp-and-custom-soft/hybrid-multifocal-lenses-design,-fitting,-evaluation>
8. Мягков А.В. Руководство по медицинской оптике. Часть 2. Контактная коррекция зрения. Москва: Апрель; 2018; 2. [Myagkov A.V. Guide of medical optics. Part II. Contact correction. Moscow: April; 2018; 2 (in Russian)].
9. Samra W.A., El-Emam D.S., Kasem M.A. Clinical performance of a spherical hybrid lens design in high regular astigmatism. Eye & contact lens. 2018; 44: S66-S70. doi: 10.1097/ICL.0000000000000326
10. Goertz A.D., Stewart W.C., Burns W.R., Stewart J.A., Nelson L.A. Review of the impact of presbyopia on quality of life in the developing and developed world. Acta ophthalmologica. 2014; 92 (6): 497–500. doi.org:10.1111/aos.12308
11. Piñero D.P., Carracedo G., Ruiz-Forbes P., Perez-Cambrodi R.J. Comparative analysis of the visual performance and aberrometric outcomes with a new hybrid and two silicone hydrogel multifocal contact lenses: a pilot study. Clinical and Experimental Optometry. 2015; 98 (5): 451–8. Available at: <https://doi.org/10.1111/cxo.12299>
12. Duette: Patient Care and Handling Guide. Available at: http://synergeyes.com/wp-content/uploads/2015/03/M0055-C-Duette-Lens-Care-Handling-Brochure_single-pages.pdf
13. Lipson M.J., Musch D.C. Synergeyes versus soft toric lenses: vision-related quality of life. Optom. Vis. Sci. 2007 July; 84: 593–7. doi:10.1097/OPX.0b013e31811e3e4a
14. Борискина Л.Н., Солодкова Е.Г., Мелихова И.А. Модификация крослинкинга роговичного коллагена для лечения прогрессирующего кератоконуса. Вестник Оренбургского государственного университета. 2019; 23(1): 102–7

- ственного университета. 2014; 12 (173): 68–71. [Boriskina L.N., Solodkova E.G., Melihova I.A. The modification of corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus treatment. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2014; 12 (173): 68–71 (in Russian)].
15. *Зотов В.В., Паштаев Н.П., Поздеева Н.А.* Кросслинкинг роговичного коллагена в лечении кератоконуса. Вестник офтальмологии. 2015; 131 (4): 88–93. [Zotov V.V., Pashtaev N.P., Pozdeeva N.A. The corneal collagen cross-linking in keratokonus treatment. Vestnik oftal'mologii. 2015; 131 (4): 88–93 (in Russian)].
 16. *Yildiz E.H., Erdurmus M., Elibol E.S., Acar B., Vural E.T.* Contact lens impact on quality of life in keratoconus patients: rigid gas permeable versus soft silicone-hydrogel keratoconus lenses. Int. Journ. Ophthalmol. 2015; 8 (5): 1074–7. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.05.38
 17. *Moschos M.M.* Contact lenses for keratoconus – current practice. Open Ophthalmology Journal. 2017; 11: 241–51. doi: 10.2174/1874364101711010241
 18. *Gore D.M., Shortt A.J., Allan B.D.* New clinical pathways for keratoconus. Eye (Lond). 2013; 27 (3): 329–39. doi:10.1038/eye.2012.257
 19. *Severinsky B., Wajnsztajn D., Frucht Pery J.* Silicone hydrogel mini scleral contact lenses in early stage after corneal collagen cross linking for keratoconus: a retrospective case series. Clin. Exp. Optometry. 2013; 96 (6): 542–6. doi:10.1111/cxo.12146
 20. *Hassani M., Jafarzadehpur E., Mirzajani A., Yekta A., Khabazkhoob M.* Comparison of the visual acuity outcome between Clearkone and RGP lenses. Journ. Curr. Ophthalmol. 2018; 30 (1): 85–6. doi:10.1016/j.joco.2017.08.006
 21. *Altay Y., Balta O., Burcu A., Ornek F.* Hybrid contact lenses for visual management of patients after keratoplasty. Niger. J. Clin. Pract. 2018 Apr; 21 (4): 451–5. doi: 10.4103/njcp.njcp_103_17

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — идея и дизайн аналитического обзора, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования, А.В. Мягков — разработка дизайна обзора, финальное редактирование статьи, А.Т. Ханджян — анализ литературы, написание статьи, О.В. Гурьянова — сбор и анализ литературы, А.И. Якунина — сбор литературы.

Поступила: 09.07.2019

Переработана: 06.08.2019

Принята к печати: 20.08.2019

Originally received: 09.07.2019

Final revision: 06.08.2019

Accepted: 20.08.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Владимир Владимирович Нероев, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор

Ануш Тиграновна Ханджян, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Ольга Владимировна Гурьянова, врач-офтальмолог НОЧУ ДПО «Академия медицинской оптики и оптометрии», ул. Михалковская, д. 63б, стр. 4, Москва, 125438, Россия

Александр Владимирович Мягков, д-р мед. наук, профессор, директор

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра офтальмологии, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

Анастасия Игоревна Якунина, врач-офтальмолог

Для контактов: Ольга Владимировна Гурьянова, dolphin2086@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Vladimir V. Neroyev, academician of RAS, Dr. of Med. Sci., Professor, director

Anush T. Khandzhyan, Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of retina and optic nerve pathology

Olga V. Guryanova, ophthalmologist *Academy of Medical Optics and Optometry, Mikhalkovskaya St., 63B/4, Moscow, 125438, Russia*

Alexander V. Myagkov, Dr. of Med. Sci., Professor, director

Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Department of Ophthalmology, Studencheskaya St., 10, Voronezh, 394036, Russia

Anastasia I. Yakunina, ophthalmologist

Contact information: Olga V. Guryanova, dolphin2086@yandex.ru

ПАМЯТИ АЛЕКСАНДРЫ ВАСИЛЬЕВНЫ ХВАТОВОЙ



24 сентября 2019 года на 94-м году жизни после продолжительной болезни скончалась **Александра Васильевна Хватова**, крупный ученый-офтальмолог, одна из основоположников детской офтальмологии в нашей стране

Александра Васильевна родилась 1 мая 1926 г. в Москве. В 1944 г. с отличием окончила среднюю школу. Без вступительных экзаменов была принята на лечебный факультет 2-го Государственного медицинского института, который окончила с отличием в 1949 г.

С 1949 г. Александра Васильевна работала в ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, сначала в качестве клинического ординатора (1949–1951 гг.), аспиранта (1951–1954 гг.), научного сотрудника (1954–1961 гг.), а затем — руководителя отдела травм органа зрения у детей (1964–1977 гг.).

С 1977 по 2001 г., в течение 24 лет, А.В. Хватова являлась руководителем отдела патологии глаз у детей. Затем около 15 лет Александра Васильевна была главным консультантом по детской офтальмологии ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России.

В 1956 г. А.В. Хватова защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в 1968 г. — докторскую диссертацию. Она автор более 600 научных статей и монографий, более 25 авторских свидетельств.

В результате многолетней научно-практической деятельности ею было создано новое научное направление — восстановительное лечение врожденных и приобретенных заболеваний глаз у детей, являющихся наиболее частыми причинами детской слепоты и слабовидения.

Научные исследования А.В. Хватовой, посвященные изучению этиологии и патогенеза

врожденных и приобретенных заболеваний глаз у детей, разработке методов диагностики и лечения, отличались фундаментальностью, масштабностью, новизной и явились существенным вкладом в офтальмологическую науку. Высокая теоретическая и практическая значимость ее работ была признана не только российскими офтальмологами, но и учеными других стран.

А.В. Хватова — ветеран Великой Отечественной войны. Награждена государственными наградами: орден «Знак Почета» (1971), орден Почета (2002), юбилейная медаль «50 лет Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 г.» (1995), медаль «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» (1994), юбилейная медаль «60 лет Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 г.» (2004), медаль «Ветеран труда» (1986), медаль «В память 850-летия Москвы» (1997), «Золотая медаль ВДНХ» (1975), «Серебряная медаль ВДНХ» (1979) и «Диплом почета ВДНХ» (1983).

Сотрудники института, коллеги, ученики выражают искреннее глубокое соболезнование семье Александры Васильевны.

Александра Васильевна всегда будет примером безграничной преданности своей профессии, милосердия и мудрости. Память об Александре Васильевне останется в наших сердцах.

*Коллектив сотрудников
ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России*

60:40

ЛЕЧИТЬ ДАЛЬНОВИДНО



Возможность улучшения зрения с помощью проактивного дозирования в режиме «лечить и увеличивать интервал»¹

В исследовании **ALTAIR** к 96-й неделе:

- До **60%** пациентов достигли интервала между инъекциями **≥12 недель**^{1,2}
- У **>40%** пациентов был достигнут интервал между инъекциями **16 недель**²

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа® (ЛП-003544 от 17.04.2019). 2. Ohji M, Ayame A, Takahashi K, Kobayashi M, Terano Y. Two different treat-and-extend dosing regimens of intravitreal aflibercept in Japanese patients with wet age-related macular degeneration: 96-week results of the ALTAIR study. Abstract and presentation: EURETINA 2018 Free Paper Sessions; September 2018; Vienna, Austria.

ЭЙЛЕА® Торговое наименование препарата: Эйлеа®. **Международное непатентованное наименование:** Афлиберцепт / Aflibercept. **Лекарственная форма:** раствор для внутриглазного введения. 1 мл препарата содержит 40 мг афлиберцепта. **Показания к применению** Препарат Эйлеа® показан взрослым пациентам для лечения: неоваскулярной («влажной» формы) возрастной макулярной дегенерации («влажной» формы ВМД); снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС)); снижения остроты зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО); снижения остроты зрения, вызванного миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ). **Противопоказания** Повышенная чувствительность к афлиберцепту или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; активная или подозреваемая интра- или периокулярная инфекция; активное тяжелое внутриглазное воспаление; беременность и период грудного вскармливания, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода; возраст до 18 лет. **С осторожностью** При лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой (не следует вводить препарат Эйлеа® при внутриглазном давлении ≥ 30 мм рт. ст.); у пациентов, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев (при лечении ОЦВС, ОВЦВС, ДМО или миопической ХНВ); у пациентов с факторами риска нарушения целостности пигментного эпителия сетчатки. **Способ применения и дозы** Препарат Эйлеа® предназначен только для введения в стекловидное тело. Содержимое флакона следует использовать только для одной инъекции. Препарат Эйлеа® должен вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию и опыт интравитреальных инъекций. Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл раствора. Подробная информация о способе применения и дозы, а также о частоте инъекций содержится в полной версии инструкции препарата Эйлеа®. **Побочное действие** Наиболее распространенные нежелательные реакции включали субконъюнктивальное кровоизлияние, снижение остроты зрения, боль в глазу, катаракту, повышение внутриглазного давления, отслойку стекловидного тела и плавающие помутнения стекловидного тела. **Часто:** разрыв пигментного эпителия сетчатки*, отслойка пигментного эпителия сетчатки, дегенерация сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, кортикальная катаракта, ядерная катаракта, субкапсулярная катаракта, эрозия роговицы, микроэрозии роговицы, затуманивание зрения, боль в месте введения, чувство инородного тела в глазу, слезотечение, отек века, кровоизлияния в месте введения, точечный кератит, инъекция конъюнктивы век, инъекция конъюнктивы глазного яблока. *Состояния, связанные, как известно, с «влажной» формой ВМД. Наблюдались только в исследованиях с «влажной» формой ВМД. **Регистрационный номер:** ЛП-003544. Актуальная версия инструкции от 17.04.2019. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Лeverкузен, Германия. **Производитель (Выпускающий контроль качества):** Байер АГ, Берлин, Германия. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

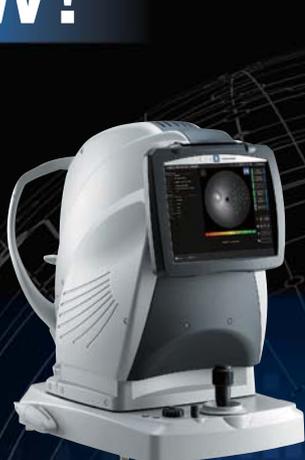


ЗАБОТА О ЗРЕНИИ КАК ИСКУССТВО

ВАШ ВЫБОР В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ГЛАЗНОГО ДНА!

NEW!

MP-3
фундус-
микропериметр



RS-3000

оптический
когерентный
томограф

с режимом неинвазивной
ангиографии Angioscan



NAVIS-EX
программное обеспечение

NAVIS-EX – программное обеспечение,
объединяющее результаты, полученные
с различных приборов, в единую базу данных
с возможностью хранения, редактирования
и анализа полученных результатов.

RS-330 DUO
Retina-scan

Оптический
когерентный
томограф



AFC-330
компактная
цифровая
фундус-камера



МД ВИЖН – эксклюзивный дистрибьютор Nidek Co., Ltd. (Япония)
в России и странах СНГ. 117312, Россия, г. Москва, ул. Губкина, д.14.
Тел./факс: +7 495 988 22 67. www.nidek.ru

РЕСВЕГА®

ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ПРЕИМУЩЕСТВО
ДЛЯ ГЛАЗ



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВОМ



ООО «ТЕА ФАРМА»
115280, Москва, ул. Ленинская Слобода,
д. 26, эт. 2, пом. IV, ком. 12, 112
Тел.: +7 495 787 75 35

 Thea

S

SOLOPHARM

Дарит комфорт Вашим глазам

БЕЗ КОНСЕРВАНТОВ

ОТ УСТАЛОСТИ, СУХОСТИ
И РАЗДРАЖЕНИЯ
ГЛАЗ

увлажняющие капли

ГИЛАН

КОМФОРТ

натрия гиалуронат 0,18%

- > при длительной работе за компьютером
- > при длительном вождении автомобиля
- > при контакте с хлорированной водой
- > совместим со всеми видами контактных линз

УЛЬТРА КОМФОРТ

натрия гиалуронат 0,3%

- > совместим со всеми видами контактных линз
- > после офтальмологических хирургических операций



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

gylandrops.ru