

# Российский офтальмологический журнал

Rossijskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

**РОЖ 2021 Том 14 № 4**

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

**ROJ 2021 Vol. 14 No. 4**

## 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

**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

**Мошетьова 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



Реальное Время

**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, Россия

**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 Моншюази и Лозаннский университет, Президент Европейского общества офтальмоиммуноинфектологии, Лозанна, Швейцария

**Дамиан Чепита** — д-р медицины, почетный профессор 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

**Российский офтальмологический журнал** — ведущее российское периодическое издание для офтальмологов и специалистов по зрению в России и за рубежом. Целью журнала является публикация новых результатов и научно-практических достижений как российского, так и международного офтальмологического сообщества, способствующих решению актуальных проблем офтальмологии. Российский офтальмологический журнал представляет вклад российских специалистов в мировой опыт изучения патогенеза заболеваний глаз, в разработку новых подходов к их диагностике и лечению, а также является открытой трибуной для специалистов других стран, работающих в области офтальмологии. В журнале публикуются оригинальные научные статьи, обзоры по всем разделам клинической и экспериментальной офтальмологии, клинические случаи, полезные для практикующих врачей.

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

Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

© Российский офтальмологический журнал, 2021

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 объединенном каталоге «Пресса России» по России и странам СНГ: 71618.

На сайте Объединенного каталога «Пресса России» [www.ppressa-ru.ru](http://www.ppressa-ru.ru) можно оформить подписку на 2022 год на печатную версию

«Российского офтальмологического журнала» по подписному индексу 71618, а также выписать журнал через интернет-магазин

«Пресса по подписке» <https://www.akc.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-Черногрозская, д. 14/19

Редакция: ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, тел.: 8 (495) 917-98-48, факс: 8 (495) 623-73-53, e-mail: [roj@igb.ru](mailto: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](http://www.print-print.ru)

Информационная поддержка: [www.organum-visus.ru](http://www.organum-visus.ru)

Типография ООО «Реальное Время»

# Russian Ophthalmological Journal

Scientific Practical Journal

Central Reviewed Journal

**POЖ 2021 Tom 14 № 4**

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

**ROJ 2021 Vol. 14 No. 4**

## 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

**Valery I. Baranov** — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Chair of Ophthalmology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

**Mukharrem 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 Ophthalmo-Immunoinfectiology in Europe (SOIE), Lausanne, Switzerland

**Damian Czepita** — M.D., Ph.D., Professor Emeritus, 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

**Russian Ophthalmological Journal** is a major Russian periodical for ophthalmologists and vision professionals in this country and abroad. The journal's objective is to publish new results and scientific and practical achievements of Russian and international ophthalmological community aimed at exchanging ideas, knowledge, and experience, which contribute to the solution of topical ophthalmological issues worldwide. Russian ophthalmological journal focuses on the contribution of Russian researchers and clinicians into the pathogenetic studies of eye diseases and the development of novel approaches to diagnosis and treatment of such diseases. Importantly, the journal is an open forum for ophthalmologist from other countries working in the ophthalmological field. The journal accepts for publication original scientific articles, analytical reviews in all fields of clinical and experimental ophthalmology, description of clinical cases.

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, 2021

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](http://www.elibrary.ru)).

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

The content is accessible under Creative Commons Attribution 4.0 License

Subscription code in the Pressa Rossii Integrated catalogue for Russia and CIS countries: 71618

On the website of the United Catalog "Press of Russia" [www.pressa-rr.ru](http://www.pressa-rr.ru) you can subscribe to the printed version of the "Russian Ophthalmological Journal" for 2022 by subscription index 71618, as well as subscribe to the Journal through the online store "Press by Subscription" <https://www.akc.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) 917-98-48,

fax: +7 (495) 623-73-53, e-mail: [roj@igb.ru](mailto: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](http://www.print-print.ru)

Information Support: [www.organum-visus.ru](http://www.organum-visus.ru)

Printing Office: Real Time Ltd

# ОГЛАВЛЕНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. Антонов, И.В. Козлова, А.А. Витков, Т.М. Агаджанян. Новый алгоритм выбора метода лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.....	7
Д.Г. Арсютков. Хирургическое лечение рубцовой субретинальной неоваскулярной мембраны с использованием аутологичной кондиционированной плазмы.....	18
Н.А. Бакунина, Л.Н. Колесникова, Г.В. Порядин, Ж.М. Салмаси, Л.М. Балашова. Сосудистые и вегетативные факторы при приступе глаукомы .....	22
Ф.А. Бахритдинова, С.Ш. Миррахимова, Б.А. Оралов, О.М. Аишуров, Б.Б. Хаджимухамедов. Репаративная и антиоксидантная терапия химических ожогов глаз .....	31
А.С. Власова, Т.Н. Малишевская, Д.Г. Губин, С.Н. Коломейчук, С.А. Петров. Исследование связи полиморфизма и суточной динамики экспрессии ключевых генов биологических часов с риском прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы .....	38
Е.Е. Гришина, А.А. Рябцева, О.М. Андрюхина, А.А. Коврижкина. Роль оптической когерентной томографии в диагностике лейкемической инфильтрации зрительного нерва и сетчатки .....	46
Л.А. Катаргина, В.В. Кадышев, Е.В. Денисова, Е.А. Гераськина, А.В. Марахонов, С.А. Гарифуллина, И.В. Зольникова, Р.А. Зинченко. Клинические проявления семейной экссудативной витреоретинопатии у детей при нарушении нуклеотидной последовательности гена <i>FZD4</i> .....	52
В.В. Нероев, В.В. Гарькавенко, В.В. Салмин. Спектрофлуориметрическое исследование зоны лимба у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.....	60
Н.В. Нероева, М.В. Рябина, А.Г. Кармокова, В.В. Нероев. Комплексный анализ клинко-морфометрических признаков атрофических форм возрастной макулярной дегенерации.....	65
И.Г. Овечкин, Е.И. Ковригина, М.Е. Коновалов, О.Г. Лексунов, В.Е. Юдин. Качество жизни пациента с явлениями компьютерного зрительного синдрома в зависимости от вида аккомодационной астенопии .....	74
С.Ю. Петров, Л.В. Якубова, Л.В. Василенкова, О.М. Филиппова, А.Н. Журавлева, В.И. Котелин. Оценка гипотензивной эффективности и безопасности бесконсервантной фиксированной комбинации травопроста и тимолола в стартовой терапии первичной глаукомы.....	79
Е.П. Тарутта, Н.А. Тарасова, С.В. Милаш, Г.А. Маркосян, Н.Ю. Кушнаревич, Т.Ю. Ларина. Влияние раствора фенилэфрина гидрохлорида 2,5 % и натрия гиалуроната на зрительные функции и аккомодацию у детей с миопией и его местная переносимость.....	85

А.Ж. Фурсова, А.С. Дербенева, М.С. Тарасов, М.А. Васильева, Ю.А. Гамза, Н.В. Чубарь. Роль биомаркеров по данным оптической когерентной томографии — ангиографии в оценке результатов долгосрочной анти-VEGF терапии диабетического макулярного отека .....	95
---	----

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.Ф. Габдрахманова, С.А. Курбанов, С.А. Мещерякова, Ф.Х. Кильдияров. Экспериментальное исследование ранозаживляющего эффекта глазных лекарственных пленок с 6-метил-3- (тиетан-3-ил)урацилом и метилурацилом .....	103
--	-----

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.Н. Журавлева, М.В. Зуева, С.Ю. Петров, М.О. Кириллова, С.М. Косакян, И.В. Цапенко. Персонализированный подход к доклинической диагностике и стартовой терапии первичной глаукомы на основании комплексного структурно-функционального обследования. Клинический случай .....	110
И.Э. Иошин. Особенности фактоэмульсификации и расчета интраокулярных линз у пациентов после кераторефракционных операций. Часть 2.....	118

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

С.М. Бауэр, Е.Б. Воронкова, К.Е. Котляр. О повышении внутриглазного давления после интравитреальных инъекций .....	126
М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов, А.Ф. Зайнетдинов. Кератопластика при кератоконусе: преимущества и недостатки .....	130
Е.В. Бобыкин, О.В. Морозова, Н.С. Береснева. Лечение заболеваний макулы: резюме ключевых рандомизированных клинических исследований .....	137
И.А. Лоскутов, А.А. Коврижкина, О.М. Андрюхина. Современное представление о новой группе васкулитов сетчатки .....	149
И.Б. Медведев, Д.Ф. Покровский. Бинокулярная фактоэмульсификация катаракты: отношение зарубежных офтальмологов.....	154
Е.В. Мускатина, Д.Ю. Самсонов, С.И. Жукова, А.Г. Шуко. Исторические аспекты и современные представления об этиопатогенезе и клинических проявлениях ямок диска зрительного нерва .....	158
О.Н. Онуфрийчук, И.Р. Газизова, А.В. Куроедов, А.В. Селезнев, А.Ю. Брежнев. Экспериментальные модели глаукомы .....	164
А.А. Панов, А.А. Петухова, Я.В. Малыгин, Б.Д. Цыганков, М.А. Казанфарова. Офтальмологические побочные эффекты нейролептической терапии: семиотика, патогенез, лечение .....	172



# CONTENTS

## CLINICAL STUDIES

- A.A. Antonov, I.V. Kozlova, A.A. Vitkov, T.M. Agadzhanian.*  
**A new algorithm of treatment choice in primary open-angle glaucoma ..... 7**  
*D.G. Arsyutov.*  
**Surgery of cicatricial stage of choroidal neovascular membrane with autologous conditioned plasma ..... 18**  
*N.A. Bakunina, L.N. Kolesnikova, S.V. Milash, G.V. Poryadin, J.M. Salmasi, L.M. Balashova.*  
**Vascular and vegetative factors of glaucoma attack ..... 22**  
*F.A. Bakhritdinova, S.Sh. Mirrakhimova, B.A. Oralov, O.M. Ashurov, B.B. Khadzhimukhamedov.*  
**Reparative and antioxidant therapy of chemical eye burns .... 31**  
*A.S. Vlasova, T.N. Malishevskaya, D.G. Gubin, S.N. Kolomeychuk, S.A. Petrov.*  
**The connection of polymorphism and diurnal changes of the biological clock gene expression with the risk of progression of primary open-angle glaucoma ..... 38**  
*E.E. Grishina, A.A. Ryabtseva, O.M. Andryukhina, A.A. Kovrizhkina.*  
**The role of optical coherence tomography in the diagnosis of the leukemic infiltration of the optic nerve and retina ..... 46**  
*L.A. Katargina, V.V. Kadyshchev, E.V. Denisova, E.A. Geraskina, A.V. Marakhonov, S.A. Garifullina, I.V. Zolnikova, R.A. Zinchenko.*  
**Clinical manifestations of familial exudative vitreoretinopathy in children with nucleotide sequence alterations in the FZD4 gene ..... 52**  
*V.V. Neroev, V.V. Garkavenko, V.V. Salmin.*  
**A spectrofluorimetric study of the limbal area in patients with primary open-angle glaucoma ..... 60**  
*N.V. Neroeva, M.V. Ryabina, A.G. Karmokova, V.V. Neroev.*  
**An integrated analysis of clinical and morphometric indications of atrophic forms of age-related macular degeneration ..... 65**  
*I.G. Ovechkin, E.I. Kovrigina, M.E. Kononov, O.G. Leksunov, V.E. Yudin.*  
**Quality of life of a patient with computer vision syndrome depending on the type of accommodative asthenopia ..... 74**  
*S.Yu. Petrov, L.V. Yakubova, L.V. Vasilenkova, O.M. Filippova, A.N. Zhuravleva, V.I. Kotelin.*  
**Preservative free travoprost and timolol fixed combination in the initial treatment of primary glaucoma: an assessment of hypotensive efficiency and safety ..... 79**  
*E.P. Tarutta, N.A. Tarasova, S.V. Milash, G.A. Markosyan, N.Yu. Kushnarevich, T.Yu. Larina.*  
**The effect of phenylephrine hydrochloride 2.5 % and sodium hyaluronate solution on visual functions and accommodation in children with myopia and its local tolerability ..... 85**

- A.Zh. Fursova, A.S. Derbeneva, M.S. Tarasov, M.A. Vasil'eva, Y.A. Gamza, N.V. Chubar.*  
**The role of optical coherence tomography angiography biomarkers in assessing the outcome of long-term anti-VEGF therapy of diabetic macular edema ..... 95**

## EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

- A.F. Gabdrakhmanova, S.A. Kurbanov, S.A. Meshcheryakova, F.H. Kildiyarov.*  
**An experimental study of the wound healing effect of ophthalmic drug films with 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil and methyluracil ..... 103**

## FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- A.N. Zhuravleva, M.V. Zueva, S.Yu. Petrov, M.O. Kirillova, S.M. Kosakyan, I.V. Tsapenko.*  
**A personalized approach to preclinical diagnosis and initial therapy of primary glaucoma based on a comprehensive structural and functional examination. A clinical case ..... 110**  
*I.E. Ioshin.*  
**Phacoemulsification and calculation of intraocular lenses in patients given keratorefractive surgery. Part 2..... 118**

## REVIEWS

- S.M. Bauer, E.B. Voronkova, K.E. Kotliar.*  
**On elevation of intraocular pressure after intravitreal injections ..... 126**  
*M.M. Bikbov, E.L. Usubov, A.F. Zaynetdinov.*  
**Keratoplasty for keratoconus: advantages and disadvantages ..... 130**  
*E.V. Bobykin, O.V. Morozova, N.S. Beresneva.*  
**Treatment of macular diseases: an overview of key randomized clinical trials..... 137**  
*I.A. Loskutov, A.A. Kovrizhkina, O.M. Andryukhina.*  
**Modern concept of a new group of retinal vasculitis ..... 149**  
*I.B. Medvedev, D.F. Pokrovsky.*  
**Bilateral phacoemulsification of cataract: the opinion of foreign ophthalmologists ..... 154**  
*E.V. Muskatina, D.Yu. Samsonov, S.I. Zhukova, A.G. Shchuko.*  
**Historical aspects and current views of the etiopathogenesis and clinical manifestations of optic nerve pits..... 158**  
*O.N. Onufriichuk, I.R. Gazizova, A.V. Kuroyedov, A.V. Seleznev, A.Yu. Brezhnev.*  
**Experimental Models of Glaucoma ..... 164**  
*A.A. Panov, A.A. Petukhova, Y.V. Malygin, B.D. Tsygankov, M.A. Kazanfarova.*  
**Adverse ocular effects of neuroleptic therapy: semiotics, pathogenesis and treatment ..... 172**

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-7-17>



# Новый алгоритм выбора метода лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

А.А. Антонов, И.В. Козлова, А.А. Витков<sup>✉</sup>, Т.М. Агаджанян

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», ул. Россолимо, д. 11а, Москва, 119021, Россия

**Цель работы** — разработать комплексный алгоритм выбора оптимального метода мониторинга и лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). **Материал и методы.** Обследование 30 пациентов 30–86 лет включало визометрию, стандартную автоматическую периметрию, тонометрию, офтальмоскопию, биомикроскопию. Результаты оценивали по балльной шкале в соответствии с алгоритмом, на основании которого предлагалась тактика ведения пациента. Полученное заключение сопоставляли с решением эксперта, специализирующегося на лечении пациентов с глаукомой. **Результаты.** Данный алгоритм предполагает 4 этапа в назначении топических гипотензивных средств. При определенном количестве баллов рекомендуется назначение хирургического лечения. Выбор тактики лечения согласно разработанному алгоритму в большинстве приведенных случаев (27 из 30; 90 %) совпал с мнением офтальмолога-эксперта. **Заключение.** Предложен и апробирован алгоритм лечения пациентов с ПОУГ, который позволяет оценить прогрессирование глаукомного процесса и выбрать оптимальную тактику ведения пациента на момент обследования.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома; прогрессирование глаукомы; хирургическое лечение; стартовая, усиленная, комбинированная и максимальная терапия глаукомы

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Антонов А.А., Козлова И.В., Витков А.А., Агаджанян Т.М. Новый алгоритм выбора метода лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 7-17. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-7-17>

## A new algorithm of treatment choice in primary open-angle glaucoma

Alexey A. Antonov, Irina V. Kozlova, Aleksandr A. Vitkov<sup>✉</sup>, Tigran M. Agadzhanian

Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia  
[avitkov.niigb@gmail.com](mailto:avitkov.niigb@gmail.com)

**Purpose:** to develop a comprehensive algorithm for choosing the optimal method for monitoring and treating patients with primary open-angle glaucoma (POAG). **Material and methods.** 30 patients with POAG, aged 30 to 86, underwent an ophthalmological examination which included visometry, standard automatic perimetry, tonometry, ophthalmoscopy, and biomicroscopy. The data obtained were evaluated on a point scale according to the innovative algorithm, on the basis of which a plan of patient management was recommended. Then the recommendation of the algorithm was compared with the suggestion of an expert specializing in the treatment of glaucoma. **Results.** The proposed innovative algorithm for treating POAG patients sets up four stages in the appointment of topical hypotensive therapy. When gaining a certain number of points, the algorithm recommends surgical treatment. The treatment tactics suggested by the algorithm, agreed with the opinion of glaucoma expert in most of the cases (27 out of 30 cases; 90%). **Conclusion.** An algorithm for the treatment of patients with POAG has been proposed and tested. The algorithm makes it possible to assess the progression of the glaucomatous process and select the optimal tactics for managing the patient in real time of examination.

**Keywords:** primary open-angle glaucoma; glaucoma progression; surgical treatment; initial, intensified, combined and maximum glaucoma therapy

**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:** Antonov A.A., Kozlova I.V., Vitkov A.A., Agadzhanian T.M. A new algorithm of treatment choice in primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 7-17 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-7-17>

В настоящее время глаукому принято рассматривать прежде всего как нейродегенеративное заболевание, одним из факторов риска развития и прогрессирования которого является повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД). В связи с этим в основе лечения глаукомной оптической нейропатии (ГОН) лежат мероприятия, направленные на снижение уровня офтальмотонуса до целевых значений, при которых останавливается распад зрительных функций. Эти мероприятия осуществляются по 3 направлениям: медикаментозное, лазерное и хирургическое. В большинстве случаев средством первого выбора является местная гипотензивная терапия. При неэффективности стартовой монотерапии аналогами простагландинов требуется использование фиксированных или нефиксированных комбинаций препаратов [1]. При выявлении отрицательной динамики зрительных функций и отсутствии компенсации ВГД на максимальном гипотензивном режиме необходимо хирургическое или лазерное лечение глаукомы.

В ряде случаев затруднен переход к хирургическому лечению глаукомы из-за большого разнообразия гипотензивных препаратов. Встречаются ситуации, когда пациент закапывает до 4 препаратов раздельно и принимает системные ингибиторы карбоангидразы (ИК) в течение нескольких лет, но не осведомлен о необходимости хирургического лечения. Сложный режим инстилляций и выраженность нежелательных явлений (НЯ) снижают качество жизни пациентов и их приверженность лечению [2]. В ранее опубликованных работах были предложены подходы к лечению глаукомы, включающие понятие о разумном максимуме в назначении гипотензивного режима и своевременности проведения хирургического лечения [3].

В «Национальном руководстве по глаукоме» [4] и «Руководстве Европейского глаукомного общества» [5] подробно изложены основные принципы лечения пациентов с глаукомой, одним из которых является достижение так называемого целевого ВГД, или «давления цели» (ВГД<sub>ц</sub>). В настоящее время для определения ВГД<sub>ц</sub> существует несколько алгоритмов, применяемых на практике. В частности, разработанное С.В. Балалиным и В.П. Фокиным компьютерное приложение, которое на основании доступных клинических критериев позволяет практическим офтальмологам произвести расчет толерантного ВГД и с учетом этого определить дальнейшую тактику лечения пациента [6, 7].

Известен способ выбора схемы комбинированной терапии глаукомы с помощью программного продукта (приложение для смартфона). Это приложение помогает врачу в составлении подходящей схемы медикаментозной терапии. Приложение позволяет проверить лечение, которое пациент получает, внести в него изменения, а также составить правильную комбинацию препаратов, исключив совпадение действующих веществ одного класса [8]. Однако способ предполагает только выбор антиглаукомных препаратов и их сочетаний без учета клинических данных пациента.

**ЦЕЛЬ** работы — разработать комплексный алгоритм для выбора оптимального метода мониторингования и лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

(ПОУГ) с помощью балльной оценки, который может помочь практическим офтальмологам в принятии тактических решений.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 30 пациентов 30–86 лет, обследованных на базе ФГБНУ «НИИ глазных болезней». Все пациенты проходили обследование с диагнозом ПОУГ или «подозрение на глаукому». После полноценного обследования они были консультированы специалистом отдела глаукомы. До включения в исследование всем пациентам проводили офтальмологическое обследование: визометрию, статическую периметрию, тонометрию, гониоскопию, офтальмоскопию, биомикроскопию.

Оценка стадии глаукомы проводилась по классификации А.П. Нестерова и А.Я. Бунина на основании морфофункционального состояния зрительного нерва в соответствии с клиническими рекомендациями [9].

С помощью прибора Ocular Response Analyzer (ORA) (Reichert, США) определяли уровень ВГД. Статистическая норма показателей истинного уровня ВГД (P<sub>0</sub>) у здорового человека составляет от 10 до 21 мм рт. ст. (согласно клиническим рекомендациям по ПОУГ). Разделение на пограничный (P<sub>0</sub> = 21–22 мм рт. ст.), умеренно повышенный (P<sub>0</sub> = 23–28 мм рт. ст.) и значительно повышенный уровень ВГД (P<sub>0</sub> > 29 мм рт. ст.) проводилось в соответствии с классификацией А.П. Нестерова и А.Я. Бунина [9].

При статической автоматической периметрии (САП) определяли локализацию, распространенность и глубину дефектов светочувствительности. При помощи анализа тенденций определяли скорость прогрессирования глаукомы по данным периметрических индексов MD (Mean Deviation) и VFI (Visual Field Index) (при наличии не менее 3 качественных тестирований) [10]. Исследования проводились на компьютерных периметрах Humphrey 750i (Carl Zeiss-Meditec Inc., США, программа 24-2 SITA Standard).

При биомикроскопии и офтальмоскопии наряду с общей оценкой состояния структур глазного яблока выявляли наличие факторов риска развития и прогрессирования глаукомы (псевдоэкссфолиативный синдром, синдром пигментной дисперсии, геморрагии ДЗН, перипапиллярная хориоретинальная атрофия и т. д.) [4].

Используемый гипотензивный режим оценивали на момент обследования пациента в отделе глаукомы. Переносимость терапии определяли на основании субъективной оценки пациента. Всем пациентам задавали вопрос: «Готовы ли вы продолжить лечение с использованием применяемого гипотензивного режима?», который предполагал два варианта ответа: «Да» или «Нет».

Все полученные данные оценивали по балльной шкале в соответствии с оригинальным алгоритмом, рассчитывали суммарный балл для текущей клинической ситуации, на основании которого предлагалась тактика ведения пациентов. Затем сопоставляли полученное решение с заключением эксперта, специализирующегося на лечении пациентов с глаукомой.



**Параметры оригинального алгоритма.** Оценивали в баллах стадию глаукомы, уровень ВГД, прогрессирование ПОУГ по данным статической периметрии, наличие местной гипотензивной терапии или селективной лазерной трабекулопластики (SLT), переносимость гипотензивных средств, наличие факторов риска.

- **Оценка стадии глаукомы:** подозрение на глаукому — 1 балл; начальная стадия — 2 балла; развитая — 4 балла; далеко зашедшая — 6 баллов.

- **Уровень ВГД:** нормальный — 0 баллов; пограничный — 1 балл; умеренно повышенный — 3 балла; значительно повышенный (высокий) — 5 баллов.

- **Прогрессирование по данным статической периметрии:** не выявлено — 0 баллов; недостаточно данных при отсутствии 3 исследований — 3 балла; снижение в течение года VFI менее чем на 1 % и MD менее чем на 0,3 dB — 2 балла; снижение в течение года VFI от 1 до 3 % и MD на 0,3–1 dB — 4 балла; снижение в течение года VFI более 3 % и MD более чем на 1 dB — 8 баллов.

- **Ранее проводимый гипотензивный режим:** местная гипотензивная терапия ранее не проводилась — 0 баллов; стартовая терапия — монотерапия аналогами простагландинов, или  $\beta$ -блокаторами, или  $\alpha$ -адреномиметиками, или ингибиторами карбоангидразы, или SLT — 1 балл (на примере препаратов компании «Сентисс»: Пролатан® 1 раз в сутки, Окумед® 2 раза в сутки, Бринекс®-М 2 раза в сутки); усиленная терапия — монотерапия простамидами или нефиксированными комбинациями двух монопрепаратов — 3 балла (на примере препаратов компании «Сентисс»: Биматан® 1 раз в сутки, Пролатан® 1 раз в сутки + Бринекс®-М 2 раза в сутки, Пролатан® 1 раз в сутки + Ксонеф® 2 раза в сутки, Пролатан® 1 раз в сутки + тимолол 2 раза в сутки, Бринарга® 2 раза в сутки); комбинированная терапия — фиксированные комбинации аналога простагландина или простамида с тимололом или сочетание 3 действующих

топических гипотензивных веществ, за исключением простамидов, в разных комбинациях — 4 балла (на примере препаратов компании «Сентисс»: Тизоптан® 1 раз в сутки, Биматан® 1 раз в сутки + Бринекс®-М 2 раза в сутки, Пролатан® 1 раз в сутки + Бринарга® 2 раза в сутки); максимальная терапия — сочетание 3 действующих гипотензивных веществ, включая простамид, или местная гипотензивная терапия, дополненная системными препаратами, — 8 баллов (на примере препаратов компании «Сентисс»: Тизоптан® 1 раз в сутки + Бринекс®-М 2 раза в сутки, Биматан® 1 раз в сутки + Бринарга® 2 раза в сутки).

- **Переносимость гипотензивных средств:** хорошая — 0 баллов; плохая — 2 балла.

- **Наличие факторов риска развития и прогрессирования глаукомы:** отсутствие или один из факторов риска — 0 баллов; 2 или более факторов риска — 2 балла.

На основании полученной суммы баллов алгоритм предлагает тактику дальнейшего ведения пациентов: 0–6 баллов — проведение динамического наблюдения без лечения; 7–10 баллов — назначение стартовой терапии или SLT; 11–13 баллов — назначение усиленной терапии или SLT; 14–16 баллов — назначение комбинированной гипотензивной терапии, информирование пациента о возможности хирургического лечения; 17–19 баллов — назначение максимальной гипотензивной терапии, информирование пациента о возможности хирургического лечения; более 19 баллов — назначение антиглаукомной операции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Выбор тактики лечения пациентов, определенный в результате применения оригинального алгоритма, в большинстве приведенных случаев (27 из 30 случаев; 90 %) совпал с мнением офтальмолога-эксперта, специализирующегося на лечении пациентов с глаукомой (таблица).

**Таблица.** Сопоставление рекомендации, полученной в результате применения алгоритма, с заключением эксперта  
**Table.** Comparison of the recommendation obtained as a result of the algorithm application with the expert's opinion

Номер пациента, возраст, годы Patient' number, age, yrs	Глаз Eye	Данные осмотра (стадия глаукомы, уровень ВГД, прогрессирование по данным КП, факторы риска, наличие местной гипотензивной терапии или SLT, переносимость гипотензивных средств) Examination data (stage of glaucoma, IOP level, progression according to CP data, risk factors, presence of local antihypertensive therapy or SLT, tolerance of antihypertensive drugs)	Балл Score	Рекомендация по алгоритму Algorithm recommendation	Экспертное решение Expert recommendation
1, 60	OD	Подозрение на глаукому, пограничный (21 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, один из факторов риска, местная гипотензивная терапия не проводилась, переносимость хорошая Suspected glaucoma, borderline (21 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, one of the risk factors, local antihypertensive therapy was not performed, tolerance is good	5	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment
	OS	Далеко зашедшая глаукома, значительно повышенный (31 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, комбинированная (Тизоптан® 1 р/д), переносимость хорошая Advanced glaucoma, significantly increased (31 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, combined (Tisoptan® once a day), good tolerance	20	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required
2, 57	OD	Подозрение на глаукому, нормальный (18 мм рт. ст.), не выявлено, не выявлено, местная гипотензивная терапия не проводилась, переносимость хорошая Glaucoma suspected, normal (18 mm Hg), not detected, not detected, local antihypertensive therapy was not performed, tolerance is good	1	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment

	OS	Начальная глаукома, умеренно повышенный (24 мм рт. ст.), снижение VFI на 2 % в течение года, 2 фактора риска, стартовая (Пролатан® 1 р/д), переносимость хорошая Initial glaucoma, moderately elevated (24 mm Hg), decrease in VFI by 2 % during the year, two risk factors, initial (Prolatan® once a day), good tolerance	12	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT
3, 68	OD	Начальная глаукома, нормальный (16 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, комбинированная (Тизоптан® 1 р/д), переносимость хорошая Initial glaucoma, normal (16 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, combined (Tisoptan® once a day), good tolerance	11	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT
	OS	Далеко зашедшая глаукома, умеренно повышенный (21 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, максимальная (Тизоптан® 1 р/д + азопт 2 р/д), переносимость хорошая Advanced glaucoma, moderately elevated (21 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, Maximum (Tisoptan® once a day + Azopt twice a day), good tolerance	22	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required
4, 56	OD	Начальная глаукома, умеренно повышенный (28 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, стартовая (Пролатан® 1 р/д), переносимость плохая Initial glaucoma, moderately elevated (28 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, initial (Prolatan® once a day), poor tolerance	14	Назначение комбинированной терапии, информирование пациента о возможности хирургического лечения Prescribing combination therapy, informing the patient about the likelihood of surgical treatment	Назначение комбинированной терапии, информирование пациента о возможности хирургического лечения Prescribing combination therapy, informing the patient about the likelihood of surgical treatment
	OS	Развитая глаукома, значительно повышенный (39 мм рт. ст.), снижение MD на 1,3 dB в течение года, 2 фактора риска, усиленная (Биматан® 1 р/д), переносимость плохая Developed glaucoma, significantly increased (39 mm Hg), a decrease in MD by 1.3 dB during the year, two risk factors, increased (Bimatan® once a day), poor tolerance	24	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required
5, 60	OD	Начальная глаукома, умеренно повышенный (23 мм рт. ст.), снижение VFI на 0,5 %, 2 фактора риска, местная гипотензивная терапия не проводилась, переносимость хорошая Initial glaucoma, moderately elevated (23 mm Hg), VFI decrease by 0.5 %, two risk factors, local antihypertensive therapy was not performed, good tolerance	9	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or performing SLT	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or performing SLT
	OS	Далеко зашедшая глаукома, значительно повышенный (35 мм рт. ст.), снижение VFI на 3,5 %, 2 фактора риска, комбинированная (ФК латанопрост и тимолол 1 р/д + азопт 2 р/д), переносимость хорошая Advanced glaucoma, significantly increased (35 mm Hg), decrease in VFI by 3.5 %, two risk factors, combined (FC Latanoprost and Timolol once a day + Azopt twice a day), good tolerance	25	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required
6, 33	OD	Подозрение на глаукому, нормальный (17 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, местная гипотензивная терапия не проводилась, переносимость хорошая Glaucoma suspected, normal (17 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, local antihypertensive therapy was not performed, tolerance is good	6	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment
	OS	Начальная глаукома, умеренно повышенный (26 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, стартовая (Пролатан® 1 р/д), переносимость хорошая Initial glaucoma, moderately elevated (26 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, initial (Prolatan® once a day), good tolerance	10	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or performing SLT	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or performing SLT

7, 52	OD	Развитая глаукома, нормальный (19 мм рт. ст.), снижение VFI на 0,5 % в течение года, 2 фактора риска, усиленная (латанопрост 1 р/д + азопт 2 р/д), переносимость плохая Developed glaucoma, normal (19 mm Hg), decrease in VFI by 0.5 % during the year, two risk factors, enhanced (Latanoprost once a day + Azopt twice a day), poor tolerance	11	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT	Сохранение усиленной терапии, решение вопроса о проведении SLT Prescribing augmented therapy, informing the patient about the likelihood of surgical treatment
	OS	Начальная глаукома, умеренно повышенный (27 мм рт. ст.), снижение VFI на 2 % в течение года, 2 фактора риска, стартовая (тимолол 2 р/д), переносимость плохая Initial glaucoma, moderately elevated (27 mm Hg), 2% decrease in VFI during the year, two risk factors, initial (Timolol twice a day), poor tolerance	14	Назначение комбинированной терапии, информирование пациента о возможности хирургического лечения Prescribing combination therapy, informing the patient about the likelihood of surgical treatment	Назначение комбинированной терапии, информирование пациента о возможности хирургического лечения Prescribing combination therapy, informing the patient about the likelihood of surgical treatment
8, 75	OD	Развитая глаукома, пограничный (22 мм рт. ст.), не выявлено, 2 фактора риска, усиленная (латанопрост 1 р/д + тимолол 2 р/д), переносимость плохая Developed glaucoma, borderline (22 mm Hg), not identified, two risk factors, enhanced (Latanoprost once a day + Timolol twice a day), poor tolerance	12	Назначение усиленной терапии, решение вопроса о проведении SLT Prescribing intensified therapy, resolving the issue of SLT	Назначение усиленной терапии, информирование пациента о возможности хирургического лечения Prescribing combined therapy, informing the patient about the likelihood of surgical treatment
	OS	Начальная глаукома, нормальный (16 мм рт. ст.), не выявлено, 2 фактора риска, стартовая (латанопрост 1 р/д), переносимость хорошая Initial glaucoma, normal (16 mm Hg), not detected, two risk factors, initial (Latanoprost once a day), good tolerance	8	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT	Сохранение стартовой терапии Maintaining the starting therapy
9, 63	OD	Начальная глаукома, умеренно повышенный (23 мм рт. ст.), снижение MD на 0,2 dB в течение года, 2 фактора риска, местная гипотензивная терапия не проводилась, переносимость хорошая Initial glaucoma, moderately elevated (23 mm Hg), a decrease in MD by 0.2 dB during the year, two risk factors, local antihypertensive therapy was not carried out, good tolerance	9	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT
	OS	Начальная глаукома, значительно повышенный (31 мм рт. ст.), снижение MD на 0,9 dB в течение года, 2 фактора риска, максимальная (Биматан® 1 р/д + Бринарга® 2 р/д), переносимость хорошая Initial glaucoma, significantly increased (31 mm Hg), a decrease in MD by 0.9 dB during the year, two risk factors, maximum (Bimatane® once a day + Brinarg® twice a day), good tolerance	21	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required
10, 65	OD	Подозрение на глаукому, пограничный (22 мм рт. ст.), не выявлено, один из факторов риска (длительное местное применение кортикостероидов), местная гипотензивная терапия не проводилась, переносимость плохая Suspicion of glaucoma, borderline (22 mm Hg), not identified, one of the risk factors (long-term local use of corticosteroids), local antihypertensive therapy was not carried out, poor tolerance	4	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment
	OS	Подозрение на глаукому, пограничный (22 мм рт. ст.), не выявлено, один из факторов риска (длительное местное применение кортикостероидов), местная гипотензивная терапия не проводилась, переносимость плохая Suspicion of glaucoma, borderline (22 mm Hg), not identified, one of the risk factors (long-term local use of corticosteroids), local antihypertensive therapy was not carried out, poor tolerance	4	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment
11, 78	OD	Развитая глаукома, нормальный (15 мм рт. ст.), снижение MD на 0,1 dB в течение года, 2 фактора риска, стартовая (латанопрост 1 р/д), переносимость хорошая Developed glaucoma, normal (15 mm Hg), MD decrease by 0.1 dB during the year, two risk factors, start (Latanoprost once a day), good tolerance	9	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT

	OS	Далеко зашедшая глаукома, умеренно повышенный (27 мм рт. ст.), снижение MD на 2 dB, 2 фактора риска, усиленная (латанопрост 1 р/д + азопт 2 р/д), переносимость хорошая Advanced glaucoma, moderately elevated (27 mm Hg), MD decrease by 2dB, two risk factors, enhanced (Latanoprost once a day + Azopt twice a day), good tolerance	20	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required
12, 55	OD	Начальная глаукома, нормальный (14 мм рт. ст.), не выявлено, 2 фактора риска, стартовая (латанопрост 1 р/д), переносимость хорошая Initial glaucoma, normal (14 mm Hg), not detected, two risk factors, initial (Latanoprost once a day), good tolerance	5	*Динамическое наблюдение без лечения *Follow-up without treatment	*Сохранение стартовой терапии *Maintaining the starting therapy
	OS	Развитая глаукома, пограничный (19 мм рт. ст.), снижение MD на 0,9 dB в течение года, 2 фактора риска, стартовая (латанопрост 1 р/д), переносимость хорошая Developed glaucoma, borderline (19 mm Hg), decrease in MD by 0.9 dB during the year, two risk factors, start (Latanoprost once a day), good tolerance	12	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT
13, 42	OD	Развитая глаукома, значительно повышенный (31 мм рт. ст.), снижение VFI на 5 % в течение года, 2 фактора риска, стартовая (латанопрост 1 р/д), переносимость хорошая Developed glaucoma, significantly increased (31 mm Hg), 5 % decrease in VFI during the year, two risk factors, start (Latanoprost once a day), good tolerance	20	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required
	OS	Подозрение на глаукому, нормальный (12 мм рт. ст.), не выявлено, 2 фактора риска, местная гипотензивная терапия не проводилась, переносимость хорошая Glaucoma suspected, normal (12 mm Hg), not identified, two risk factors, no local antihypertensive therapy, good tolerance	3	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment
14, 74	OD	Оперированная далеко зашедшая глаукома, нормальный (12 мм рт. ст.), не выявлено, 2 фактора риска, хирургическая нормализация, переносимость хорошая Operated advanced glaucoma, normal (12 mm Hg), not detected, two risk factors, surgical normalization, good tolerance	8	*Назначение стартовой терапии или проведение SLT *Prescribing starting therapy or SLT	*Динамическое наблюдение без лечения *Follow-up without treatment
	OS	Оперированная далеко зашедшая глаукома, значительно повышенный (35 мм рт. ст.), снижение VFI на 4 % в течение года, 2 фактора риска, максимальная (Биматан® 1 р/д + Бринарга® 2 р/д), переносимость хорошая Operated advanced glaucoma, significantly increased (35 mm Hg), decrease in VFI by 4 % during the year, two risk factors, maximal (Bimatane® once a day + Brinarga® twice a day), good tolerance	29	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required
15, 54	OD	Начальная глаукома, пограничный (21 мм рт. ст.), не выявлено, 2 фактора риска, выполнено SLT, переносимость хорошая Initial glaucoma, borderline (21 mm Hg), not identified, two risk factors, SLT performed, good tolerance	6	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment
	OS	Начальная глаукома, умеренно повышенный (24 мм рт. ст.), снижение MD на 0,1 dB в течение года, 2 фактора риска, выполнено SLT, переносимость хорошая Initial glaucoma, moderately elevated (24 mm Hg), decrease in MD by 0.1 dB during the year, two risk factors, SLT performed, good tolerance	10	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT	Назначение стартовой терапии Prescribing starting therapy
16, 86	OD	Развитая глаукома, умеренно повышенный (23 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, стартовая (Бринекс®-М 2 р/д), переносимость хорошая Developed glaucoma, moderately elevated (23 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, start (Brinex®-M twice a day), good tolerance	13	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT



	OS	Подозрение на глаукому, нормальный (17 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, местная гипотензивная терапия не проводилась, переносимость хорошая Glaucoma suspected, normal (17 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, local antihypertensive therapy was not performed, good tolerance	6	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment
17, 65	OD	Развитая глаукома, пограничный (20 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, стартовая (Пролатан® 1 р/д), переносимость плохая Developed glaucoma, borderline (20 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, initial (Prolatan® once a day), poor tolerance	13	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT
	OS	Развитая глаукома, значительно повышенный (33 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, стартовая (Пролатан® 1 р/д), переносимость плохая Developed glaucoma, significantly increased (33 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, start (Prolatan® once a day), poor tolerance	17	Назначение максимальной терапии, информирование пациента о возможности хирургического лечения Prescribing maximal therapy, informing the patient about the likelihood of surgical treatment	Назначение максимальной терапии, информирование пациента о возможности хирургического лечения Prescribing maximal therapy, informing the patient about the likelihood of surgical treatment
18, 58	OD	Начальная глаукома, умеренно повышенный (26 мм рт. ст.), снижение MD на 0,2 dB в течение года, 2 фактора риска, стартовая (азопт 2 р/д), переносимость плохая Initial glaucoma, moderately elevated (26 mm Hg), MD decrease by 0.2 dB during the year, two risk factors, initial (Azopt twice day), poor tolerance	12	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT
	OS	Начальная глаукома, нормальный (12 мм рт. ст.), снижение MD на 0,1 dB в течение года, выполнено SLT, переносимость хорошая Initial glaucoma, normal (12 mm Hg), decrease in MD by 0.1 dB during the year, performed SLT, good tolerance	5	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment
19, 67	OD	Начальная глаукома, пограничный (21 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, местная гипотензивная терапия не проводилась, переносимость хорошая Initial glaucoma, borderline (21 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, local antihypertensive therapy was not carried out, good tolerance	8	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT
	OS	Начальная глаукома, значительно повышенный (38 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, местная гипотензивная терапия не проводилась, переносимость хорошая Initial glaucoma, significantly increased (38 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, local antihypertensive therapy was not carried out, good tolerance	12	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT
20, 73	OD	Развитая глаукома, пограничный (21 мм рт. ст.), снижение MD на 0,4 dB в течение года, 2 фактора риска, комбинированная (Тизоптан® 1 р/д), переносимость хорошая Developed glaucoma, borderline (21 mm Hg), MD decrease by 0.4 dB during the year, two risk factors, combined (Tisoptan® once a day), good tolerance	15	Сохранение комбинированной терапии, информирование пациента о возможности хирургического лечения Maintaining the combined therapy, informing the patient about the likelihood of surgical treatment	Сохранение комбинированной терапии, информирование пациента о возможности хирургического лечения Maintaining the combined therapy, informing the patient about the likelihood of surgical treatment
	OS	Оперированная развитая глаукома, нормальный (15 мм рт. ст.), не выявлено, 2 фактора риска, хирургическая нормализация, переносимость хорошая Operated advanced glaucoma, normal (15 mm Hg), not identified, two risk factors, surgical normalization, good tolerance	6	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment

21, 65	OD	Развитая глаукома, нормальный (15 мм рт. ст.), не выявлено, 2 фактора риска, стартовая (Пролатан® 1 р/д), переносимость плохая Developed glaucoma, normal (15 mm Hg), not detected, two risk factors, start (Prolatan® once a day), poor tolerance	8	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT
	OS	Начальная глаукома, значительно повышенный (37 мм рт. ст.), снижение MD на 1,1 dB в течение года, 2 фактора риска, комбинированная (Тизоптан® 1 р/д + азопт 2 р/д), переносимость плохая Initial glaucoma, significantly increased (37 mm Hg), a decrease in MD by 1.1 dB during the year, two risk factors, combined (Tisoptan® once a day + Azopt twice a day), poor tolerance	23	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required
22, 78	OD	Оперированная далеко зашедшая глаукома, значительно повышенный (38 мм рт. ст.), снижение MD на 1,5 dB в течение года, более 2 факторов риска, стартовая (Пролатан® 1 р/д), переносимость хорошая Operated advanced glaucoma, significantly increased (38 mm Hg), a decrease in MD by 1.5 dB within a year, more than two risk factors, starting (Prolatan® once a day), good tolerance	22	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required
	OS	Начальная глаукома, нормальный (14 мм рт. ст.), не выявлено, 2 фактора риска, усиленная (Бринарга® 2 р/д), переносимость хорошая Initial glaucoma, normal (14 mm Hg), not detected, two risk factors, enhanced (Brinarga® twice a day), good tolerance	7	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT
23, 46	OD	Начальная глаукома, нормальный (15 мм рт. ст.), не выявлено, 2 фактора риска, стартовая (латанопрост 1 р/д), переносимость плохая Initial glaucoma, normal (15 mm Hg), not detected, two risk factors, starting (Latanoprost once a day), poor tolerance	7	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT	Замена препарата или проведение SLT при наличии показаний Substitution of monotherapy or SLT if indicated
	OS	Начальная глаукома, умеренно повышенный (24 мм рт. ст.), снижение VFI на 2 % в течение года, 2 фактора риска, стартовая (латанопрост 1 р/д), переносимость плохая Initial glaucoma, moderately elevated (24 mm Hg), 2 % decrease in VFI during the year, two risk factors, Initial (Latanoprost once a day), poor tolerance	14	Назначение комбинированной терапии, информирование пациента о возможности хирургического лечения Prescribing combined therapy, informing the patient about the likelihood of surgical treatment	Назначение комбинированной терапии, информирование пациента о возможности хирургического лечения Prescribing combined therapy, informing the patient about the likelihood of surgical treatment
24, 59	OD	Развитая глаукома, пограничный (22 мм рт. ст.), снижение MD на 0,2 dB в течение года, 2 фактора риска, усиленная (латанопрост 1 р/д + тимолол 2 р/д), переносимость хорошая Developed glaucoma, borderline (22 mm Hg), MD decrease by 0.2 dB during the year, two risk factors, enhanced (Latanoprost once a day + Timolol twice a day), good tolerance	12	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT
	OS	Подозрение на глаукому, нормальный (17 мм рт. ст.), не выявлено, один из факторов риска, местная гипотензивная терапия не проводилась, переносимость хорошая Glaucoma suspected, normal (17 mm Hg), not identified, one of the risk factors, local antihypertensive therapy was not performed, good tolerance	2	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment
25, 63	OD	Начальная глаукома, умеренно повышенный (28 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, стартовая (бетоптик 2 р/д), переносимость хорошая Initial glaucoma, moderately elevated (28 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, initial (Betoptic twice a day), good tolerance	11	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT
	OS	Начальная глаукома, нормальный (17 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, стартовая (бетоптик 2 р/д), переносимость хорошая Initial glaucoma, normal (17 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, initial (Betoptic twice a day), good tolerance	8	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT	Сохранение стартовой терапии Prescribing starting therapy

26, 82	OD	Далеко зашедшая глаукома, умеренно повышенный (24 мм рт. ст.), снижение VFI на 2 % в течение года, более 2 факторов риска, усиленная (латанопрост 1 р/д + азокс 2 р/д), переносимость хорошая Long-term glaucoma, moderately elevated (24 mm Hg), decrease in VFI by 2% during the year, more than two risk factors, increased (Latanoprost once a day + Azopt twice a day), good tolerance	18	Назначение максимальной терапии, информирование пациента о возможности хирургического лечения Prescribing maximal therapy, informing the patient about the likelihood of surgical treatment	Назначение максимальной терапии, информирование пациента о возможности хирургического лечения Prescribing maximal therapy, informing the patient about the likelihood of surgical treatment
	OS	Развитая глаукома, значительно повышенный (36 мм рт. ст.), снижение VFI на 6 % в течение года, более 2 факторов риска, усиленная (латанопрост 1 р/д + тимолол 2 р/д), переносимость хорошая Developed glaucoma, significantly increased (36 mm Hg), 6 % decrease in VFI during the year, more than two risk factors, enhanced (Latanoprost once a day + Timolol twice a day), good tolerance	22	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required
27, 36	OD	Начальная глаукома, умеренно повышенный (26 мм рт. ст.), снижение MD на 0,9 dB в течение года, 2 фактора риска, стартовая (латанопрост 1 р/д), переносимость хорошая Initial glaucoma, moderately elevated (26 mm Hg), decrease in MD by 0.9 dB during the year, two risk factors, initial (Latanoprost once a day), good tolerance	12	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT
	OS	Подозрение на глаукому, нормальный (11 мм рт. ст.), не выявлено, один из факторов риска, усиленная (Биматан® 1 р/д), переносимость хорошая Glaucoma suspected, normal (11 mm Hg), not identified, one of the risk factors, increased (Bimatane® once a day), good tolerance	4	Динамическое наблюдение без лечения Follow-up without treatment	Отмена гипотензивного режима, динамическое наблюдение без лечения Cancellation of the antihypertensive regimen, follow-up without treatment
28, 51	OD	Оперированная далеко зашедшая глаукома, пограничный (22 мм рт. ст.), снижение MD на 1,2 dB в течение года, более 2 факторов риска, максимальная (Биматан® 1 р/д + Бринарга® 2 р/д), переносимость хорошая Operated distant glaucoma, borderline (22 mm Hg), MD decrease by 1.2 dB during the year, more than two risk factors, maximal (Bimatane® once a day + Brinarga® twice a day), good tolerance	25	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required
	OS	Далеко зашедшая глаукома, значительно повышенный (39 мм рт. ст.), снижение VFI на 6 % в течение года, более 2 факторов риска, максимальная (Биматан® 1 р/д + Бринарга® 2 р/д), переносимость хорошая Advanced glaucoma, significantly increased (39 mm Hg), 6 % decrease in VFI during the year, more than two risk factors, maximal (Bimatane® once a day + Brinarga® twice a day), good tolerance	21	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required
29, 73	OD	Развитая глаукома, значительно повышенный (32 мм рт. ст.), снижение MD на 1,1 dB в течение года, более 2 факторов риска, максимальная (Тизоптан® 1 р/д + азокс 2 р/д), переносимость хорошая Developed glaucoma, significantly increased (32 mm Hg), a decrease in MD by 1.1 dB during the year, more than two risk factors, maximal (Tisoptan® once a day + Azopt twice a day), good tolerance	27	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required	Необходимо проведение антиглаукомной операции Antiglaucoma surgery is required
	OS	Оперированная далеко зашедшая глаукома, нормальный (13 мм рт. ст.), не выявлено, более 2 факторов риска, хирургическая нормализация уровня ВГД, переносимость хорошая Operated long-term glaucoma, normal (13 mm Hg), not identified, more than two risk factors, surgical normalization of IOP, good tolerance	8	*Назначение стартовой терапии или проведение SLT *Prescribing starting therapy or SLT	*Динамическое наблюдение без лечения *Follow-up without treatment

30, 47	OD	Начальная глаукома, пограничный (21 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, местная гипотензивная терапия не проводилась, переносимость хорошая Initial glaucoma, borderline (21 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, local antihypertensive therapy was not performed, good tolerance	8	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT	Назначение стартовой терапии или проведение SLT Prescribing starting therapy or SLT
	OS	Развитая глаукома, умеренно повышенный (24 мм рт. ст.), недостаточно данных при отсутствии 3 исследований, 2 фактора риска, местная гипотензивная терапия не проводилась, переносимость хорошая Developed glaucoma, moderately elevated (24 mm Hg), insufficient data in the absence of 3 studies, two risk factors, local antihypertensive therapy was not carried out, good tolerance	12	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT	Назначение усиленной терапии или проведение SLT Prescribing augmented therapy or SLT

**Примечание.** \* — рекомендация алгоритма не совпала с заключением эксперта.

**Note.** \* — the algorithm recommendation did not match the expert's conclusion.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Балльная шкала была разработана на основании проведенного нами корреляционного анализа, позволившего установить статистическую значимость каждого учитываемого признака в развитии и прогрессировании глаукомы. Полученные нами данные дали возможность определить, что необходимо учитывать при выборе метода лечения с помощью балльной оценки: стадию глаукомы, уровень ВГД, прогрессирование ПОУГ по данным статической периметрии, применение местной гипотензивной терапии или проведение SLT, переносимость гипотензивных средств, наличие факторов риска.

Выбор препаратов на основании оригинального алгоритма связан с предпочтениями врача, оценкой безопасности и эффективности. Большой арсенал и разнообразие гипотензивных препаратов создают сложности при выборе лечения для конкретного пациента, что приводит к снижению эффективности терапии и промедлению перехода к лазерным и хирургическим методам. Многие пациенты сталкиваются с финансовыми сложностями, связанными с постоянной и пожизненной необходимостью лечения глаукомы. В связи с этим следует учитывать, что есть эффективные, проверенные дженерики, которые позволяют улучшить фармако-экономическую составляющую лечения, сохраняя хорошие показатели эффективности и безопасности. В частности, компания «Сентисс» представляет на российском рынке самый широкий портфель препаратов, позволяющий обеспечить потребности пациента с глаукомой на различных стадиях заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расчет баллов и выбор решения не требуют значительного времени и могут быть выполнены в условиях поликлинического приема. Оригинальный алгоритм помогает врачу-офтальмологу выбрать решение для конкретного пациента. В процессе работы с алгоритмом у специалиста не возникало серьезных затруднений с выбором категории в баллах по каждому клиническому признаку. Расчет баллов по алгоритму может быть проведен на основании различных клинических данных, включая результаты разных методов тонометрии, кинетической периметрии, что расширяет возможности его применения. Решение не является окончательным и требует критической оценки и клинического мышления. Оно не

должно противоречить существующим стандартам и протоколам оказания медицинской помощи.

## Литература/References

1. Еричев В.П., Витков А.А. Клиническая оценка фиксированной комбинации аналогов простагландинов и бета-адреноблокаторов. Национальный журнал Глаукома. 2020; 19 (2): 59–65. [Erichiev V.P., Vitkov A.A. Clinical evaluation of a fixed combination of prostaglandin analogues and beta-blockers. National Journal glaucoma. 2020; 19 (2): 59–65 (In Russian)]. <https://doi.org/10.25700/NJG.2020.02.07>
2. Patel S.C., Spaeth G.L. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. Ophthalmic Surg. 1995; 26 (3): 233–6.
3. Антонов А.А., Козлова И.В., Витков А.А. Максимальная медикаментозная терапия глаукомы — что есть в нашем арсенале? Национальный журнал Глаукома. 2020; 19 (2): 51–8. [Antonov A.A., Kozlova I.V., Vitkov A.A. Maximum medical therapy for glaucoma — what is in our arsenal? National Journal glaucoma. 2020; 19 (2): 51–8 (In Russian)]. <https://doi.org/10.25700/NJG.2020.02.06>
4. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П., ред. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. 3-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Egorov E.A., Astakhov Y.S., Erichiev V.P., eds. National guidance for glaucoma: for medical practitioners. 3 ed. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015 (In Russian)].
5. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4<sup>th</sup> Edition — Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. Br. J. Ophthalmol. 2017; 101 (6): 130–95. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.003
6. Балалин С.В., Фокин В.П. О толерантном и целевом внутриглазном давлении при первичной открытоугольной глаукоме. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008; 9 (4): 117–9. [Balalin S.V., Fokin V.P. On tolerated and target-oriented intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. RMJ Clinical Ophthalmology. 2008; 9 (4): 117–9 (In Russian)].
7. Балалин С.В., Фокин В.П., Юферов О.В. Программное обеспечение для определения толерантного и целевого давления у больных первичной открытоугольной глаукомой. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2013; 13 (4): 144–7. [Balalin S.V., Fokin V.P., Yufarov O.V. Software for determination of tolerant and target pressure in patients with primary open-angle glaucoma. RMJ. Clinical ophthalmology. 2013; 13 (4): 144–7 (In Russian)].
8. Казанова С.Ю., Казанов Ю.А. Цифровые технологии в лечении глаукомы. Национальный журнал Глаукома. 2020; 19 (4): 12–9. [Kazanova S.Yu., Kazanov Yu.A. Digital technologies for the treatment of glaucoma. National Journal glaucoma. 2020; 19 (4): 12–9 (In Russian)]. <https://doi.org/10.25700/NJG.2020.04.02>
9. Нестеров А.П., Бунин А.А. О новой классификации первичной глаукомы. Вестник офтальмологии. 1977; 93 (5): 38–42. [Nesterov A.P., Bunin A.Ya. About the new classification of primary glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 1977; 93 (5): 38–42 (In Russian)].
10. Еричев В.П., Антонов А.А. Клиническая периметрия в диагностике и мониторинге глаукомы. Москва: АПРЕЛЬ; 2016. [Erichiev V.P., Antonov A.A. Clinical perimetry in the diagnosis and monitoring of glaucoma. Moscow: APRIL; 2016 (In Russian)].



**Вклад авторов в работу:** А.А. Антонов — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; И.В. Козлова — сбор, статистическая обработка данных и их интерпретация, написание текста статьи; А.А. Витков — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи; Т.М. Агаджанян — сбор, статистическая обработка данных и их интерпретация.  
**Author's contribution:** A.A. Antonov — concept and design of research, final preparation of the article for publication; I.V. Kozlova — data collection, processing and interpretation, writing of the article; A.A. Vitkov — concept and design of research, writing of the article; T.M. Agadzhanian — data collection, processing and interpretation.

*Поступила: 20.08.2021. Переработана: 24.08.2021. Принята к печати: 25.08.2021*  
*Originally received: 20.08.2021. Final revision: 24.08.2021. Accepted: 25.08.2021*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», ул. Россолимо, д. 11а, Москва, 119021, Россия

**Алексей Анатольевич Антонов** — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела глаукомы

**Ирина Владимировна Козлова** — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела глаукомы

**Александр Александрович Витков** — младший научный сотрудник отдела глаукомы

**Тигран Манукевич Агаджанян** — младший научный сотрудник отдела глаукомы

**Для контактов:** Александр Александрович Витков,  
avitkov.niigb@gmail.com

Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a, Rossolimo st., Moscow, 119021, Russia

**Alexey A. Antonov** — Cand. of Med. Sci., leading researcher of glaucoma department

**Irina V. Kozlova** — Cand. of Med. Sci., leading researcher of glaucoma department

**Aleksandr A. Vitkov** — junior researcher of glaucoma department

**Tigran M. Agadzhanian** — junior researcher of glaucoma department

**Contact information:** avitkov.niigb@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-18-21>

# Хирургическое лечение рубцовой субретинальной неоваскулярной мембраны с использованием аутологичной кондиционированной плазмы

Д.Г. Арсютов

БУ «Республиканская клиническая офтальмологическая больница» Минздрава Чувашской Республики, ул. Ашмарина, д. 85, Чебоксары, Чувашская Республика, 428014, Россия  
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Московский проспект, д. 15, Чебоксары, Чувашская Республика, 428015, Россия

**Цель работы** — оценить эффективность хирургического лечения рубцовой стадии субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ) с фиксацией парацентральных отделов сетчатки после ретиномии с использованием аутологичной кондиционированной плазмы, обогащенной тромбоцитами, без эндолазеркоагуляции вокруг ретиномии и тампонады силиконовым маслом. **Материал и методы.** Проведено хирургическое лечение 17 пациентов в возрасте от 49 до 82 лет с СНМ с остротой зрения от 0,02 экскентрично до 0,08. Методика выполняемой операции: витрэктомия 25, 27+ Ga, удаление задней гиаловидной мембраны, внутренней пограничной мембраны (при наличии эпиретинальной мембраны), парацентральная ретиномия, удаление субретинальной рубцовой мембраны через ретиномию, пневморетинопексия, инстиллясия в 2–3 слоя в зоне ретиномии аутологичной кондиционированной плазмы без использования лазеркоагуляции и силиконовой тампонады; бесшовное закрытие склеро- и конъюнктивотомий слоем аутологичной кондиционированной плазмы. **Результаты.** Полное прилегание сетчатки и закрытие ретиномического отверстия в отдаленном периоде наблюдения отмечены у всех пациентов. Рецидива отслойки сетчатки не было ни в одном случае. Достигнуто полное закрытие склеро- и конъюнктивотомий без использования дополнительной шовной фиксации во всех случаях. Острота зрения после удаления рубцовой СНМ в отдаленном периоде составила 0,03–0,2. **Заключение.** Современная методика хирургического лечения рубцовой стадии СНМ с использованием аутологичной кондиционированной плазмы позволяет достичь отличных анатомических и функциональных результатов и сократить до минимума риск осложнений после операции.

**Ключевые слова:** субретинальная неоваскулярная мембрана; рубцовая стадия; аутологичная кондиционированная плазма, обогащенная тромбоцитами

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Арсютов Д.Г. Хирургическое лечение рубцовой субретинальной неоваскулярной мембраны с использованием аутологичной кондиционированной плазмы. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 18–21. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-18-21>

## Surgery of cicatricial stage of choroidal neovascular membrane with autologous conditioned plasma

Dmitrij G. Arsyutov

Republican Clinical Ophthalmological Hospital, 85, Ashmarina St., Cheboksary, 428014, Chuvash Republic, Russia  
I.N. Ulyanov Chuvash State University, 15, Moskovsky Avenue, Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia  
[dmitrij1977@rambler.ru](mailto:dmitrij1977@rambler.ru)

**Purpose.** To estimate the effectiveness of the cicatricial stage of choroidal neovascular membrane (CNM) surgery with retina fixation after retinotomy of paracentral areas with autologous conditioned platelet rich plasma (ACP) and without endolaser photocoagulation and silicone oil tamponade. **Material and methods.** 17 CNM patients aged 49 to 82 with visual acuity from 0.02 eccentric to 0.08 were operated.

*The operation consisted in 25-, 27+-gauge vitrectomy, removal of the posterior hyaloid membrane and the inner limiting membrane (in the presence of an epiretinal membrane), paracentral retinotomy, removal of the choroidal neovascular membrane via retinotomy, pneumoretinopexy, 2–3 layer instillation of ACP in the retinotomy area without endolaser photocoagulation and silicone oil tamponade, seamless closure of sclera- and conjunctivotomy with a layer of autologous conditioned plasma. **Results.** Full retinal reattachment and closure of the retinotomy opening in the late postoperative period was noted in all patients. No case of recurrent retinal detachment was recorded. Complete closure of sclera- and conjunctivotomy with no additional suture fixation was achieved in all cases. In the long-term period after the removal of the cicatricial choroidal membrane, visual acuity was 0.03–0.2. **Conclusion.** The modern surgery of the cicatricial stage of CNM using ACP to close the retinotomy defect after removal of cicatricial CNV without endolaser coagulation of the retina and silicone tamponade, followed by seamless blocking of the sclero- and conjunctivotomy with ACP produces excellent anatomical and functional results, minimizing the risk of postoperative complications.*

**Keywords:** cicatricial stage of choroidal neovascular membrane; autologous conditioned platelet rich plasma

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

**Financial disclosure:** Author has no financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Arsyutov D.G. Surgery of cicatricial stage of choroidal neovascular membrane with autologous conditioned plasma. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 18–21 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-18-21>

В структуре заболеваний, приводящих к снижению остроты зрения у взрослого населения, патология центральных отделов сетчатки занимает ведущие позиции. В частности, поздняя стадия субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ), которая приводит к формированию рубца под сетчаткой, является одной из проблем, которая обуславливает снижение центрального зрения [1]. Рубцовая стадия СНМ приводит также к выпадению центральных участков поля зрения (скотомам), нарушению восприятия формы и размера воспринимаемых объектов (метаморфопсии), изменению свето- и цветовосприятия, снижению остроты зрения в сумеречное время [2].

В рубцовой стадии СНМ в центральном отделе сетчатки определяется дисковидный очаг серо-белого цвета с отложением пигмента. Диаметр рубца может варьироваться от небольшого (менее 1 диаметра ДЗН) до крупного (несколько диаметров ДЗН); в некоторых случаях по площади занимает всю макулярную зону, а иногда и превышает ее.

Хирургическое удаление рубцовой СНМ возможно лишь после выполнения ретиномии различной протяженности в парацентральных или периферических отделах сетчатки. Выполнение периферической ретиномии всегда более обширно, парацентральная ретиномия вне сосудистых аркад позволяет приблизить ее протяженность к величине рубцовой мембраны. Проблемой в данном случае является последующая фиксация сетчатки — из-за риска повреждения фоторецепторов при использовании лазеркоагуляции в центральных ее отделах, поскольку неадекватная фиксация увеличивает риск неприлегания сетчатки, рецидива ее отслойки,кратно увеличивая процент силиконовой тампонады.

Крайне актуальным представляется поиск биоадгезивов, способных фиксировать отслоенную сетчатку в центральных и парацентральных отделах без использования лазеркоагуляции. В доступной литературе встречаются ссылки на применение в хирургии заднего отрезка глаза обогащенной тромбоцитами плазмы, в том числе аутологичной кондиционированной плазмы (АСР), обладающей выраженной репаративной и регенеративной активностью за счет повышенного содержания в ней тромбоцитов [3].

**ЦЕЛЬ** работы — оценить эффективность хирургического лечения рубцовой стадии СНМ с фиксацией парацентральных отделов сетчатки после ретиномии с помощью АСР, обогащенной тромбоцитами, без эндолазеркоагуляции вокруг ретиномии и тампонады силиконовым маслом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ эффективности трансретинального удаления рубцовой СНМ с использованием АСР, обогащенной тромбоцитами, для фиксации сетчатки у 17 пациентов в возрасте от 49 до 82 лет.

Хирургия рубцовой стадии СНМ проводилась в соответствии со стандартами на современном витреофакокомбайне Constellation с применением одноразового микроинструментария 25, 27+ Ga.

Кроме стандартного диагностического обследования пациентов, перед хирургическим вмешательством для оценки светочувствительности сетчатки проводилась стандартная периметрия, а также микропериметрия, электрофизиологическое исследование (ЭФИ), исследование на фундус-камере, определяли ретинальную остроту зрения. Острота зрения до операции составляла от 0,02 экцентрично до 0,08.

Операция проводилась под ретробульбарной анестезией в условиях операционной. Выполнялась трехпортовая задняя закрытая субтотальная витрэктомия и удаление задней гиалоидной мембраны (ЗГМ), в некоторых случаях — эпиретинальной мембраны и внутренней пограничной мембраны сетчатки (ВПМ) в макуле. Затем витреальными ножницами в бессосудистой зоне парамаккулярно формировалась микро-ретиномия, размер которой зависел от размера рубцового поражения и в основном не превышал ее. Далее витреальным пинцетом захватывалась, мобилизовалась и очень медленно извлекалась из-под сетчатки рубцовая мембрана. В случае плотной фиксации рубцового диска к сетчатке после «вывихивания» рубцовой мембраны через ретиномию в витреальную полость ее отделяли от сетчатки с помощью витреальных ножниц. В 3 случаях при удалении мембраны возникло незначительное кровотечение, которое остановили повышением ВГД или кратковременной тампонадой макулярной зоны перфторорганическими соединениями. Рубцовая мембрана, выведенная из-под сетчатки, во всех случаях была удалена с помощью витреотома.

Далее выполнялась пневморетинопексия с максимальным «высушиванием» внутренней поверхности сетчатки путем дренирования субретинальной жидкости (СРЖ) через ретиномию с использованием канюли, жидкость между пузырьком воздуха и поверхностью сетчатки максимально удалялась. Аутологичная кондиционированная плазма была получена с помощью двойного шприца Arthrex АСР путем забора 15 мл венозной крови пациента без использования антикоагулянта с последующим 5-минутным центрифугированием. Объем приготовленной плазмы составлял око-

до 5–6 мл. Полученная плазма использовалась в течение 5–20 мин после центрифугирования.

На заключительном этапе хирургического вмешательства на поверхность сетчатки в зоне ретиномии под воздух проводились дозированные капельные двух-, трех-этапные последовательные (многослойные) инстиллясии АСР до формирования визуального закрытия ретинального дефекта и рядом расположенных зон сетчатки слоем АСР. Избытки плазмы спустя 10–15 с после введения удалялись с использованием канюли, при этом допускалось попадание небольшого (до 0,1 мл) объема АСР в субретинальное пространство для формирования плотной «пробки» в зоне ретиномии. Лазеркоагуляция сетчатки вокруг зоны ретиномии не проводилась ни в одном случае. Операция во всех случаях завершалась воздушной или газо-воздушной тампонадой. В завершение операции проколы склеры и конъюнктивы герметизировались при помощи инстиллясии АСР на поверхность конъюнктивы в зоне дефекта, излишки ликвидировались тупфером после образования пленки. Шовная фиксация конъюнктивы и склеры не применялась ни в одном случае. Во всех случаях объема полученной плазмы (в среднем 1,5–2 мл) оказалось достаточно для блокирования зоны ретиномии, конъюнктиво- и склеротомии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В первые сутки после операции слой АСР, обогащенной тромбоцитами, определялся на поверхности сетчатки в зоне ретиномии и вокруг нее у всех пациентов и имел вид белесоватой пленки, рассасывание которой происходило в срок до 10 дней. Воздушная тампонада длилась в среднем 7 дней. В зоне удаления рубцовой мембраны у всех пациентов определялись субретинальные геморрагии различной степени выраженности, которые рассасывались в течение 3–4 нед на фоне консервативной терапии. Прилегание сетчатки в раннем и отдаленном послеоперационном периоде было достигнуто у всех пациентов. В отдаленном периоде наблюдения острота зрения прооперированных пациентов составила 0,03–0,2. В раннем послеоперационном периоде у всех пациентов был отмечен нормотонус, выхода воздуха в субконъюнктивальное пространство не наблюдалось, зоны склеро- и конъюнктивотомии не определялись уже на 2–3-и сутки после их закрытия АСР.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Высокий процент успешных результатов при использовании АСР для блокирования ретинальных дефектов в ходе хирургии рубцовой стадии СНМ связан с отсутствием пролиферативной витреоретинопатии и максимальным удалением стекловидного тела в зоне ретиномии. Бесшовную фиксацию проколов конъюнктивы и склеры с помощью АСР следует проводить в условиях нормотонии или небольшой гипотонии для профилактики смещения пленки полимеризованной аутоплазмы перфузией воздуха в субконъюнктивальное пространство. Дальнейшее изучение

влияния обогащенной тромбоцитами плазмы на процессы репарации и регенерации сетчатки представляет большой интерес [4, 5].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургия рубцовой стадии СНМ с проведением 25, 27+ Ga субтотальной витрэктомии, удалением ЗГМ, в некоторых случаях — эпиретинальной мембраны (при ее наличии) и ВПМ, проведением парацентральной ретиномии вне сосудистых аркад, пневморетинопексии, с блокированием зоны ретиномии после тщательного высушивания под воздухом многослойной инстилляцией АСР без использования эндолазеркоагуляции сетчатки и силиконовой тампонады, бесшовным блокированием склеро- и конъюнктивотомии с помощью АСР — современная методика, которая позволяет достичь отличных анатомических и функциональных результатов и сократить до минимума риск осложнений после операции. Для повышения частоты успешных операций с применением АСР в качестве субстрата, блокирующего ретинальные дефекты, необходим более тщательный отбор пациентов с полным исключением случаев, сопровождающихся пролиферативной витреоретинопатией в зоне витреомакулярного интерфейса. Существенное значение имеет также максимальное удаление стекловидного тела в зоне ретинального дефекта.

Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования влияния АСР на возможность получения прочной хориоретинальной спайки, а также на регенераторные и репарационные возможности поврежденной сетчатки.

## Литература/References

1. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Шадричев Ф.Е. Возрастная макулярная дегенерация. Клинические рекомендации. Офтальмология. Мошетьова Л.К., Нестеров А.П., Егоров Е.А., ред. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006: 164–88. [Astakhov Ju.S., Lisochkina A.B., Shadrachev F.E. Age-related macular degeneration. Clinical recommendations. Ophthalmology. Moshetova L.K., Nesterov A.P., Egorov E.A., eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2006: 164–88 (in Russian)].
2. Bhatt N.S., Diamond J.G., Jalali S. Choroidal neovascular membrane. Current ophthalmology. 1998; 2 (46): 67–80.
3. Арсютков Д.Г. Хирургия ретинальной отслойки сетчатки с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP). Практическая медицина. 2018; 3 (114): 11–3. [Arsyutov D.G. Surgery of rhegmatogenous retinal detachment with the use of platelet-rich plasma (PRP). Practical medicine. 2018; 3 (114): 11–3 (in Russian)].
4. Нащенко О.В. Применение биологически активных веществ в лечении возрастной макулодистрофии. Клиническая офтальмология. 2004; 5 (2): 82–4. [Nashchenko O.V. The use of biologically active substances in the treatment of age-related macular degeneration. Russian journal of clinical ophthalmology. 2004; 5 (2): 82–4 (in Russian)].
5. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Шпак А.А. и др. Наш первый опыт применения богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии макулярных разрывов. Современные технологии в офтальмологии. 2016; 1 (9): 245–6. [Shkvorchenko D.O., Zakharov V.D., Shpak A.A., et al. Our first experience with platelet-rich blood plasma in macular hole surgery. Modern technology in ophthalmology 2016; 1 (9): 245–6 (in Russian)]. OAI-PMH ID: oai:eyepress.ru:article20139.

Поступила: 17.06.2020. Переработана: 01.07.2020. Принята к печати: 03.07.2020  
Originally received: 17.06.2020. Final revision: 01.07.2020. Accepted: 03.07.2020



## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

<sup>1</sup> БУ «Республиканская клиническая офтальмологическая больница» Минздрава Чувашской Республики, ул. Ашмарина, д. 85, Чебоксары, Чувашская Республика, 428014, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Московский проспект, д. 15, Чебоксары, Чувашская Республика, 428015, Россия

**Дмитрий Геннадьевич Арсютов** — канд. мед. наук, главный врач<sup>1</sup>, доцент кафедры офтальмологии и отоларингологии<sup>2</sup>

**Для контактов:** Дмитрий Геннадьевич Арсютов,  
dmitrij1977@rambler.ru

<sup>1</sup> Republican Clinical Ophthalmological Hospital, 85, Ashmarina St., Cheboksary, 428014, Chuvash Republic, Russia

<sup>2</sup> I.N. Ulyanov Chuvash State University, 15, Moskovsky Avenue, Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia

**Dmitrij G. Arsyutov** — Cand. of Med. Sci., chief doctor<sup>1</sup>, associate professor of department of ophthalmology and otolaryngology<sup>2</sup>

**Contact information:** Dmitrij G. Arsyutov,  
dmitrij1977@rambler.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-22-30>



# Сосудистые и вегетативные факторы при приступе глаукомы

Н.А. Бакунина<sup>1</sup> ✉, Л.Н. Колесникова<sup>1, 2</sup>, С.В. Милаш<sup>3</sup>, Г.В. Порядин<sup>2</sup>, Ж.М. Салмаси<sup>2</sup>, Л.М. Балашова<sup>2, 4</sup>

<sup>1</sup> ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Ленинский проспект, д. 8, Москва, 119049, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117513, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

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

**Цель работы** — исследование участия сосудистого и вегетативного факторов в патогенезе приступа глаукомы. **Материал и методы.** Обследованы 12 больных (24 глаза) — 5 мужчин и 7 женщин в возрасте от 49 до 82 лет, в том числе 3 больных с острым приступом глаукомы и 9 больных с подострым приступом глаукомы; в качестве группы сравнения обследованы контралатеральные незатронутые глаза этих пациентов. Офтальмологическое обследование включало визометрию, тонометрию, компьютерную периметрию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) и ОКТ-ангиографию, кроме того, определяли вариабельность сердечного ритма (ВСР) с помощью пульсометра Polar и содержание плазминогена и продуктов деградации фибрина/фибриногена в слезе. **Результаты.** В глазах с острым приступом глаукомы сосудистая сеть была заметно ослаблена, особенно в области глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне *lamina cribrosa*. Отмечено очаговое выпадение капилляров. Перипапиллярная плотность глубокого сосудистого сплетения в глазах с острым приступом составила  $33,0 \pm 5,6\%$  ( $M \pm m$ ), что было достоверно ниже, чем в незатронутых глазах:  $50,0 \pm 4,7\%$  ( $p < 0,01$ ). Этот показатель соотносился со снижением толщины комплекса ганглиозных клеток —  $36,0 \pm 2,1$  ( $p < 0,05$ ). В незатронутых глазах не обнаружено связи между данными параметрами. В слезе больных глаукомой выявлено значительное количество продуктов деградации фибрина/фибриногена, что может свидетельствовать о нарушении кровообращения в сосудах зрительного нерва. Установлено также, что приступ глаукомы происходит на фоне повышения активности симпатической регуляции кровотока. **Заключение.** При наблюдении за данной группой пациентов большое значение имеет определение симпатико-парасимпатического статуса пациента. Учитывая сосудистый компонент этого состояния, целесообразно внести соответствующие дополнения в существующие схемы его лечения.

**Ключевые слова:** приступ глаукомы; толщина глубокого сосудистого сплетения; ОКТ-ангиография; ОКТ; симпатический статус

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Бакунина Н.А., Колесникова Л.Н., Милаш С.В., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Балашова Л.М. Сосудистые и вегетативные факторы при приступе глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 22-30. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-22-30>

# Vascular and vegetative factors of glaucoma attack

Natalia A. Bakunina<sup>1</sup> ✉, Lydia N. Kolesnikova<sup>1, 2</sup>, Sergey V. Milash<sup>3</sup>, Gennadij V. Poryadin<sup>2</sup>, Jean M. Salmasi<sup>2</sup>, Larisa M. Balashova<sup>2, 4</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Clinical City Hospital N 1, 8, Leninsky prospekt, Moscow, 117049, Russia

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia

<sup>3</sup> Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

<sup>4</sup> International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia  
nata-oko@mail.ru

**Purpose.** To study the involvement of vascular and vegetative factors in the pathogenesis of glaucoma attack. **Material and methods.** 12 patients (24 eyes) aged 49 to 82 — 5 men and 7 women, including 3 patients with acute glaucoma and 9 patients with subacute glaucoma were subjected to an ophthalmological examination that included visometry, tonometry, automated static perimetry, OCT and OCT angiography. They were also tested for heart rate variability (HRV) using a Polar heart rate monitor, and for plasminogen content and products of fibrin/fibrinogen degradation in the tear. For comparison, the contralateral eyes of these patients were examined. **Results.** In the eyes with an acute glaucoma attack, the vascular network was noticeably weakened, especially in the area of the deep peripapillary vascular plexus at the lamina cribrosa level, and focal capillary loss was observed. The peripapillary density of the deep vascular plexus in the eyes with an acute attack was  $33.0 \pm 5.6\%$  ( $M \pm m$ ), which was significantly ( $p < 0.01$ ) lower as compared to  $50.0 \pm 4.7\%$  in the unaffected eyes. This indicator correlated with the thickness of the ganglion cell complex (GCC) ( $p < 0.01$ ). In unaffected eyes, no correlations were found between these glaucoma-related parameters. A significant amount of fibrin/fibrinogen degradation products was found in the tear of glaucoma patients, which may point to a violation of blood circulation in the optic nerve vessels. It has been established that glaucoma attack occurs with increased activity of sympathetic regulation of blood flow. **Conclusion.** When monitoring this contingent of patients, it is essential to determine the sympathetic-parasympathetic status of the patient. Taking into account the vascular component of the condition, it is expedient to introduce the necessary additions into its treatment plans.

**Keywords:** glaucoma attack; deep vascular plexus thickness; OCT; OCT angiography; sympathetic status

**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:** Bakunina N.A., Kolesnikova L.N., Milash S.V., Poryadin G.V., Salmasi J.M., Balashova L.M. Vascular and vegetative factors of glaucoma attack. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 22-30 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-22-30>

Общепризнано, что основным механизмом возникновения первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ), особенно острого приступа, является механическая компрессия, поскольку после чрезвычайно высокого подъема внутриглазного давления (ВГД) ганглиозные клетки и связанные с ними аксоны подвергаются апоптозу [1]. На сосудистые факторы при ПЗУГ обращают мало внимания. В то же время, по нашему мнению, данные факторы нуждаются в более широком исследовании при этой форме глаукомы [2–5]. Оптическая когерентная томография (ОКТ) в режиме ангиографии (ОКТ-ангиография) — относительно новый метод визуализации кровотока в сетчатке и головке зрительного нерва без внутривенного введения красителя, который способствует изучению механизма глаукомы и ее диагностике на сосудистом уровне [6, 7].

Одним из ключевых факторов формирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) можно считать ишемию диска зрительного нерва (ДЗН), возникающую вследствие нарушения перипапиллярного кровотока, имеющего хориоидальный источник кровоснабжения. Так, исследование индуцированной глазной гипертензии в эксперименте с участием кошек и обезьян продемонстрировало блокаду как ортоградного, так и ретроградного аксонального транспорта на уровне крибозной пластинки [8].

Пациенты с острым приступом глаукомы (ОПГ) имеют сходные биометрические показатели обоих глаз, но острый приступ обычно случается одномоментно только в одном

глазу. Этот факт чрезвычайно ценен для последующего анализа причин возникновения ОПГ, поскольку можно не учитывать влияние таких факторов, как возраст, пол и системные сосудистые заболевания, играющих роль в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), но которые могли бы помешать выводам о первичных сосудистых причинах при ПЗУГ. Вопрос, в настоящее время остающийся без ответа, заключается в том, почему в одних случаях первичное закрытие угла передней камеры приводит к ОПГ, а в других — к хроническому заболеванию (ПЗУГ).

Необходимо подчеркнуть, что непосредственно перед ОПГ пациенты обычно испытывают отрицательные эмоции или стресс [9–11]. Активация симпатической нервной системы во время стресса может способствовать возникновению ОПГ [12]. Некоторые исследователи считают, что при повышении активности симпатической регуляции кровотока происходит снижение глазной перфузии [13]. О состоянии вегетативной регуляции кровообращения можно судить по показателю вариабельности сердечного ритма (BCP, SDNN — standard deviation of all normal intervals). Если показатель уменьшается, это говорит об усилении симпатической регуляции кровотока [14, 15].

**ЦЕЛЬ** работы — исследование участия сосудистого и вегетативного фактора в патогенезе приступа глаукомы. Для реализации этой цели нами решались следующие задачи: 1) изучить плотность перипапиллярных сосудов сетчатки в глазах с ПЗУГ до и после факоэмульсификации хрусталика (ФЭХ) и лазерной иридэктомии (ЛИЭ); 2) сравнить плотность

перипапиллярных сосудов сетчатки с данным показателем контралатеральных глаз; 3) изучить локальную фибринолитическую активность слезы при ПЗУГ; 4) изучить симпатико-парасимпатический статус пациентов во время приступа глаукомы и его корреляцию с нарушением микроциркуляции.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинические исследования проведены у 12 больных (24 глаза) — 5 мужчин и 7 женщин в возрасте от 49 до 82 лет, в том числе у 3 больных с ОПГ и у 9 больных с подострым приступом глаукомы (ППГ); в качестве группы сравнения исследованы контралатеральные глаза этих пациентов. У 6 (50 %) больных определялась I или II стадия ПЗУГ по данным периметрии после купирования приступа. Группу контроля для исследования ВСП составили 10 больных — 5 мужчин и 5 женщин в возрасте от 49 до 85 лет с офтальмогипертензией, а группу сравнения — 10 пациентов с ПОУГ: 6 мужчин и 4 женщины 50–82 лет. Пациенты с помутнениями сред, препятствующими качественной визуализации, были исключены из исследования. Все пациенты прошли офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, тонометрию, компьютерную периметрию, ОКТ и ОКТ-ангиографию, а также исследование ВСП с помощью пульсометра Polar, в котором есть программная поддержка замарованного показателя. Измерение толщины хориоидеи (ТХ) проводилось на оптическом когерентном томографе Cirrus HDOCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) с возможностью использования программы увеличенной глубины изображения EDI-OCT (Enhanced Depth Imaging). С носовой стороны ТХ тоньше, поэтому для наглядности изменений в хориоидеи в таблицу вносились параметры ТХ в парафовеолярной зоне с височной стороны.

Исследование сосудов ДЗН проводилось на приборе ОКТ-ангио с помощью программного обеспечения RS-3000 Advance 2 AngioScan (Nidek, Япония). Для каждого пациента были взяты два сканирующих тома с областью сканирования 4,5 × 4,5 мм, центрированной по ДЗН.

Ультразвуковая ФЭХ проводилась на факоэмульсификаторе INFINITI Vision System (Alcon). Всем больным в ходе операции имплантировалась мягкая интраокулярная линза.

Уровень плазминогена и продуктов деградации фибрина/фибриногена в слезе определяли с помощью иммуноферментного анализа. Пробы слезы получали из обоих глаз с помощью фильтровальной бумаги. Перед внесением слезы лунки планшетов отмывали трехкратно фосфатно-солевым буферным раствором pH = 7,2 с твином. Для измерения содержания плазминогена к исследуемым образцам добавляли стрептокиназу, что приводит к образованию плазминоген-стрептокиназного комплекса, расщепляющего хромогенный субстрат (набор «ХромоТех-Плазминоген», Россия). По скорости гидролиза нитроанилиновой связи хромогенного субстрата судили о концентрации плазминогена. Результаты фиксировали спектрофотометром «Мультискан» при длине волны 450 нм.

Статистическая обработка результатов включала вычисление среднего арифметического значения (М), ошибки среднего арифметического значения (m). Результаты представлены в виде  $M \pm m$ . Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, они считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения параметров микроциркуляции в основной группе до и после ФЭХ и ЛИЭ отражены в таблице 1. Показатели плотности сосудов соответствуют проценту площади, занимаемой сосудами в исследуемой области. Обращает на себя внимание изменение состояния глубокого сосудистого сплетения ДЗН. На рисунках 1 и 2 видно отличие в плотности сосудов глубокого сосудистого сплетения ДЗН на уровне lamina cribrosa одного и того же пациента, но в разных ситуациях. На глазу с первичным закрытием угла передней камеры плотность этих сосудов значительно выше плотности сосудов глубокого сплетения после перенесенного ОПГ. Такая закономерность прослеживается у всех пациентов с ПЗУГ. На глазах с приступом глаукомы была проведена ФЭХ. На контралатеральных глазах с профилактической целью была произведена ЛИЭ.

Как показывают данные таблицы 1, при ПЗУГ истончение комплекса ганглиозных клеток (GCC) (рис. 3, 4) предшествует истончению слоя нервных волокон сетчатки (CHVC, RNFL). Толщина GCC ( $36,0 \pm 2,1$  мкм) является

**Таблица 1.** Плотность сосудов (%) в перипапиллярной области, толщина (мкм) комплекса ганглиозных клеток (GCC) и слоя нервных волокон (RNFL) у пациентов с острым (ОПГ) и подострым (ППГ) приступом глаукомы при поступлении и через 3–14 дней после операции по данным ОКТ-ангиографии

**Table 1.** Vascular density in the peripapillary region (%), thickness (μm) of the ganglion cell complex (GCC) and retinal neural fiber layer (RNFL) of patients with acute (AGA) and sub-acute glaucoma attack (SAGA) on admission to the hospital and 3–14 days after surgery according to OCT angiography

Параметр Parameter	Глаза с ОПГ и ППГ Eyes with AGA and SAGA	Контралатеральные глаза Contralateral eyes
Плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне до операции Density of vessels of the deep vascular plexus at the level of lamina cribrosa in the peripapillary zone before surgery	$33,0 \pm 5,6$	$50,0 \pm 4,7$
Плотность сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне после операции Density of vessels of the deep vascular plexus at the level of lamina cribrosa in the peripapillary zone after surgery	$51,0 \pm 3,5$	$52,0 \pm 4,5$
Толщина GCC до операции Thickness of GCC before surgery	$36,00 \pm 2,13$	$63,0 \pm 4,1$
Толщина GCC после операции Thickness of GCC after surgery	$38,00 \pm 3,23$	$64,0 \pm 7,2$
Толщина RNFL до операции Thickness of RNFL before surgery	$235,00 \pm 10,13$	$135,0 \pm 1,1$
Толщина RNFL после операции Thickness of the RNFL after surgery	$140,0 \pm 19,2$	$142,0 \pm 3,1$



предиктором периметрических изменений при ПЗУГ и коррелирует со снижением плотности глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa ( $p < 0,05$ ). Толщина RNFL увеличена за счет отека ( $235,00 \pm 10,13$  мкм) при приступе глаукомы (рис. 1), но через месяц после ФЭХ отмечено ее снижение у всех пациентов с приступом глаукомы (100 %) до  $140,00 \pm 19,15$  мкм. Толщина GCC после ФЭХ практически не изменилась (см. табл. 1).

Анализ данных ОКТ-ангиографии выявил меньшую плотность сосудов, чем в контралатеральных глазах, в области глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa у пациентов с ППГ (рис. 1, 2, 5, 6, табл. 1).

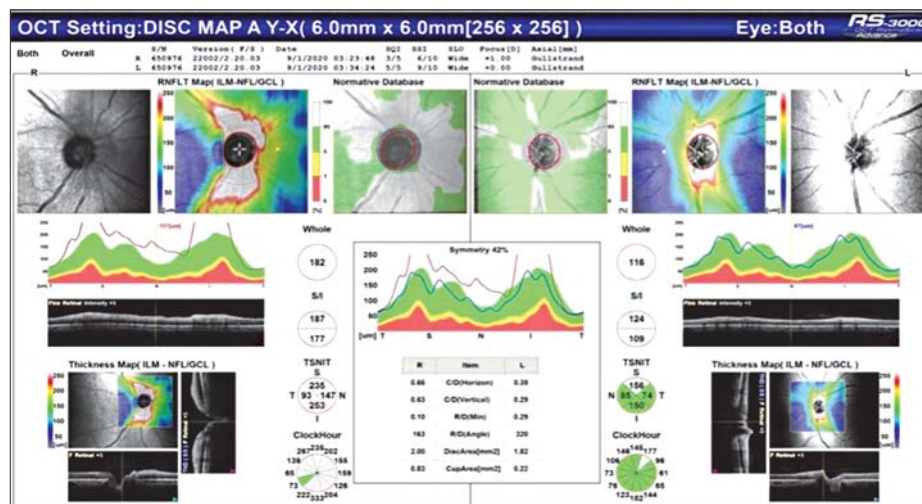
Отмечено достоверное увеличение плотности сосудов глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa в перипапиллярной зоне после ФЭХ на  $18,0 \pm 2,1$  % и уменьшение толщины RNFL на  $95,0 \pm 1,2$  мкм ( $p \leq 0,05$ ) у всех пациентов основной группы (табл. 1), что говорит об улучшении микроциркуляции на уровне lamina cribrosa. После профилактической ЛИЭ на контралатеральных глазах перечисленные параметры практически не изменились.

Исследование TX по данным ОКТ и ОКТ-ангиографии проводилось во время поступления после снятия отека роговицы и через 3–14 дней после ФЭХ (табл. 2). TX в фовеолярной и парафовеолярной зоне в глазах с ОПГ была

достоверно больше ( $p < 0,05$ ), чем в парном глазу (рис. 7, 8), что соотносится с данными других авторов [16]. Из этого можно сделать вывод, что TX имеет значение в патогенезе и развитии ОПГ. При этом толщина перипапиллярной хориоидеи, которую измеряли с помощью ОКТ-ангиографии, ни во время приступа ( $150,00 \pm 0,28$  мкм), ни после ФЭХ статистически не отличалась от контралатерального глаза ( $200,50 \pm 0,11$  мкм) (рис. 5).

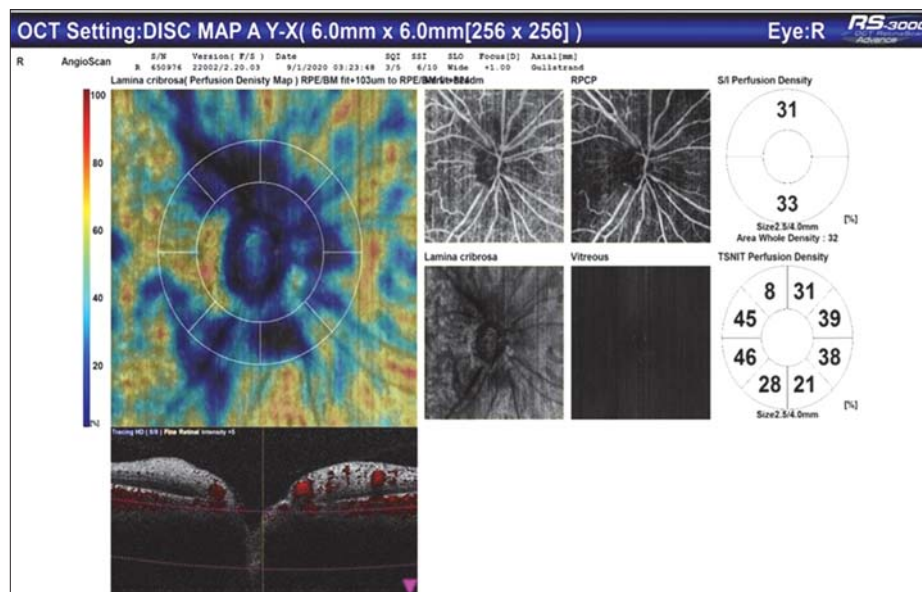
Мы обратили внимание на уменьшение TX в основной группе, особенно в фовеолярной зоне (в 1,23 раза), именно после ФЭХ. Уменьшение TX, по нашему мнению, является одним из гипотензивных факторов после ФЭХ при ПЗУГ и косвенным доказательством улучшения оттока по вортикозным венам, если принимать во внимание тот факт, что эффузионный синдром при ПЗУГ обусловлен нарушением кровотока по ним.

В литературе мы не нашли данных, касающихся особенностей симпатической вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных ПЗУГ. Проведенное нами с помощью пульсометра Polar изучение ВСР показало, что ОПГ происходит на фоне повышения активности симпатической регуляции кровотока. Об этом свидетельствует уменьшение показателя ВСР (табл. 3), который увеличивается после купирования приступа глаукомы, но все же остается ниже показателей контроля.



**Рис. 1.** Пациент В. Снижение толщины слоя нервных волокон (RNFL) в первые дни подострого приступа глаукомы

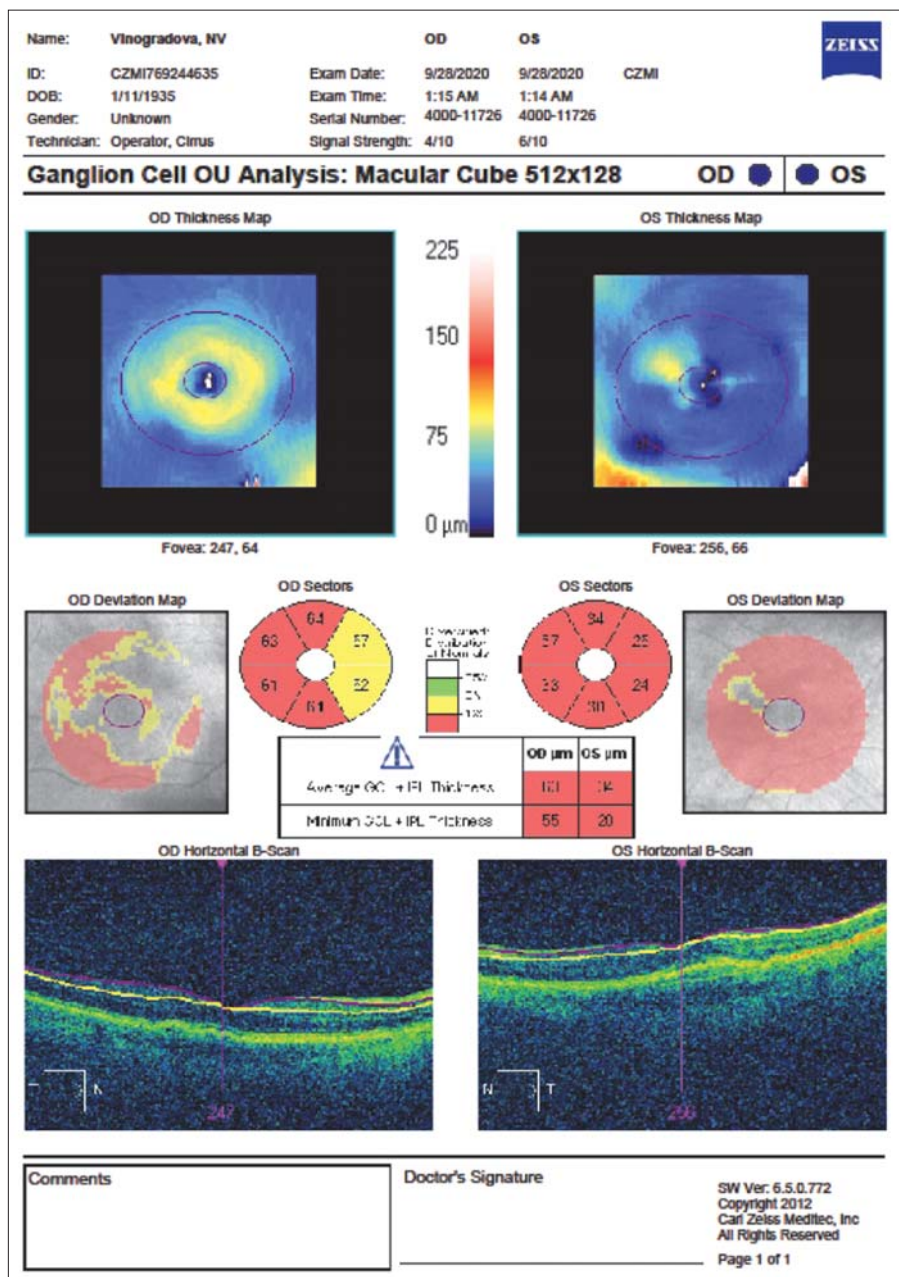
**Fig. 1.** Patient B. Retinal nerve fiber layer (RNFL) in the first days of a subacute glaucoma attack



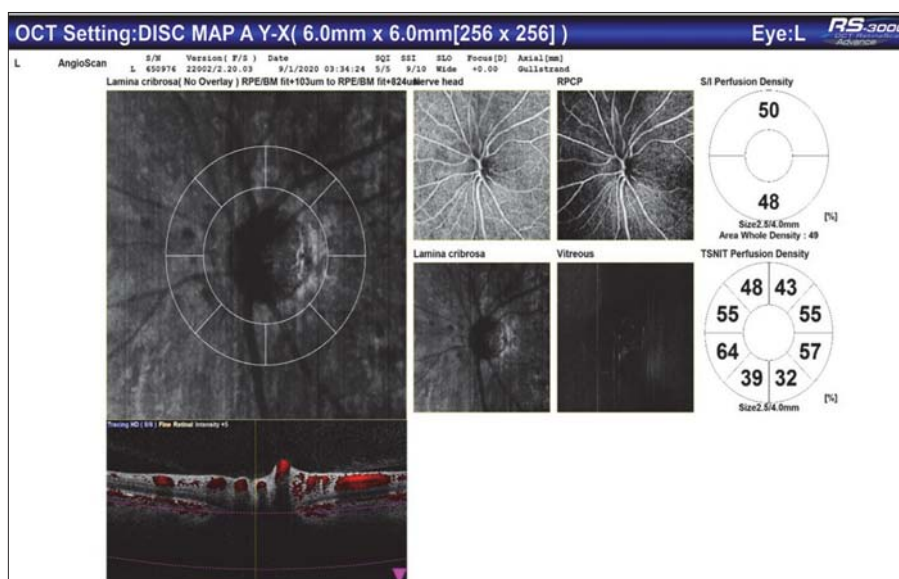
**Рис. 2.** Пациент В. Глаз с подострым приступом глаукомы: снижение толщины слоя перипапиллярного глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa

**Fig. 2.** Patient B. Eye with subacute glaucoma attack: decrease of the layer of the peripapillary deep vascular plexus thickness at the level of lamina cribrosa

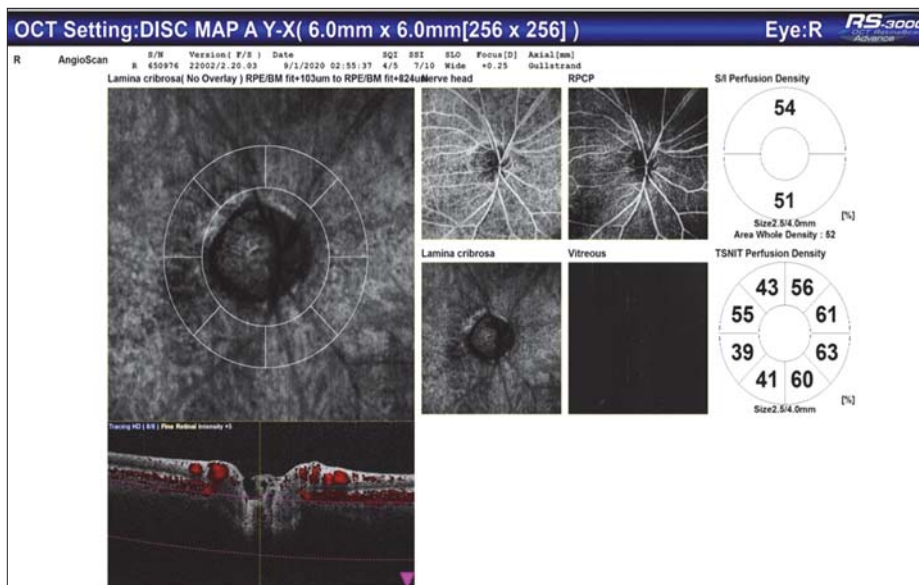
**Рис. 3.** Пациент Р. с ПЗУГ: состояние ганглиозных клеток (протокол «макула»)  
**Fig. 3.** Patient R. with closed angle glaucoma: condition of ganglion cells (Macula Protocol)



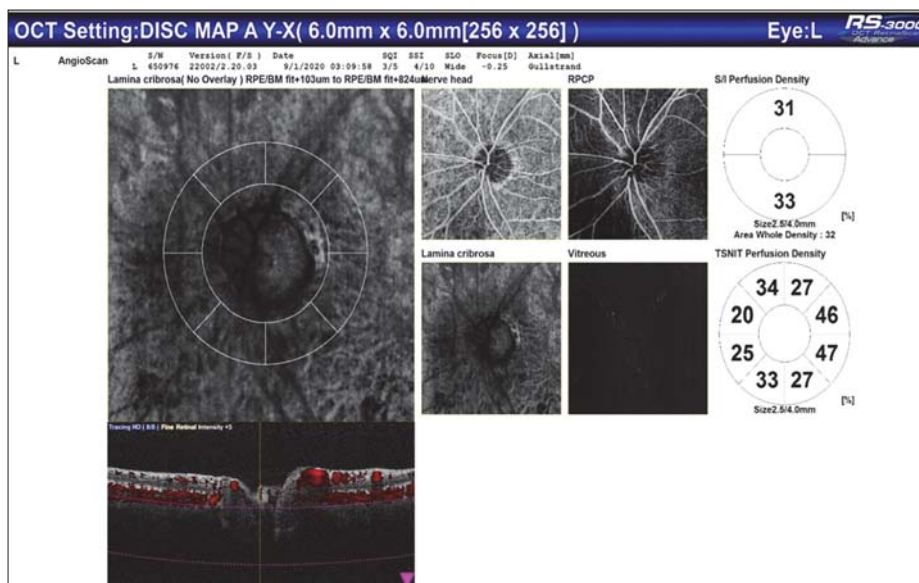
**Рис. 4.** Пациент В., контралатеральный глаз. Слой перипапиллярного глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa  
**Fig. 4.** Patient B., contralateral eye: layer of the peripapillary deep vascular plexus at the level of lamina cribrosa



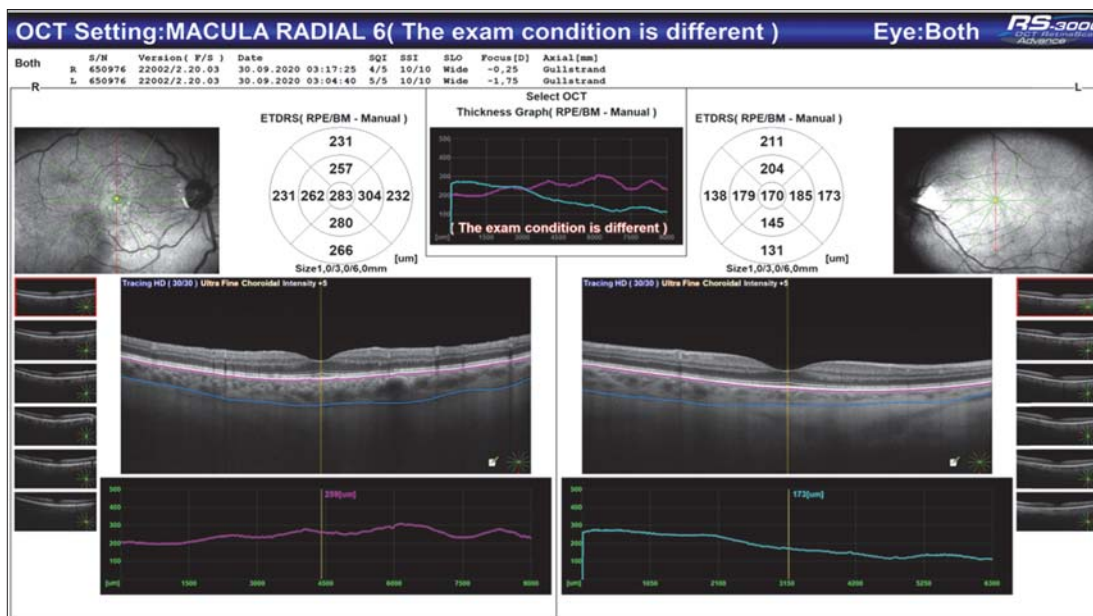




**Рис. 5.** Пациент Р. Слой перипапиллярного глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosae, контралатеральный глаз  
**Fig. 5.** Patient R. Layer of the peripapillary deep vascular plexus at the level of lamina cribrosa, contralateral eye

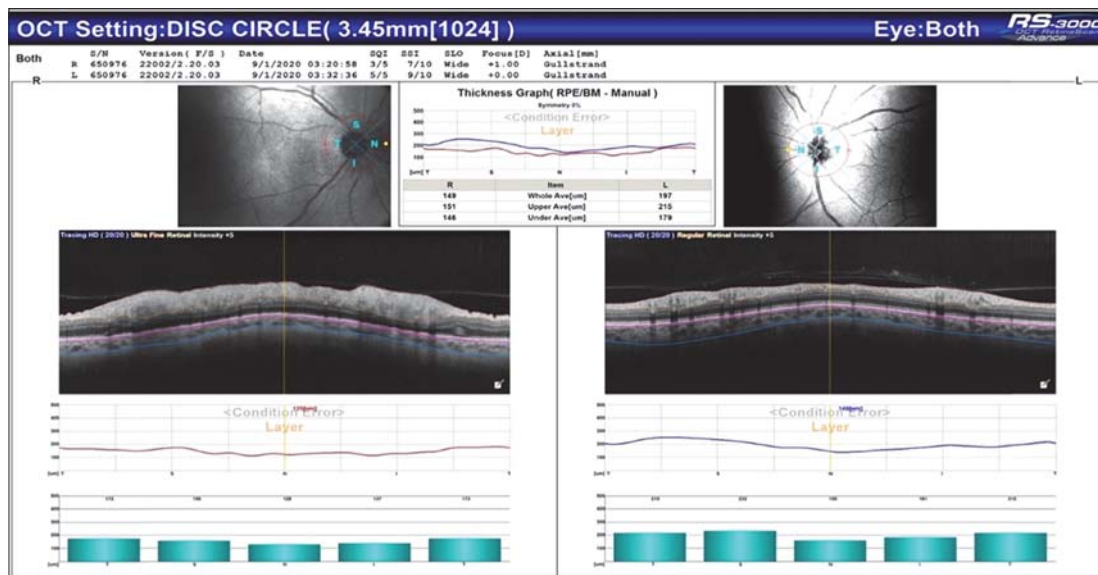


**Рис. 6.** Пациент Р. Слой перипапиллярного глубокого сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa, глаз с подострым приступом глаукомы  
**Fig. 6.** Patient R. Layer of peripapillary deep vascular plexus at the level of lamina cribrosa, eye with subacute glaucoma attack



**Рис. 7.** Пациент В. Толщина хориоидеи в фовеолярной зоне глаза с ОПГ (R) и контралатерального глаза (L)  
**Fig. 7.** Patient B. Thickness of the choroid in the foveolar zone of the eye with acute glaucoma attack (R) and in the contralateral eye (L)

**Рис. 8.** Пациент В. Толщина хориоидеи вокруг ДЗН глаза с ОПГ (R) и контралатерального глаза (L)  
**Fig. 8.** Patient B. Thickness of the choroid around the optic disc of the eye with acute glaucoma attack (R) and in the contralateral eye (L)



**Таблица 2.** Толщина хориоидеи (ТХ, мкм) в фовеоле и перипапиллярной зоне через месяц после операции у пациентов с острым (ОПГ) и подострым (ППГ) приступом глаукомы по данным ОКТ и ОКТ-ангиографии  
**Table 2.** Thickness of the choroid (TC,  $\mu\text{m}$ ) in the foveola and peripapillary zone 1 month after surgery in patients with acute (AGA) and sub-acute glaucoma attack (SAGA) according to OCT and OCT angiography data

Параметр Parameter	Глаза с ОПГ и ППГ Eyes with AGA and SAGA	Контралатеральные глаза Contralateral eyes
ТХ в перипапиллярной зоне до операции TC in the peripapillary zone before surgery	150,00 $\pm$ 0,28	200,50 $\pm$ 0,11
ТХ в перипапиллярной зоне после операции TC in the peripapillary zone after surgery	160,00 $\pm$ 0,40	223,50 $\pm$ 0,15
ТХ в фовеоле до операции TC in foveola before surgery	334,00 $\pm$ 0,23	245,50 $\pm$ 0,12
ТХ в парафовеолярной зоне до операции TC in parafoveal area before surgery	254,00 $\pm$ 0,18	185,10 $\pm$ 0,14
ТХ в фовеоле после операции TC in foveola after surgery	270,00 $\pm$ 1,13	247,50 $\pm$ 0,17
ТХ в парафовеолярной зоне после операции TC in parafoveal area after surgery	224,00 $\pm$ 1,14	187,10 $\pm$ 0,15

**Таблица 3.** Показатель суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения (BCP, с) у пациентов с острым (ОПГ) и подострым (ППГ) приступом глаукомы  
**Table 3.** Indicator of the total effect of vegetative regulation of blood circulation (standard deviation of all normal intervals, SDNN, s) in patients with acute (AGA) and sub-acute glaucoma attack (SAGA)

Параметр Parameter	Глаза с ОПГ и ППГ Eyes with AGA and SAGA	Контроль Control	Группа сравнения Comparison Group	Глаза с ОПГ и ППГ после ФЭХ Eyes with AGA and SAGA after phacoemulsification
BCP, с SDNN, s	0,028 $\pm$ 0,050	0,049 $\pm$ 0,010	0,030 $\pm$ 0,050	0,035 $\pm$ 0,020

Для оценки состояния свертывающей системы у пациентов с ПЗУГ мы провели анализ уровня плазминогена и продуктов деградации фибрина/фибриногена в слезе. Выявляется тенденция к увеличению этих показателей, особенно у пациентов с ОПГ (табл. 4).

Во время операций ФЭХ клинически значимых осложнений у пациентов с ПЗУГ не отмечено. В послеоперационном периоде наблюдался остаточный отек роговицы у 6 (50 %) пациентов основной группы. При выписке острота зрения пациентов с начальной стадией ПЗУГ составила  $0,61 \pm 0,10$ . Повышение остроты зрения связано со снижением отека роговицы и нормализацией ВГД. Стабилизация зрительных функций отмечена у всех больных в течение года после операции, уровень ВГД составил  $12,50 \pm 0,87$  мм рт. ст.

У 10 (83,3 %) пациентов из 12 после приступа глаукомы не определялось клинически значимых изменений в полях зрения (рис. 9) после ФЭХ.

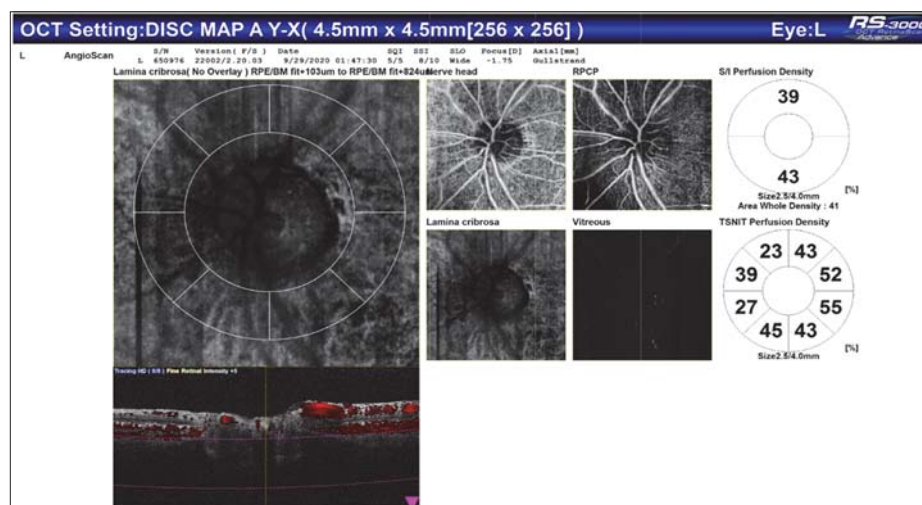
После удаления хрусталика в таких глазах происходит уменьшение фовеолярной и парафовеолярной ТХ, таким образом нивелируются патогенетические механизмы ПЗУГ, улучшается циркуляция внутриглазной жидкости, что особенно важно для регуляции ВГД в глазах с ПЗУГ. После ФЭХ достоверно увеличилась плотность капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa ( $51,0 \pm 3,5$  %,  $p \leq 0,05$ ) (рис. 1, 9). Структурный параметр — толщина RNFL снизилась за счет уменьшения отека. Реперфузия в капиллярах глубокого сплетения при нормализации ВГД свидетельствует об эффективности ФЭХ



**Таблица 4.** Содержание плазминогена и продуктов деградации фибрина/фибриногена в слезе пациентов подострым (ППГ) и острым приступом глаукомы (ОПГ) при ПЗУГ (М, мин-макс)

**Table 4.** Level of plasminogen and fibrin/fibrinogen degradation products in the lacrimal fluid of patients with acute (AGA) and sub-acute angle-closure glaucoma attack (SAGA) (M, min-max)

Группа Group	Плазминоген, нг/мл Plasminogen, ng/ml	Продукты деградации фибрина, фибриногена, нг/мл Degradation products of fibrin/fibrinogen, ng/ml
ППГ SAGA	1805 860–3755	1200 350–2175
ОПГ AGA	2250 965–4300	1550 550–2500
Контроль Control	44,2+ 33,5–58,6	326+ 243,6–419,4



**Рис. 9.** Пациент Р. Плотность перипапиллярных сосудов глубокого сосудистого сплетения через 3 дня после ФЭХ

**Fig. 9.** Patient R. Density of peripapillary vessels of the deep vascular plexus 3 days after phacoemulsification

при ПЗУГ. Результаты, достигнутые при снижении ВГД, позволяют предположить, что при ранних стадиях ПЗУГ улучшение перфузии и уменьшение ТХ в макуле могут быть наиболее информативными биомаркерами эффективности ФЭХ и использоваться для оценки ее долгосрочного влияния на зрительные функции.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на возможности современной диагностической аппаратуры, вопрос прогнозирования приступа глаукомы в предрасположенных глазах остается достаточно актуальным. По нашему мнению, при наблюдении за данной группой пациентов большое значение имеет определение индивидуально-симпатико-парасимпатического статуса. Полученные нами результаты продемонстрировали преобладание тонуса симпатической нервной системы над парасимпатической у пациентов с приступами глаукомы. Показатель увеличивается после купирования приступа, но остается ниже контроля. Это означает, что частичный спазм ретинальных артерий и нарушение кровообращения сохраняется, поскольку повышенная активность симпатической регуляции кровотока сопровождается снижением глазной перфузии [13]. Следовательно, после купирования приступа целесообразно применение сосудистой терапии. Очевидно, у пациентов с первичным закрытием угла передней камеры показатель BCP (SDNN) может быть использован для оценки риска ОПГ.

Повышение уровня плазминогена и продуктов деградации фибрина/фибриногена в слезе при приступе глаукомы указывает на угнетение местного фибринолитического потенциала. Снижение активности фибринолиза может являться одной из причин и одновременно доказательством нарушения микроциркуляции при ПЗУГ.

Наше исследование имеет некоторые ограничения, в первую очередь из-за относительно небольшого размера выборки. В исследование изначально были включены 15 пациентов с односторонним острым или подострым приступом глаукомы, но требованиям к качеству ОКТ изображений глазного дна, необходимым для анализа, соответствовали данные только 12 пациентов. Кроме того, чтобы оценить влияние ФЭХ на перипапиллярный кровоток при ПЗУГ, а также для получения информации о естественной патологической эволюции этого заболевания необходимы дальнейшие исследования. До настоящего времени нет четких рекомендаций по сосудистой терапии пациентов с приступом глаукомы, но, учитывая сосудистый компонент этого состояния, целесообразно, на наш взгляд, внести соответствующие дополнения в существующие схемы его лечения.

## ВЫВОДЫ

1. В глазах с приступом глаукомы обнаружено значительное снижение плотности микроциркуляции в области глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa. Это снижение достоверно соотносилось с истончением слоя GCC и с повышением активности симпатической регуляции кровотока ( $p < 0,05$ ).

2. Поскольку приступы глаукомы характерны для пациентов с повышенной активностью симпатической регуляции кровотока, выявление вегетативной дисфункции на доклиническом этапе важно для стратификации риска и последующего лечения этой патологии.

3. Предиктором глаукоматозных препериметрических изменений при ПЗУГ является истончение слоя GCC и уменьшение плотности сосудов ДЗН в глубоком сосудистом сплетении.

4. У пациентов с приступом глаукомы выявлены изменения в свертывающей системе: повышение уровня плазминогена и продуктов деградации фибрина/фибриногена в слезе, что подтверждает наличие у них нарушений микроциркуляции.

5. ФЭХ индуцировала значительное улучшение перипапиллярной перфузии у пациентов с ПЗУГ: установлено увеличение толщины глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне lamina cribrosa через 3–10 дней после операции.

#### Литература/References

1. Nongpiur M.E., Ku J.Y., Aung T. Angle closure glaucoma: a mechanistic review. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2011; 22 (2): 96–101. doi: 10.1097/ICU.0b013e32834372b9
2. Lévêque P.-M., Zéboulon P., Brasnu E., Baudouin C., Labbé A. Optic disc vascularization in glaucoma: value of spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Journal of Ophthalmology*. 2016. Article ID 6956717 | <https://doi.org/10.1155/2016/6956717>
3. Quaranta-El Maftouhi M., El Maftouhi A., Eandi C.M. Chronic central serous chorioretinopathy imaged by optical coherence tomographic angiography. *Am. J. Ophthalmol.* 2015 Sep; 160 (3): 581–7.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.06.016
4. Alnawaiseh M., Schubert F., Nelis P., et al. Optical coherence tomography (OCT) angiography findings in retinal arterial macroaneurysms. *BMC Ophthalmology*. 2016; 16 (1): 120. doi: 10.1186/s12886-016-0293-2
5. Alnawaiseh M., Rosentreter A., Hillmann A., et al. OCT angiography in the mouse: a novel evaluation method for vascular pathologies of the mouse retina. *Exp. Eye Res.* 2016; 145: 417–23. doi: 10.1016/j.exer.2016.02.012
6. Alnawaiseh M., Brand C., Lauermann J. L., Eter N. Flow density measurements using optical coherence tomography angiography: impact of age and gender. *Ophthalmologie*. 2018 Aug; 115 (8): 659–62. doi: 10.1007/s00347-017-0539-2

7. Jia Y., Bailey S.T., Wilson D.J., et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014; 121 (7): 1435–44. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.034
8. Atalay E., Nongpiur M.E., Yap S.C., et al. Pattern of visual field loss in primary angle-closure glaucoma across different severity levels. *Ophthalmology*. 2016 Sep; 123 (9): 1957–64. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.05.026
9. Kong X., Yan M., Sun, X., Xiao Z. Anxiety and depression are more prevalent in primary angle closure glaucoma than in primary open-angle glaucoma. *J. Glaucoma*. 2015; 24: 57–63. doi: 10.1097/IJG.0000000000000025
10. Kong X.M., Zhu W.Q., Hong J.X., Sun X.H. Is glaucoma comprehension associated with psychological disturbance and vision-related quality of life for patients with Glaucoma? A cross-sectional study. *BMJ*. 2014; Open 4:4632. doi:10.1136/bmjopen-2013-004632
11. Lim N.C., Fan C.H., Yong M.K., Wong E.P., Yip L.W. Assessment of depression, anxiety, and quality of life in Singaporean patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2016 Jul; 25 (7): 605–12. doi: 10.1097/IJG.0000000000000393
12. Arit M., Minami E., Nakamura C. Role of the sympathetic nervous system in the nocturnal fall in blood pressure. *Hypertens. Res.* 1996; 19 (3): 195–200. doi: org/10.1291/hypres.19.195
13. Курешева Н.И. Глазная гемоперфузия и глаукома. Москва: ГРИНЛАЙТ; 2014. [Kuryseva N.I. Eye hemoperfusion and glaucoma. Moscow: Greenlight Publ., 2014 (In Russian)].
14. Stanley J., D'Auria S., Buchheit M. Cardiac parasympathetic activity and race performance: an elite triathlete case study. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2015 May; 10 (4): 528–34. doi: 10.1123/ijspp.2014-0196
15. Plews D.J., Scott B., Altini M., et al. Comparison of heart-rate-variability recording with smartphone photoplethysmography, Polar H7 chest strap, and electrocardiography. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2017 Nov 1; 12 (10): 1324–8. doi: 10.1123/ijspp.2016-0668
16. Li S.N., Wang N.L. The role of choroidal thickness change in acute attack of primary angle closure glaucoma. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2016 Jun 11; 52 (6): 404–6. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.06.002

**Вклад авторов в работу:** Н.А. Бакунина — концепция, дизайн исследования, сбор данных и их интерпретация, анализ литературы, написание статьи, финальная обработка; Л.Н. Колесникова — участие в разработке концепции и дизайна исследования; С.В. Милаш — проведение ОКТ-ангиографии, научное редактирование; Г.В. Порядин, Ж.М. Салмаси, Л.М. Балашова — научное редактирование.

**Author's contribution:** N.A. Bakunina — concept and design of the study, collection of the data and their interpretation, writing the article, final preparation; L.N. Kolesnikova — participation in the concept and design of the study; S.V. Milash — OCT-angio examinations, scientific editing; G.V. Poryadin, J.M. Salmasi, L.M. Balashova — scientific editing.

Поступила: 12.12.2020. Переработана: 24.12.2020. Принята к печати: 24.12.2020

Originally received: 12.12.2020. Final revision: 24.12.2020. Accepted: 24.12.2020

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

<sup>1</sup> ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Ленинский проспект, д. 8, Москва, 119049, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117513, Россия

<sup>3</sup> НП «Международный научно-практический центр пролиферации тканей», ул. Пречистенка, д. 29/14, Москва, 119034, Россия

**Наталья Александровна Бакунина** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог<sup>1</sup>

**Лидия Николаевна Колесникова** — канд. мед. наук, доцент, врач-офтальмолог<sup>1,2</sup>

**Геннадий Васильевич Порядин** — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, почетный заведующий кафедрой патофизиологии<sup>2</sup>

**Жеан Мустафаевич Салмаси** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии<sup>2</sup>

**Лариса Маратовна Балашова** — д-р мед. наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией офтальмологии<sup>2</sup>, директор<sup>3</sup>

**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия**

**Сергей Викторович Милаш** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

**Для контактов:** Наталья Александровна Бакунина, nata-oko@mail.ru

<sup>1</sup> N.I. Pirogov City Clinical Hospital N 1, 8, Leninskiy prospect, Moscow, 117049, Russia

<sup>2</sup> Russian N.I. Pirogov National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia

<sup>3</sup> International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

**Natalia A. Bakunina** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1148-5184>

**Lydia N. Kolesnikova** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, assistant professor<sup>1,2</sup>

**Gennadij V. Poryadin** — Dr. of Med. Sci., corresponding member of the Russian Academy of Sciences, honorary head of pathophysiology department<sup>2</sup>

**Jean M. Salmasi** — Dr. of Med. Sci., head of pathophysiology department<sup>2</sup>

**Larisa M. Balashova** — Dr. of Med. Sci., head of the research laboratory of ophthalmology<sup>2</sup>, director<sup>3</sup>

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

**Sergey V. Milash** — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, <https://orcid.org/0000-0002-3553-9896>

**Contact information:** Natal'ja A. Bakunina, nata-oko@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-31-37>

# Репаративная и антиоксидантная терапия химических ожогов глаз

Ф.А. Бахритдинова<sup>1</sup>, С.Ш. Миррахимова<sup>2</sup>, Б.А. Оралов<sup>1</sup> ✉, О.М. Ашуров<sup>3</sup>, Б.Б. Хаджимухамедов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ташкентская медицинская академия, ул. Фароби, д. 2, Ташкент, 100109, Узбекистан

<sup>2</sup> Ташкентский педиатрический медицинский институт, ул. Богишамол, д. 223, Ташкент, 100140, Узбекистан

<sup>3</sup> Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, ул. Чилонзор, д. 4, Ташкент, 100110, Узбекистан

**Цель работы** — изучить эффективность комплексного лечения химических ожогов глаз с использованием фотодинамической терапии (ФДТ) и инстилляций виксипина по данным импрессионной цитологии (ИЦ) и биохимическим показателям слезной жидкости (СЖ). **Материал и методы.** Обследовано и пролечено 104 пациента (146 глаз) в возрасте от 18 до 72 лет с ожогом глаз I, II и III степени. К стандартному лечению добавлена ФДТ (I группа, 35 пациентов, 48 глаз) и сочетание ФДТ с инстилляциями препарата Виксипин (Солофарм, Россия) — глазные капли (II группа, 32 пациента, 46 глаз). Группу сравнения (стандартная терапия) составили 37 пациентов (52 глаза). Эффективность лечения оценивалась с помощью ИЦ и биохимических анализов СЖ на 7-й день лечения. **Результаты.** Исходные данные ИЦ свидетельствуют о смещении показателей цитогаммы в сторону ядерных структур, во всех группах ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) составило в среднем 0,068. В результате лечения у пациентов основных (I и II) групп определялось преобладание репаративных процессов в эпителиальных клетках, при этом ЯЦО увеличилось до  $0,290 \pm 0,010$  в I и  $0,320 \pm 0,014$  во II группе, что превышало в 3,9 и 4,5 раза соответственно аналогичные показатели в группе сравнения. Уровень стабильных метаболитов оксида азота в СЖ при добавлении виксипина достоверно снизился по отношению к значениям до лечения в 1,59 раза и составил  $4,21 \pm 0,32$  мк моль/л. Данный показатель оказался в 1,23 раза ниже, чем в I группе, и приблизился к нормативным показателям ( $3,52 \pm 0,23$ ), превышая их в 1,19 раза. **Заключение.** Добавление ФДТ и виксипина к стандартному лечению химических ожогов глаз усиливает регенерацию ожоговой поверхности, нормализует показатели антиоксидантной защиты в СЖ, что приводит к сокращению пребывания пациентов в стационаре в среднем на  $3,0 \pm 2,0$  койко-дня.

**Ключевые слова:** химические ожоги глаз; фотодинамическая терапия; метиленовый синий; импрессионная цитология; импульсный красный лазер; метилэтилпиридинол; виксипин; ПОЛ; АОС; слезная жидкость

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Бахритдинова Ф.А., Миррахимова С.Ш., Оралов Б.А., Ашуров О.М., Хаджимухамедов Б.Б. Репаративная и антиоксидантная терапия химических ожогов глаз. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 31-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-31-37>

## Reparative and antioxidant therapy of chemical eye burns

Fazilat A. Bakhritdinova<sup>1</sup>, Saidakhon Sh. Mirrakhimova<sup>2</sup>, Behruz A. Oralov<sup>1</sup> ✉, Olimjon M. Ashurov<sup>3</sup>, Bekzod B. Khadzhimukhamedov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Tashkent Medical Academy, 2, Farobi St., Tashkent, 100109, Uzbekistan

<sup>2</sup> Tashkent Pediatric Medical Institute, 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan

<sup>3</sup> City Clinical Hospital of Emergency Medicine, 4, Chilonzor St., Tashkent, 100110, Uzbekistan  
ohangar@bk.ru

**Purpose:** to assess the effectiveness of complex treatment of chemical eye burns using photodynamic therapy (PDT) and Vixipin (Solopharm, Russia) by the results of impression cytology (IC) tests and biochemical parameters of the lacrimal fluid. **Material and methods.** 104 patients (146 eyes) aged 18 to 72 with I, II- and III-degree eye burns were examined and treated. The standard treatment was supplemented with PDT



(group I, 35 patients, 48 eyes) and with a combination of PDT and Vixipin eye drops instillations (group II, 32 patients, 46 eyes). The remaining 37 patients (52 eyes) who only received standard therapy composed the comparison group. The effectiveness of treatment was assessed by IC and biochemical analysis of the lacrimal fluid on the 7th day of treatment. **Results.** The initial IC data indicate a shift in cytogram indicators towards nuclear structures: the nucleus/cytoplasm ration (NCR) averaged 0.068 in all groups of patients. As a result of the treatment, the patients of both experimental groups showed a predominance of reparative processes in epithelial cells. In Group I, NCR increased by  $0.290 \pm 0.010$  and in Group II, by  $0.320 \pm 0.014$ , which was, respectively, 3.9 and 4.5 times as high as the same indicators in the comparison group. The level of stable nitric oxide metabolites in the lacrimal fluid, when using Vixipin, significantly decreased (by 1.59 times) against the pre-treatment level and amounted to  $4.21 \pm 0.32 \mu\text{mol/l}$ . This indicator proved to be 1.23 times lower than that of Group I and approached the standard indicator ( $3.52 \pm 0.23$ ), exceeding it by 1.19 times. **Conclusion.** The addition of photodynamic therapy and Vixipin to the standard treatment of chemical eye burns boosts the regeneration of the burn surface, normalizes the antioxidant protection parameters in the lacrimal fluid, and reduces the hospital stay by an average of  $3.0 \pm 2.0$  bed-days.

**Keywords:** chemical eye burns; photodynamic therapy; methylene blue; impression cytology; cellulose acetate filter paper; pulsed red laser; methylethylpyridinol; Vixipin; LPO; AOS; lacrimal fluid

**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:** Bakhritdinova F.A., Mirrakhimova S.Sh., Oralov B.A., Ashurov O.M., Khadzhimukhamedov B.B. Reparative and antioxidant therapy of chemical eye burns. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 31-7 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-31-37>

Травма глаз при ожогах остается актуальной проблемой офтальмологии, требующей быстрого решения. Тяжесть этой патологии подтверждается тем, что даже при использовании самых современных способов и методов лечения около 50 % пострадавших становятся инвалидами по зрению 1–2-й группы [1].

Как известно, ожоги вызывают поражения глаз вследствие значительно нарушенных окислительно-восстановительных процессов, что ведет к снижению выработки энергии, а значит, и к снижению скорости и активности процессов репарации обожженных тканей. Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) эффективно воздействует на раневой процесс: наблюдается уменьшение признаков воспаления, за счет стимулирования пролиферации клеточных элементов макрофагального и фибробластического ряда активизируется эпителизация, т. е. усиливаются процессы репарации. Механизм действия НИЛИ заключается в уменьшении экссудации за счет уменьшения притока противовоспалительных клеток, высвобождаемых из-за воспаления или хемотаксиса [2].

Известно, что использование при лечении ожогов глаз таких медикаментозных средств, как викаспин, обладающих антиоксидантными и эпителизирующими свойствами, усиливает активность антиоксидантных ферментов и процесс репарации тканей за счет содержания в них метилэтилпиридинола и гиалуроновой кислоты. Викаспин способствует усилению выработки энергии и активации заживления раневой поверхности [3–5]. В связи с этим применение комплексного лечения, сочетающего НИЛИ с медикаментозными средствами, обладающими репаративными и антиоксидантными свойствами, является патогенетически направленным способом терапии ожоговой болезни глаз.

Для верификации патологических изменений глазной поверхности при ожоговой болезни, оценки состояния эпителия и репаративных процессов в тканях в процессе лечения весьма информативна методика импрессионной цитологии (ИЦ) [6, 7]. Кроме того, объективными критериями диагностики состояния глаз пациентов с ожоговой травмой являются также показатели антиоксидантной системы и их колебания, вызванные оксидативным стрессом. В связи с этим эффективность комплексного лечения ожоговой болезни необходимо оценивать не только с помощью клинических параметров, но и лабораторных исследований цитологичес-

кой картины тканей глазной поверхности и биохимических показателей слезной жидкости (СЖ).

**ЦЕЛЬ** исследования — оценка эффективности комплексного лечения химических ожогов глаз с использованием фотодинамической терапии (ФДТ) и инстилляций викаспина по данным ИЦ и биохимическим показателям СЖ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В отделении экстренной офтальмологии клинической больницы скорой медицинской помощи в период 2019–2021 гг. обследовано 104 пациента (146 глаз), в том числе 64 (61,5 %) мужчины и 40 (38,5 %) женщин, в возрасте от 18 до 72 лет с ожогами I, II, III степени (табл. 1). Пациенты с IV степенью ожога были исключены из исследования из-за тяжести их соматического статуса и состояния органа зрения. У 43 пациентов процесс был двусторонний, у 61 — односторонний. Ожоги I степени выявлены у 26, ожоги II степени — у 50 и III степени — у 28 пациентов. Степень тяжести ожога оценивалась по классификации Н.А. Пучковской (2002) [1]. В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на 3 группы, однородные по степени тяжести ожогового поражения и действующего химического агента: группа сравнения — 37 пациентов (52 глаза), I основная — 35 пациентов (48 глаз), II основная — 32 пациента (46 глаз). Пациенты группы сравнения получали стандартное лечение, включающее глазные мази и капли, содержащие антибиотики, НПВС, мидриатики, за веко закладывали глазные гели. У пациентов с ожогом III степени одновременно к вышеуказанной терапии добавляли парабульбарные инъекции аутокрови в комбинации с антибиотиком один раз в сутки. Все пациенты получали общую терапию, включающую активную и пассивную иммунизацию против столбняка, а также антибиотики, сульфаниламиды, противошоковые и дезинтоксикационные мероприятия, гипосенсибилизирующую терапию, анальгетики, витамины.

Пациентам I основной группы к стандартному лечению добавлен курс НИЛИ на аппарате отечественного производства АЛТ «Восток» в разработанных терапевтических дозах — 300 мДж (с импульсным излучением 630 нм), экспозиция составляла 3 минуты один раз в день [8, 9]. В качестве фотосенсибилизатора использовали суправитальный краситель — 1 % водный раствор метиленового синего (Methylenum coeruleum) [2]. Инстиллировали по капле в конъюнктивальную



**Таблица 1.** Распределение пациентов (n) по группам с учетом вида ожога (m — количество глаз)  
**Table 1.** Distribution of patients (n) by groups, considering the type of burn (m — number of eyes)

Степень ожога Burn degree	Группа сравнения Comparison group n = 37		Основная группа I Main group I n = 35		Основная группа II Main group II n = 32		Всего Total	
	кислотный ожог acid burn	щелочной ожог alkaline burn	кислотный ожог acid burn	щелочной ожог alkaline burn	кислотный ожог acid burn	щелочной ожог alkaline burn	m	n
	Количество глаз Number of eyes							
I	8	6	8	4	6	6	38	26
	14		12		12			
II	16	12	11	13	14	8	74	50
	28		24		22			
III	6	4	4	8	6	6	34	28
	10		12		12			
Всего глаз Total eyes	30	22	23	25	26	20	146	104
	52		48		46			

полость непосредственно перед проведением лазерного облучения (№ 29/060991099/0537-00 МЗ Уз, лицензия № МК05/0005 и сертификат соответствия № РОСС.1Ш.МК05.В00005). Курс НИЛИ состоял из 7–10 сеансов в зависимости от тяжести поражения.

Препарат, добавленный к лечению II основной группы: Вискисипин (Солофарм, Россия), глазные капли, — является комбинированным средством, в состав которого, наряду с основным действующим веществом — метилэтилпиридинола гидрохлоридом (антигипоксантом и антиоксидантом), входит еще гиалуронат натрия и циклодекстрин. Гиалуронат натрия — это компонент слезы, обладающий способностью связывать большое количество молекул воды, стимулирующий миграцию клеток эпителия роговицы и его репарацию, оптимизируя тем самым состояние конъюнктивного и роговичного эпителия и устраняя дискомфорт за счет увлажнения поверхности глаза. Биодоступность активного вещества увеличивается циклодекстрином, при этом одновременно снижается местнораздражающее действие консервантов, а действие основных компонентов пролонгируется [10].

Для определения офтальмологического статуса пациентов и тяжести ожогового процесса проводились общепринятые обследования. Степень ожогового процесса оценивали по степени выраженности отека и гиперемии кожи век, инъекции или гиперемии конъюнктивы, по объему поражения эпителия роговицы (изъязвления роговицы оценивали по площади и по глубине), а также наличию поражения сосудистой оболочки. Биомикроскопически контролировали степень ожогового повреждения роговицы и лимба с помощью окрашивания 1 % раствором флюоресцеина натрия, а при повреждениях конъюнктивы — с лиссаминовым зеленым, оценивая равномерность и глубину ожогового повреждения в соответствии с рекомендациями National Eye Institute (NEI/ Industry Workshop on Clinical Trials in dry eyes) [6].

Биохимические исследования СЖ и сыворотки крови проведены у 10 практически здоровых лиц, а также у 32 пациентов с I–III степенью химического ожога в динамике: при поступлении и на 7-й день лечения. Определяли уровень малонового диальдегида (МДА) и оксида азота (NO) по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub>) [11, 12], а также активность супероксиддисмутазы (СОД) [13] и каталазы [14].

Морфологию конъюнктивы изучали методом ИЦ у 62 пациентов (83 глаза). Для проведения данного исследования в конъюнктивальную полость, отведя нижнее веко, закладывали миллипорный фильтр (Cellulose acetate filter,

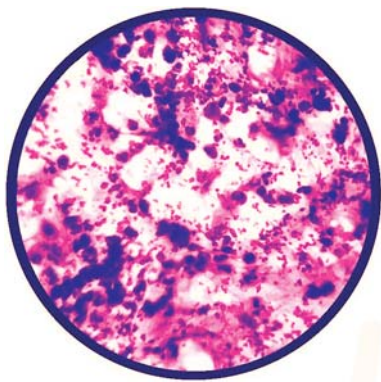
pore size — 0,45 µm, Pall Corporation, США) в модификации R. Singh и соавт. [7].

Для ИЦ забор клеточного материала из пораженных участков глазной поверхности проводился сразу же после обращения пациента в клинику и обильного промывания физиологическим раствором конъюнктивальной полости при вывороте обоих век и после однократной инстилляции в конъюнктивальную полость 1 % тетракаина. Затем по общепринятой методике материал высушивали, окраска проводилась по методу Романовского — Гимзы. Фоторегистрацию образцов клеток и световую микроскопию проводили на микроскопе Leica DM 2500 (Германия) в масштабе увеличения ×400 и ×1000. Повторный забор материала проводился для оценки эффективности лечения на 7-й день. Для описания цитологических изменений использовали классификацию ИЦ по S. Tseng [15]. От пациентов, включенных в исследование, было получено информированное согласие для проведения ФДТ и ИЦ.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартных методов вариационной статистики (с применением t-критерия Стьюдента) для оценки достоверности различий с помощью программы Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Определяли фактические и критические значения критерия Стьюдента и статистические значения различий (p) выборки. Достоверно значимыми считались различия при p < 0,05, параметрический критерий Стьюдента (t) сравнивали со стандартными таблицными или определенными в MS Excel значениями.

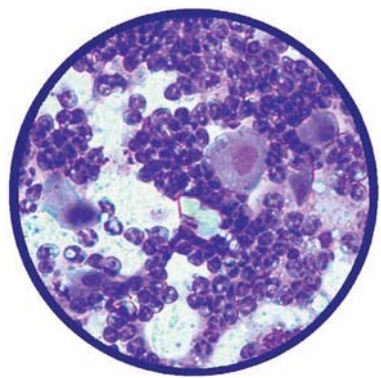
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В цитограммах пациентов группы сравнения и основных групп, сформированных однородно по тяжести ожогового процесса и действующего агента, в первые дни исследования отмечали преобладание морфологических признаков воспаления. Цитологическая картина представлена большим количеством слизистой белковой массы, тканевого детрита и фибринозных нитей (рис. 1, 2). Преобладали нити фибрина и белковые массы, среди которых располагались эпителиальные клетки, находящиеся в состоянии сморщивания и деструкции, в составе полинуклеарных лейкоцитов встречались базофилы и эозинофилы с признаками активной дегрануляции. Последние плотно окружали эпителиальные клетки и тканевой детрит, что свидетельствовало преимущественно о развитии процессов альтерации и экссудации. В эпителиальных клетках конъюнктивы отмечали увеличение ядра с гиперхромазией и появлением ядрышка.



**Рис. 1.** Группа сравнения. До лечения. Окраска Романовского — Гимзы.  $\times 400$ . Нейтрофильная инфильтрация, некротические и некробиотические изменения эпителия по краю воспалительного дефекта

**Fig. 1.** Comparison group. Before treatment. Romanovsky's — Giemsa staining. Magnification  $\times 400$ . Neutrophilic infiltration and necrotic and necrobiotic changes in the epithelium along the edge of the inflammatory defect

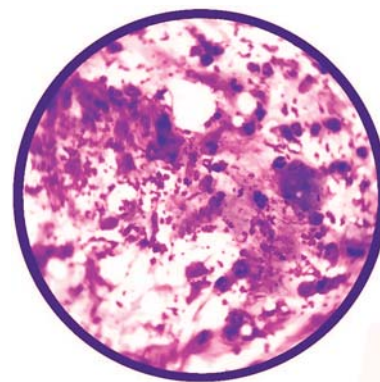


**Рис. 2.** Группа сравнения. 7-й день лечения. Окраска Романовского — Гимзы.  $\times 400$ . Увеличение количества эпителиоцитов. Уменьшение числа лейкоцитов, появление деструктивных лейкоцитов

**Fig. 2.** Comparison group. 7 day of treatment. Romanovsky's — Giemsa staining. Magnification  $\times 400$ . Increased number of epithelial cells. Decrease in the number of leukocytes, the appearance of destructive leukocytes

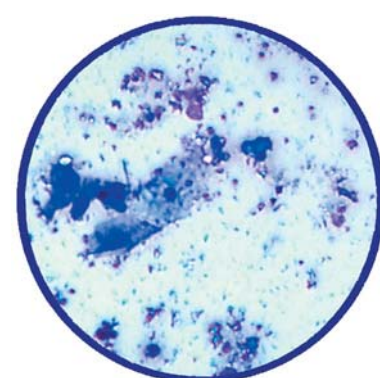
**Рис. 3.** I основная группа. До лечения. Окраска Романовского — Гимзы.  $\times 400$ . Воспалительные клетки в большом количестве. Поврежденные эпителиальные клетки

**Fig. 3.** I main group. Before treatment. Romanovsky — Giemsa staining. Magnification  $\times 400$ . Inflammatory cells are abundant. Damaged epithelial cells



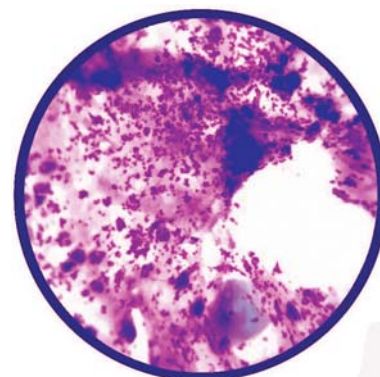
**Рис. 4.** I основная группа. 7-й день проводимого лечения. Окраска Романовского — Гимзы.  $\times 400$ . Уменьшение количества воспалительных клеток. Значительное уменьшение числа лейкоцитов. Десквамированный эпителий без признаков повреждения

**Fig. 4.** I main group. 7 day of treatment. Romanovsky — Giemsa staining.  $\times 400$ . Decrease of the inflammatory cells number. A significant decrease of the leukocytes number. Desquamated epithelium without signs of damage



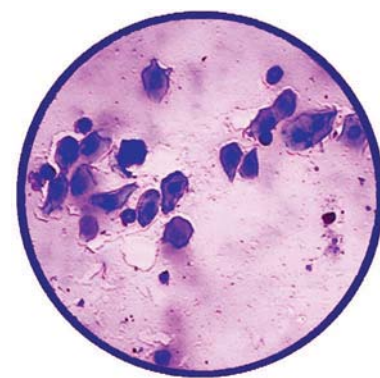
**Рис. 5.** II основная группа. До лечения. Окраска Романовского — Гимзы.  $\times 400$ . Деструктивные лейкоциты с нейтрофильной инфильтрацией

**Fig. 5.** II main group. Before treatment. Romanovsky — Giemsa staining. Magnification  $\times 400$ . Destructive leukocytes with neutrophilic infiltration



**Рис. 6.** II основная группа. 7-й день проводимого лечения. Окраска Романовского — Гимзы.  $\times 400$ . Появление моноцитов и макрофагов. Преобладают лимфоидные и гистиоцитарные клетки

**Fig. 6.** II main group. 7 day of treatment. Romanovsky — Giemsa staining. Magnification  $\times 400$ . The emergence of monocytes and macrophages. Lymphoid and histiocytic cells predominate



В цитоплазме сохранялись эозинофильные включения с появлением сегментоядерных, палочковидноядерных и бобовидноядерных клеток. Дегенеративные и дистрофические изменения в цитоплазме обнаружены в виде эозинофильных включений, многоядерных симпластов и вакуолизации периферической части цитоплазмы. Наряду с указанными изменениями обращало на себя внимание и наличие чешуйчатой метаплазии конъюнктивы во всех 3 группах, что характерно для пациентов с химическими ожогами глаз. В данный срок наблюдения показатели ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) составили в среднем 0,068, что значительно ниже нормы (0,20).

К 7-му дню лечения в цитограммах пациентов I и II основных групп отмечалось практически полное регрессирование явлений воспаления, наличие лишь единичных лейкоцитов и лимфоцитов в стадии распада и деструкции (рис. 3—6). В эпителиальных клетках изменения регенераторного и восстановительного характера преобладали над дегенеративными процессами. Проявления репарации в тканях роговицы и конъюнктивы были более выражены в группе пациентов, в лечение которых был дополнительно включен препарат Висипин.

Показатели ЯЦО повысились в обеих группах и составили в среднем 0,290 и 0,320 соответственно, что превышает показатели нормы в 1,4 и 1,6 раза и аналогичные показатели на данном сроке в группе сравнения в 3,9 и 4,5 раза. У 86 % пациентов с I и II степенью ожога во II основной группе в эти же сроки лечения в цитограммах определяли только пласты эпителиальных клеток с признаками гипертрофии и гиперхромазии, равномерное окрашивание цитоплазмы без дистрофических изменений, свидетельствующее о полном завершении воспалительного процесса. В I основной группе аналогичные изменения наблюдались у 74 % пациентов.

Таким образом, ФДТ, способствуя высвобождению медиаторов воспаления гистамина и серотонина, приводила

к раннему восстановлению ядерных структур эпителиальных клеток. Проведение ФДТ у пациентов с ожогами глаз способствует усилению процессов репарации раневой поверхности, особенно при присоединении к лечению препарата Висипин (табл. 2).

**Таблица 2.** Показатели ядерно-цитоплазматического отношения в цитограммах  
**Table 2.** Indicators of the nuclear-cytoplasmic ratio in cytograms

Параметры Parameters	Группа сравнения Comparison group		I основная группа Main group I		II основная группа Main group II	
	до лечения before treatment	7-й день после лечения 7 <sup>th</sup> day after treatment	до лечения before treatment	7-й день после лечения 7 <sup>th</sup> day after treatment	до лечения before treatment	7-й день после лечения 7 <sup>th</sup> day after treatment
ЯЦО NCR	0,068 ± 0,010	0,076 ± 0,013*	0,072 ± 0,011	0,290 ± 0,010*^	0,066 ± 0,009	0,320 ± 0,014*^

**Примечание.** \* — достоверно по отношению к показателям до лечения ( $p < 0,05$ ); ^ — достоверно по сравнению с данными группы сравнения ( $p < 0,01$ ).

**Note.** \* — reliable in relation to the indicators before treatment ( $p < 0.05$ ), ^ — significant in comparison with the data of the comparison group ( $p < 0.01$ ).

Динамика метаболических параметров СЖ под воздействием лечения свидетельствует об изменениях уровня стабильных метаболитов NO. Так, их высокие значения снижались в 1,24 раза в I и в 1,59 раза — во II основной группе. Однако, несмотря на такие положительные сдвиги, эти значения достоверно превышали показатели практически здоровых лиц в 1,47 и 1,19 раза соответственно в группах больных, леченных ФДТ и комбинированным применением ФДТ и викапина.

Исходно выявленные высокие значения МДА достоверно снизились в 1,76 и 2,94 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно в I и II основных группах. Что касается значений МДА, то последние статистически значимо превышали показатели нормы в 2,11 и 1,41 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Низкая активность СОД в СЖ при лечении ожога глаз с помощью ФДТ достоверно возросла в 1,49 раза ( $p < 0,01$ ), а при применении ее с викапином — в 1,62 раза ( $p < 0,001$ ).

Анализ содержания каталазы на локальном уровне в процессе комплексного лечения ожога глаз показал тенденцию к ее активизации у больных II основной группы (табл. 3).

Следовательно, применение ФДТ при лечении ожога глаз способствует активизации ферментов антиоксидантной защиты. Процесс особо значимо проявляется при применении комплексной терапии с использованием ФДТ и

викапина, способствуя нормализации исследованных биохимических параметров в слезе.

Результаты собственных клинических исследований органа зрения при ожогах глаз, показавших высокую эффективность лечения с помощью ФДТ в сравнении со стандартным лечением [16, 17], позволили нам провести сравнительный анализ полученных результатов по двум основным группам.

При ожогах I–II степени гиперемия конъюнктивы заметно уменьшилась уже на 5–6-е сутки во II основной группе, исчезновение перифокального отека роговицы наблюдали на 3–5-е сутки, исчезновение увеальных явлений и полную эпителизацию роговицы — в течение 5–7 сут (в I основной группе эти явления наблюдались лишь на 7–8-е сутки лечения).

При III степени ожога во II основной группе эпителий заполнил дефект роговицы, полностью покрыл дефект на 6–7-е сутки, при этом чувствительность лимбальной зоны восстанавливалась на 5–6-е сутки.

Новообразованный эпителий был гладким, ровным, явления эпителизации, наряду с исчезновением гиперемии конъюнктивы (4–6-е сутки) и отсутствием роговичного синдрома (5–6-е сутки), позволили сократить сроки купирования явлений иридоциклита (6–7-е сутки).

**Таблица 3.** Показатели биохимического анализа слезной жидкости  
**Table 3.** Indicators of biochemical analysis of the tear fluid

Параметр Parameter	Практически здоровые Practically healthy		I основная группа Main group I		II основная группа Main group II	
	1-й день 1 <sup>st</sup> day	7-й день 7 <sup>th</sup> day	до лечения before treatment	7-й день лечения 7 <sup>th</sup> day of treatment	до лечения before treatment	7-й день лечения 7 <sup>th</sup> day of treatment
Биохимические параметры слезной жидкости Biochemical parameters of the tear fluid						
NO, мкмоль/л NO, $\mu\text{mol/l}$	3,52 ± 0,23	3,55 ± 0,21	6,44 ± 0,30*	5,16 ± 0,47*^	6,71 ± 0,39*	4,21 ± 0,32*^
МДА, нмоль/мл MDA, $\text{nmol/ml}$	1,46 ± 0,05	1,48 ± 0,03	5,51 ± 0,36*	3,12 ± 0,18*	6,12 ± 0,21*	2,08 ± 0,19*^
СОД, усл. ед/мл SOD, conventional units/ml	6,72 ± 0,16	6,80 ± 0,21	3,29 ± 0,15*	4,92 ± 0,19*	3,63 ± 0,21*	5,87 ± 0,30*^
Каталаза, Мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мл Catalase, $\text{Mcmol H}_2\text{O}_2/\text{ml}$	0,163 ± 0,012	0,165 ± 0,009	0,168 ± 0,020	0,179 ± 0,024**	0,180 ± 0,015*	0,216 ± 0,019**

**Примечание.** \* — достоверно по отношению к показателям практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), ^ — достоверно по отношению к показателям до лечения, \*\* — различия относительно данных практически здоровых лиц значимы (\* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,001$ ).

**Note.** \* — reliable in relation to the indicators of practically healthy persons ( $p < 0.05$ ), ^ — reliable in relation to indicators before treatment, \*\* — differences relative to those of practically healthy individuals are significant (\* —  $p < 0.05$ , \*\* —  $p < 0.001$ ).



У пациентов I основной группы явления купирования раневого процесса были несколько замедлены, роговичный синдром и болевые симптомы стихали на 5–7-е сутки.

Завершение эпителизации в этой группе происходило на 7–8-е сутки, перифокальный отек роговицы сохранялся до 7 сут (табл. 4).

Вследствие сокращения сроков стихания воспалительного процесса под воздействием лечения и более раннего восстановления поврежденных тканей глаза сократилась и длительность пребывания больного в стационаре, составившая в среднем 7 койко-дней во II, и 8,5 койко-дня в I основной группе.

При III степени ожога у пациентов I и II основных групп изъязвления роговицы, десцеметоцеле и перфорации роговицы не наблюдалось. Почти у 93 % пациентов отсутствовали осложнения, а наблюдавшееся сокращение сроков купирования основных признаков ожога как во II, так и в I основных группах привело к достоверно качественной регенерации роговицы с менее выраженным помутнением.

Сравнительный анализ клинических результатов купирования ожогового процесса в зависимости от тяжести поражения у пациентов двух основных групп свидетельствует о том, что применение комплексного лечения: ФДТ и препарата Висипин, усиливающего и пролонгирующего действие ФДТ, является патогенетически обоснованным, ускоряющим регенеративные и репаративные процессы. Проведенная терапия позволяет восстановить чувствительность лимбальной зоны, способствует образованию более нежных роговичных помутнений и повышает степень восстановления обожженных тканей глаза. При этом клинические показатели завершенности ожогового процесса значительно опережают аналогичные проявления в цитограммах и показателях антиоксидантной защиты в СЖ.

## ВЫВОДЫ

1. Комплексное лечение ожогов глаз, сочетающее применение ФДТ, обладающей противовоспалительными и регенерирующими свойствами, в сочетании с препаратом Висипин, со свойственной последнему антиоксидантной и репаративной активностью, является патогенетически обоснованным и потому высокоэффективным.

2. Эффективность лечения глаз при ожогах следует оценивать не только по клиническим проявлениям, но и по результатам цитологических исследований тканей глаза, а также по показателям антиоксидантной защиты слезной жидкости.

3. Нормализация показателей системы антиоксидантной защиты и цитологической картины слизиистой глаза является не только индикатором саногенеза, вызванного комплексным применением ФДТ и вискипина, но и благоприятным прогностическим признаком при лечении ожогов глаз.

## Литература/References

1. Нероев В.В., Гундорова Р.А., Макаров П.В. и др. Ожоги глаз: Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Neroev V.V., Gundorova R.A., Makarov P.V., et al. Eye burns: a guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (In Russian)].
2. Садыков Р.А., Касымова К.Р., Садыков Р.Р. Технические и научные аспекты фотодинамической терапии. Монография. Ташкент: Молодая сила пресс; 2012. [Sadykov R.A., Kasymova K.R., Sadykov R.R. Technical and scientific aspects of photodynamic therapy. Tashkent: Molodaya sila press; 2012 (In Russian)].
3. Бржеский В.В., Калинина И.В., Попов В.Ю. Новые возможности медикаментозной терапии больных с роговично-конъюнктивальным ксерозом. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016; 16 (1): 39–46. [Brzheskij V.V., Kalinina I.V., Popov V.Yu. New possibilities of drug therapy of patients with corneal and conjunctival xerosis. RMJ. Clinical ophthalmology. 2016; 16 (1): 39–46 (In Russian)].
4. Егоров Е.А., Гветадзе А.А. Новые возможности применения метилэтилпиридинола в офтальмологической практике. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018; 4: 190–2. [Egorov E.A., Gvetadze A.A. New possibilities of using methyläethylpyridinol in ophthalmological practice. RMJ. Clinical ophthalmology. 2018; 4: 190–2 (In Russian)]. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-4-190-192
5. Tsubota K., Kawashima M., Inaba T., et al. The antiaging approach for the treatment of dry eye. Cornea. 2012; 31 (1): 3–8.
6. Penny A.A., Michael A.L. Dry eye disease. The clinician's guide to diagnosis and treatment. New York: Thieme; 2006.
7. Singh R., Joseph A., Umapathy T., et al. Impression cytology of the ocular surface. Br. J. Ophthalmol. 2005; 89 (12): 1655–9.
8. Бахритдинова Ф.А., Нарзикулова К.И., Миррахимова С.Ш. Изучение влияния различных доз фотодинамического лазерного излучения на морфологию органа зрения. Точка зрения. Восток–Запад. 2016; 3: 160–3. [Bakhriddinova F.A., Narzikulova K.I., Mirrakhimova S.Sh. Study of the effect of different doses of photodynamic laser radiation on the morphology of the organ of vision. East West. Point of view. 2016; 3: 160–3 (In Russian)].

**Таблица 4.** Терапевтическая эффективность комплексного лечения ожогов глаз в I и II основной группах (M ± m)

**Table 4.** Therapeutic efficacy of the complex eye burns treatment in main groups I and II (M ± m)

Клинические критерии выздоровления (сроки в днях) Clinical criteria for recovery (terms in days)	Симптомы Symptoms	I основная группа I main group		II основная группа II main group	
		Степень ожога			
		I–II	III	I–II	III
		Количество глаз Number of eyes			
		36	12	34	12
	Гиперемия конъюнктивы Conjunctival hyperemia	6,70 ± 0,22	8,00 ± 0,45	4,50 ± 0,20*	6,80 ± 0,15*
	Роговичный синдром Corneal syndrome	5,30 ± 0,25	6,60 ± 0,50	4,90 ± 0,25*	6,10 ± 0,60*
	Перифокальный отек роговицы Perifocal corneal edema	5,20 ± 0,32	6,10 ± 0,65	3,90 ± 0,52*	5,70 ± 0,35*
	Эпителизация роговицы Corneal epithelialization	7,40 ± 0,15	8,30 ± 0,50	5,40 ± 0,25*	7,40 ± 0,50*
	Восстановление чувствительности Restoration of sensitivity	5,60 ± 0,56	7,60 ± 0,18	5,00 ± 0,50*	7,10 ± 0,62*
Увеальные признаки Uveal signs	7,50 ± 0,50	8,50 ± 0,25	6,20 ± 0,35*	7,50 ± 0,25*	

**Примечание.** \* — достоверно по сравнению с данными I группы (p < 0,01).

**Note.** \* — reliable in comparison with the data of group I (p < 0.01).



9. Нарзикулова К.И. Оценка эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний глазной поверхности с применением фотодинамической терапии. Точка зрения. Восток—Запад. 2017; 3: 67–70. [Narzikulova K.I. Evaluation of the effectiveness of complex treatment of inflammatory diseases of the ocular surface with the use of photodynamic therapy. East West. Point of view. 2017; 3: 67–70 (In Russian)].
10. Бахритдинова Ф.А., Билалов Э.Н., Оралов Б.А. и др. Оценка состояния слезного комплекса у пациентов с синдромом сухого глаза в процессе лечения. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 13–8. [Bakhritdinova F.A., Bilalov E.N., Oralov B.A., et al. The assessment of lacrimal film condition in patients with dry eye syndrome during therapy. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 13–8 (In Russian)]. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-13-18
11. Голиков П.П. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2000; 2: 6–9. [Golikov P.P. Nitric oxide and lipid peroxidation as factors of endogenous intoxication in emergency conditions. Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2000; 2: 6–9 (In Russian)].
12. Азимов Р.К. Патопфизиология обмена монооксида азота. Методические рекомендации. Ташкент; 2005. [Azimov R.K. Pathophysiology of nitrogen monoxide metabolism. Methodical recommendation. Tashkent; 2005 (In Russian)].
13. Дубинина Е.Е., Шугалей И.В. Окислительная модификация белков. Успехи современной биологии. 1993; 1: 71–81. [Dubinina E.E., Shugaley I.V. Oxidative modification of proteins. Advances in modern biology. 1993; 1: 71–81 (In Russian)].
14. Королук М.А. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988; 1: 16–9. [Korolyuk M.A. Method for determining the activity of catalase. Laboratory work. 1988; 1: 16–9 (In Russian)].
15. Tseng S.C.G. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. Ophthalmology. 1985; 92: 728–33.
16. Бахритдинова Ф.А., Миррахимова С.Ш., Нарзикулова К.И., Оралов Б.А. Динамика цитологических показателей конъюнктивы в процессе комплексного лечения ожогов глаз с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения. The EYE Глаз. 2019; 3: 7–11. [Bakhritdinova F.A., Mirrakhimova S.Sh., Narzikulova K.I., Oralov B.A. Dynamics of cytological parameters of the conjunctiva in the course of a complex treatment of eye burns using a low-intensity laser radiation. The EYE Glaz. 2019; 3: 7–11 (In Russian)]. doi: 10.33791/2222-4408-2019-3-7-11
17. Нарзикулова К.И., Бахритдинова Ф.А., Миррахимова С.Ш., Оралов Б.А. Разработка и оценка эффективности фотодинамической терапии при воспалительных заболеваниях глазной поверхности. Офтальмологические ведомости. 2020; 13 (3): 55–65. [Narzikulova K.I., Bakhritdinova F.A., Mirrakhimova S.Sh., Oralov B.A. Development and evaluation of the effectiveness of photodynamic therapy in inflammatory diseases of the ocular surface. Ophthalmology journal. 2020; 13 (3): 55–65 (In Russian)]. doi: 10.17816/OV33828

**Вклад авторов в работу:** Ф.А. Бахритдинова — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, финальная подготовка статьи к публикации; С.Ш. Миррахимова — финальная подготовка статьи к публикации; Б.А. Оралов — сбор и обработка материала, написание текста статьи; О.М. Ашуров — научное редактирование, написание текста статьи; Б.Б. Хаджимухамедов — сбор и обработка материала.

**Author's contribution:** F.A. Bakhritdinova — concept and design of the study, scientific editing, final preparation of the article for publication; S.Sh. Mirrakhimova — final preparation of the article for publication; B.A. Oralov — collection and processing of material, writing the text of the article; O.M. Ashurov — scientific editing, writing the text of the article; B.B. Khadzhimukhamedov — collection and processing of material.

Поступила: 29.04.2021. Переработана: 31.05.2021. Принята к печати: 02.06.2021

Originally received: 29.04.2021. Final revision: 31.05.2021. Accepted: 02.06.2021

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ташкентская медицинская академия, ул. Фароби, д. 2, Ташкент, 100109, Узбекистан

**Фазилят Арифовна Бахритдинова** — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии ТМА

**Бехруз Абдукаримович Оралов** — свободный соискатель, ассистент кафедры офтальмологии

Ташкентский педиатрический медицинский институт, ул. Богишамол, д. 223, Ташкент, 100140, Узбекистан

**Саидахон Шухратовна Миррахимова** — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, ул. Чилонзор, д. 4, Ташкент, 100110, Узбекистан

**Олимжон Мирзажонович Ашуров** — заведующий отделением экстренной микрохирургии глаза

**Бекзод Бахтиярович Хаджимухамедов** — ординатор отделения экстренной микрохирургии глаза

**Для контактов:** Бехруз Абдукаримович Оралов, ohangar@bk.ru

Tashkent Medical Academy, 2, Farobi St., Tashkent, 100109, Uzbekistan  
**Fazilat A. Bakhritdinova** — Dr. of Med. Sci., professor, professor of the department of ophthalmology

**Behruz A. Oralov** — PhD student, assistant of the department of ophthalmology

Tashkent Pediatric Medical Institute, 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan

**Saidakhon Sh. Mirrakhimova** — Dr. of Med. Sci., associative professor, associate professor of the department of ophthalmology

City Clinical Hospital of Emergency Medicine, 4 Chilonzor st., Tashkent, 100110, Uzbekistan

**Olimjon M. Ashurov** — head of the department of emergency eye microsurgery

**Bekzod B. Xadzhimukhamedov** — Resident of the department of emergency eye microsurgery

**Contact information:** Behruz A. Oralov, ohangar@bk.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-38-45>

# Исследование связи полиморфизма и суточной динамики экспрессии ключевых генов биологических часов с риском прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы

А.С. Власова<sup>1</sup>✉, Т.Н. Малишевская<sup>2</sup>, Д.Г. Губин<sup>3</sup>, С.Н. Коломейчук<sup>3,4</sup>, С.А. Петров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», ул. Прокопия Артамонова, д. 5/11, Тюмень, 625051, Россия

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

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», ул. Одесская, д. 54, Тюмень, 625150, Россия

<sup>4</sup> ФИЦ «Карельский научный центр РАН», ул. Пушкинская, д. 11, Петрозаводск, 185910, Россия

**Цель работы** — изучить взаимосвязь генетических факторов (полиморфизма и экспрессии ключевых генов биологических часов (КГБЧ), подконтрольных КГБЧ, мелатониновых рецепторов) и суточной динамики мелатонина у пациентов со стабильной и прогрессирующей первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). **Материал и методы.** Обследовано 115 пациентов в возрасте 53–86 лет (в среднем  $68,8 \pm 7,9$  года) со стабильной и прогрессирующей глаукомой. Всем пациентам проведено первичное офтальмологическое обследование, исследование суточного профиля температуры тела, внутриглазного давления (ВГД), мелатонина (по протоколу DLMO), а также типирование КГБЧ методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Изучался сдвиг фазы сна на более поздние часы у носителей G-аллеля гена мелатонинового рецептора при прогрессировании глаукомы. **Результаты.** В ходе изучения клинико-генотипических особенностей течения ПОУГ обнаружены фазовые смещения циркадианных ритмов температуры тела, ВГД, уровня мелатонина слюны и фазы сна, способствующие прогрессированию глаукомной нейрооптикопатии. Отдельным частым проявлениям десинхроноза способствуют определенные полиморфные варианты генов. Выявлена взаимосвязь полиморфизма генов CLOCK rs1801260 и MTNR1B rs10830963 с нарушениями продукции мелатонина и фазой сна. **Заключение.** Комплексными проявлениями циркадной десинхронизации, сопровождающими прогрессирующее течение глаукомы, являются поздняя фаза ритмов и снижение продолжительности сна, температуры тела, мелатонина слюны и ВГД, внутренняя десинхронизация между ВГД и температурой тела, ВГД и сном, вечерняя дислипидемия. Выявленные закономерности открывают перспективы будущих исследований взаимосвязи полиморфизма и суточной динамики экспрессии ключевых генов биологических часов с риском прогрессирования ПОУГ.

**Ключевые слова:** полиморфизм; гены биологических часов; мелатонин; циркадианные ритмы; глаукома

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Благодарность:** работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 2019 № 19-015-00329/20 и поддержана темой НИР 0218-2019-0077.

**Для цитирования:** Власова А.С., Малишевская Т.Н., Губин Д.Г., Коломейчук С.Н., Петров С.А. Исследование связи полиморфизма и суточной динамики экспрессии ключевых генов биологических часов с риском прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 38-45. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-38-45>

# The connection of polymorphism and diurnal changes of the biological clock gene expression with the risk of progression of primary open-angle glaucoma

Anastasia S. Vlasova<sup>1</sup>✉, Tatyana N. Malishevskaya<sup>2</sup>, Denis G. Gubin<sup>3</sup>, Sergey N. Kolomeychuk<sup>3, 4</sup>, Sergey A. Petrov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> West Siberian Institute of Postgraduate Medical Education, 5/11, Prokopiya Artamonova St., Tyumen, 625051, Russia

<sup>2</sup> Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

<sup>3</sup> Tyumen State Medical University, 54, Odesskaya St., Tyumen, 625150, Russia

<sup>4</sup> Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk, 185910, Russia  
okula-83@mail.ru

**The purpose** of this work is to study the connection between genetic factors (polymorphism and expression of key genes of the biological clock (KGBC), key genes controlled by KGBC, melatonin receptors) and the diurnal oscillation of melatonin in patients with stable and progressing primary open-angle glaucoma. **Materials and methods.** The study involved 115 patients aged 53–86 (averagely,  $68.8 \pm 7.9$  years) with stable and progressive glaucoma. All patients underwent primary ophthalmological examination, tested for diurnal body temperature profile, intra-ocular pressure (IOP), melatonin (by the DLMO protocol) and were typed for key genes of the biological clock using the real-time polymerase chain reaction. We studied the sleep phase shift to later hours in carriers of the G-allele of the melatonin receptor gene during the progression of glaucoma. **Results.** The study of the clinical and genotypic features of the POAG course revealed phasal shifts of the circadian rhythms of body temperature, IOP, salivary melatonin levels and sleep phases which contributed to the progression of glaucomatous optic neuropathy. Certain polymorphic variants of genes contribute to individual frequent manifestations of desynchronization. The clock rs1801260 and MTNR1B rs10830963 gene polymorphism was found to be related to disturbances in melatonin production and sleep phase. **Conclusion.** Complex manifestations of circadian desynchronization accompanying the progressive course of glaucoma are the late phase of rhythms and a decrease in sleep duration, body temperature, salivary melatonin and IOP, internal desynchronization between IOP and body temperature, IOP and sleep, evening dyslipidemia. The revealed patterns open up prospects for future studies of the relationship between polymorphism and daily changes of the expression of key genes in the biological clock with the risk of progression of primary open angle glaucoma.

**Keywords:** polymorphism; biological clock genes; melatonin; circadian rhythms; glaucoma

**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.

**Acknowledgment:** The work has been financed by Russian Science Foundation, 2019 No19-015-00329/20 and supported by a research project 0218-2019-0077.

**For citation:** Vlasova A.S., Malishevskaya T.N., Gubin D.G., Kolomeychuk S.N., Petrov S.A. The connection of polymorphism and diurnal changes of the biological clock gene expression with the risk of progression of primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 38-45 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-38-45>

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является одной из ведущих причин слепоты в мире, социальная значимость заболевания определяется относительно частой распространенностью и тенденцией к неуклонному росту во всех странах [1–3].

Демографический рост и старение населения вызывают увеличение заболеваемости, поскольку ПОУГ чаще диагностируется в старшей возрастной группе [4, 5]. Число больных глаукомой по всему миру в настоящее время составляет около 65 млн человек, из которых 3/4 имеют открытоугольную форму [6]. По прогнозам, к 2040 г. количество пациентов с глаукомой может вырасти до 111,8 млн [7].

По данным федерального статистического наблюдения, в Российской Федерации в 2018 г. всего было зарегистрировано около 1,3 млн пациентов с глаукомой, однако предполагается, что истинное число заболевших вдвое больше. Показатель заболеваемости на начало 2016 г. составлял 897,4, в 2017 г. — 906,4, в 2018 г. — 909,9, в 2019 г. — 1141,7 больных на 100 тыс. взрослого населения [8–12].

Согласно адаптационно-регуляторной теории патогенеза возрастных заболеваний, в том числе глаукомы, патологические изменения генетически запрограммированы. Предположительно, первичным механизмом ПОУГ являются нарушения строгой цикличности различных физиологических процессов, что может быть вызвано мутациями регуляторных генов, управляющих активностью структурных генов и в результате — интенсивностью синтеза закодированных в них белков. В начале 1990-х гг. Джозеф Такахаши (Joseph S. Takahashi), исследователь медицинского института Говарда Хьюза, при изучении случайных мутаций у мышей обнаружил ген, регулирующий цикл ежедневной активности грызунов — ген биологических часов Clock (circadian locomotor output cycles kaput). Гетеромер CLOCK связывается с промоторами генов mPer1 и mPer2, что инициирует их транскрипцию. Образующиеся в результате этого мРНК транслируются в цитоплазме клеток супрахиазматического ядра в белки mPER1 и mPER2. Эти белки проникают в ядра клеток и, будучи теперь уже связанными с белками mCRY1

и mCRY2, подавляют транскрипцию генов mPer1 и mPer2, связываясь с CLOCK-белком. Таким образом, по механизму отрицательной обратной связи формируется чередование подъемов и спадов продукции mPНК, а затем и самих белков mPER1 и mPER2 с фазой, равной приблизительно 24 ч. Этот цикл подстраивается под ритм освещенности [13].

Наиболее устойчивым физиологическим процессом в организме человека является ритм температуры тела (БТ). Минимальных значений температура тела достигает ночью, приблизительно к 3 ч, затем постепенно растет до максимальных цифр к 17–18 ч. Нарушение периодичности данного показателя можно считать достоверным проявлением патологического десинхроноза [14, 15].

Основной причиной развития глаукомной нейрооптики (ГОН) считается повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) и его суточные колебания [16–19].

С возрастом уровень ВГД повышается даже у людей, не страдающих глаукомой, и составляет в среднем 21 мм рт. ст. Высокие цифры ВГД чаще определяются в утренние часы и у здоровых лиц, и у пациентов с глаукомой, но отклонение от среднего ритма колебаний ВГД у глаукомных больных значительно выше [20, 21].

Для поддержания нормального функционирования биологических часов (БЧ) на молекулярно-генетическом уровне необходим свет, который является наиболее важным синхронизатором циркадианных ритмов. Короткие световые импульсы, поступающие на сетчатку, способствуют экспрессии генов Per1 и Per2 и настраивают БЧ в центральном осцилляторе. Гибель ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме является фактором развития возрастного десинхроноза. Нарушение передачи сигнала по волокнам симпатической нервной системы от супрахиазматического ядра гипоталамуса в эпифиз влечет за собой снижение продукции мелатонина, что в свою очередь потенцирует прогрессирование глаукомного процесса. Есть немало работ, в которых представлены разнообразные благоприятные эффекты мелатонина, например его антиоксидантное, нейропротекторное действие, а также возможность мелатонина снижать уровень и суточные колебания ВГД. Мутации в рецепторах мелатонина (MTNR1A rs34532313, MTNR1B rs10830963) ослабляют положительное действие гормона, как на клеточном уровне, так и на уровне всего организма [22–26].

Одним из наиболее значимых факторов риска развития ПОУГ является наследственная предрасположенность [27]. Результаты многих исследований показали, что риск развития глаукомы у родственников I степени родства составляет от 9,2 до 22 % [28, 29]. Учитывая перспективность генетических исследований для предотвращения слепоты от глаукомы, необходимо продолжать изучение генетических факторов возникновения и развития глаукомного процесса с целью ранней диагностики и эффективного лечения данной патологии [30–32].

М. Boland и соавт. [33] (Институт глаз Вилмера Университета Джона Хопкинса, США) в своей работе описали связь нарушения сна с риском снижения зрения у пациентов с глаукомой. Согласно проведенному исследованию, оптимальное время сна для пациентов с ПОУГ — 7 ч, причем негативные последствия имеет как недосып, так и сон от 10 ч в сутки и более. Пациенты, которым необходимо менее 10 или более 30 мин, чтобы заснуть, имели в 2 раза больше шансов развития глаукомы, чем те, кому требуется 10–30 мин [33].

**ЦЕЛЬ** работы — изучить взаимосвязь генетических факторов (полиморфизма и экспрессии ключевых генов биологических часов (КГБЧ), подконтрольных КГБЧ, мелатониновых рецепторов) и суточной динамики мелатонина в двух

группах пациентов с первичной открытоугольной формой глаукомы — стабильной и прогрессирующей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 115 пациентов в возрасте 53–86 лет (в среднем  $68,8 \pm 7,9$  года). В качестве группы контроля обследована сопоставимая по возрастным и гендерным показателям группа добровольцев, включающая 89 человек, не страдающих глаукомой.

Все пациенты прошли первичное обследование в ГАУЗ Тюменской области «Областной офтальмологический диспансер». Обследование включало визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, исследование периферического поля зрения на периметре Humphrey по программе порогового теста 30-2 с использованием алгоритма SITA-Standard, суточную тонометрию с использованием Icare, оптическую когерентную томографию (ОКТ) диска зрительного нерва (ДЗН) и ганглиозных клеток макулярной области сетчатки.

Критерии прогрессирования в группе пациентов с ПОУГ включали индекс, характеризующий состояние фоточувствительности сетчатки по данным статической автоматизированной периметрии — среднее отклонение (mD) и динамический индекс потери ганглиозных клеток сетчатки, GLV, по данным ОКТ [34]. Стабилизацию зрительных функций пациентов диагностировали при изменении индекса mD не более чем на 0,5 децибела (дБ) в год и снижении GLV не более чем на 2 % в год; данные пациенты были отнесены в стабильную группу (С-ПОУГ). В остальных случаях пациентов включали в группу прогрессирующей ПОУГ (П-ПОУГ).

Измерение ВГД проводилось 7 раз в сутки (8:00, 11:00, 14:00, 17:00, 19:00, 23:00 и 3:00 ч) в течение 3 последовательных дней (72 ч) с помощью портативного тонометра ВГД для индивидуального использования Icare ONE (TA02, Финляндия).

Измерения подмышечной температуры тела (ТТ) проводили 7 раз в сутки (в 8:00, 11:00, 14:00, 17:00, 19:00, 23:00 и 3:00 ч) в течение 3 последовательных дней (72 ч) по Тюменскому протоколу [34, 35] ртутным термометром (Amrus AMTD, Amrus Enterprises Ltd., США).

На 2-м этапе всем пациентам в условиях стационара (ГБУЗ ТО «Госпиталь для ветеранов войн») проводили исследование суточного профиля мелатонина и типирование КГБЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (или количественная ПЦР, кПЦР, ПЦР-РВ, англ. Real-time PCR, qPCR — лабораторный метод, основанный на полимеразной цепной реакции, позволяющий определять не только присутствие целевой нуклеотидной последовательности в образце, но и измерять количество ее копий). Длительность исследования составила 26 ч, в течение которых соблюдался протокол контролируемого освещения DLMO с включенным светом (400 люкс) с начала прибытия (10 ч утра) до 18 ч и выключенным светом (< 5 люкс) с 18 ч до 8 ч утра. Для проведения исследования пациенты прибывали до 10 ч утра для адаптации к лабораторным условиям.

Образцы слюны были взяты по стандартным протоколам (круглосуточно, начиная с 14 ч (в 14, 17, 20, ежедневно с 22 до 4 ч, в 6 и 10 ч утра) у 19 пациентов, 9 из которых представляли группу С-ПОУГ и 10 — группу П-ПОУГ. ДНК выделяли из образцов пациента с помощью набора DiaGene DNA Isolation Kit (Dia-M; Москва, Россия) в соответствии с инструкциями производителя.

ПЦР в реальном времени проводили с помощью системы iCycler Real Time System с программным обеспечением iQ5 Manager (Bio-Rad Laboratories Inc. Hercules, CA, USA),



полиморфные варианты генов были идентифицированы с помощью набора SNP Screen Kit (Syntol; Москва, Россия) для генов CLOCK rs1801260 Т/С и рецепторов мелатонина MTNR1A rs34532313, MTNR1B rs10830963. В каждом наборе SNP-screen использовались две аллель-специфичные гибридизации, что позволило определить два аллеля изучаемого полиморфизма отдельно по двум каналам флуоресценции. Генотипирование всегда выполнялось одним и тем же оператором, который не знал клинических характеристик участника.

Валидные суточные профили мелатонина, соответствующие нормативным требованиям, получены с помощью реактивов ЕК DSM (Buhlmann, Швейцария).

В выборочной группе из 21 пациента (С-ПОУГ — 8, П-ПОУГ — 8 и контроль — 5) проведен анализ мелатонина слюны с помощью реактивов ЕК DSM (Buhlmann, Швейцария) для иммуноферментного анализа в образцах, взятых в разное время суток в лабораторных условиях с контролируемым питанием и освещением по протоколу DLMO (Dim Light Melatonin Onset) по Pandi-Perumal и соавт. [36].

72-часовой амбулаторный мониторинг сна и активности получен с помощью монитора Sense Wear (Arm Band Pro3, США). Все пациенты прошли анкетирование с использованием Питтсбургского опросника качества сна (PSQI).

Двусторонний и многофакторный анализ различий: ANOVA и MANOVA — проводился с использованием программных пакетов Excel, STATISTICA 12 и SPSS 23.0. Для проверки нормальности распределения был применен W-критерий Шапиро — Уилка. В случаях нормального распределения полученных значений (p-значение W-теста > 0,05) использовался анализ ANOVA с апостериорной поправкой Тьюки. В других случаях использовались тесты Краскела — Уоллиса. Уровень статистической значимости был установлен на уровне 5 %.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

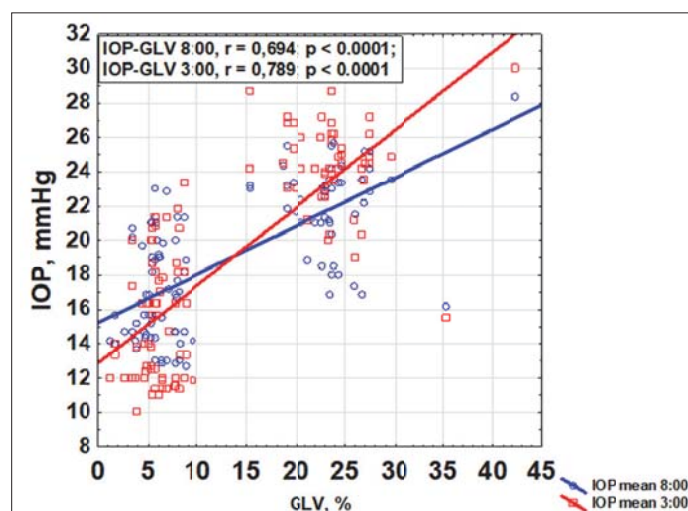
Клинико-демографическая характеристика пациентов с ПОУГ и здоровых добровольцев представлена в таблице 1.

У пациентов контрольной группы наблюдали отчетливо выраженные и синхронизированные ритмические колебания ВГД с периодом 24 ч и 12 ч. Форма паттерна напоминала суточный профиль артериального давления (АД). Повышен-

ная вариабельность и изменения ритмической структуры — уменьшение % вклада циркадного ритма в структуре общей вариабельности ВГД, так называемая частотная трансформация, зафиксирована у пациентов с ПОУГ. У пациентов с П-ПОУГ выявлена перестройка суточной ритмики ВГД.

Полиморфизм часового гена CLOCK rs1801260 ТТ может также влиять на фазовые особенности динамики ВГД и амплитуду циркадного ритма (ЦР) ВГД. Корреляция между средним ВГД и средним индексом глобальных потерь в ночные часы достоверно выше ( $p = 0,0012$ ), чем в утренние (рис. 1).

ЦР ТТ имеет принципиальное значение для ответа на вопрос о сохранности временной упорядоченности и гармонизации биологических ритмов при ПОУГ. При прогрессирующем течении ПОУГ происходит фазовый сдвиг ЦР БТ на более позднее время. 24-часовые паттерны динамики ТТ у пациентов со стабильной (S-POAG) и прогрессирующей (A-POAG) глаукомой имеют значимые различия в зависимости от кофактора полиморфизма гена БЧ CLOCK rs1801260



**Рис. 1.** Корреляция между средним ВГД и средним индексом глобальных потерь в разное время суток

**Fig. 1.** Correlation between the average IOP and the average global loss index at different times of the day

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов с ПОУГ и здоровых добровольцев

**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients with POAG and healthy volunteers

Группа Group	С-ПОУГ S-POAG	П-ПОУГ A-POAG	Контроль Control
Пол Sex	n = 65, 46 женщин, women	n = 50, 31 женщина, women	n = 89, 54 женщины, women
Возраст, лет Age, yrs	67,6 (60,1; 75,2)	69,9 (61,8; 78,1)	68,1 (57,5; 78,7)
Индекс массы тела Body mass index	24,7 (21,6; 27,7)	24,8 (21,2; 27,7)	24,9 (21,4; 27,5)
RG Global Loss Volume, %	6,0 (4,1; 7,8)	24,3 (19,2; 27,5) **	—
ВГД, мм рт. ст. IOP (OD/OS), mm Hg	16,2 (13,3; 19,2) / 16,2 (12,7; 19,7)	21,9 (18,3; 24,9) / 25,2 (21,9; 28,5) **	17,5 (16,4; 18,6) / 17,7 (16,5; 18,9)
Балл шкалы хронотипа MEQ Chronotype Score	60,5 (47,0; 74,0)	66,2 (51,8; 80,7) *	—
Ср. время сна, ч:мин Mean Sleep Duration, hour:min	7:13 (6:29; 7:58)	6:18 (5:22; 7:14) **	—
Фаза циркадного ритма температуры Tb phi	14:54 (14:24; 15:32)	19:44 (17:32; 21:12)**	15:32 (15:16; 15:52)

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ .

**Note.** \* —  $p < 0.05$ , \*\* —  $p < 0.01$ .

(Clock3111 T/C). Гомозиготный генотип ТТ, в частности, характеризуется снижением кожной температуры в утренние часы, наиболее выраженным у пациентов со С-ПОУГ (рис. 2).

В ходе исследования установлено, что фактором, влияющим на ритм продукции мелатонина слюны при ПОУГ, являются полиморфизмы генов MTNR1B, а также CLOCK rs1801260 T/C (3111T > C, rs1801260). Сочетание генотипов ТТ полиморфного маркера rs1801260 гена CLOCK rs1801260 и СG полиморфного маркера rs10830963 гена рецептора мелатонина II типа MTNR1B, вероятно, может взаимно потенцировать фазовый сдвиг синтеза мелатонина на более позднее время у пациентов с ПОУГ. Кроме того, у лиц с генотипом CLOCK rs1801260 ТТ наблюдается более низкий уровень мелатонина в ночное время, что, однако, наблюдается только в сочетании с носительством G-аллеля гена MTNR1B (рис. 3).

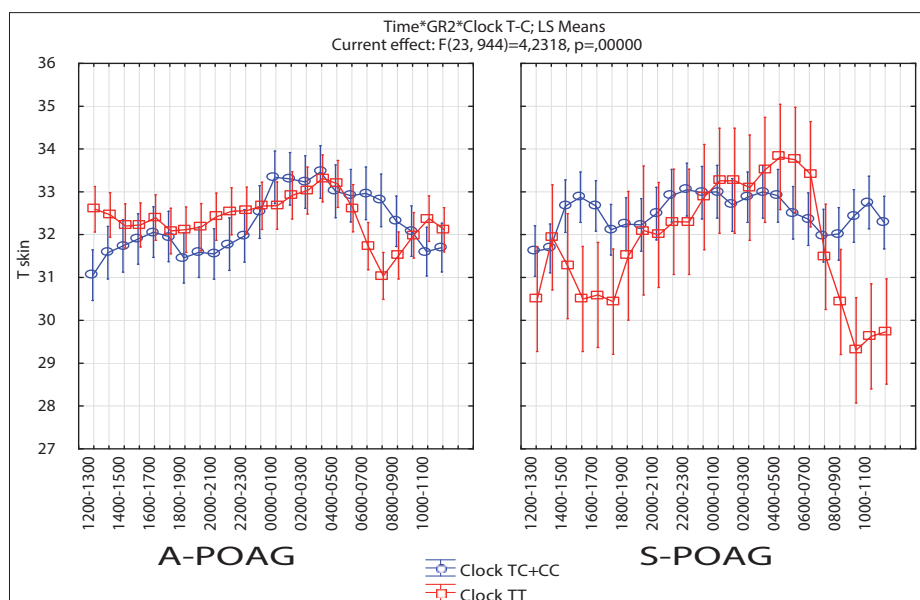
Фазовый сдвиг продукции мелатонина может усугублять циркадианную дисрегуляцию и способствовать прогрессированию глаукомного процесса, так как мелатонин влияет на факторы риска ПОУГ: снижает повышенный уровень ВГД, уменьшает его суточные колебания, влияет на системные факторы риска и прогрессирования глаукомы, такие как артериальная гипертензия и сахарный диабет, оказывает антиоксидантное, нейропротекторное и адаптивное действие.

В проведенном нами исследовании получены данные о взаимосвязи прогрессирования глаукомы и снижения качественных и временных характеристик сна: результаты Питтсбургского опросника качества сна (PSQI) выявили значительное снижение качества, латентности и эффективности сна в группе П-ПОУГ.

Характеристика сна пациентов стабилизированной и прогрессирующей ПОУГ представлена в таблице 2.

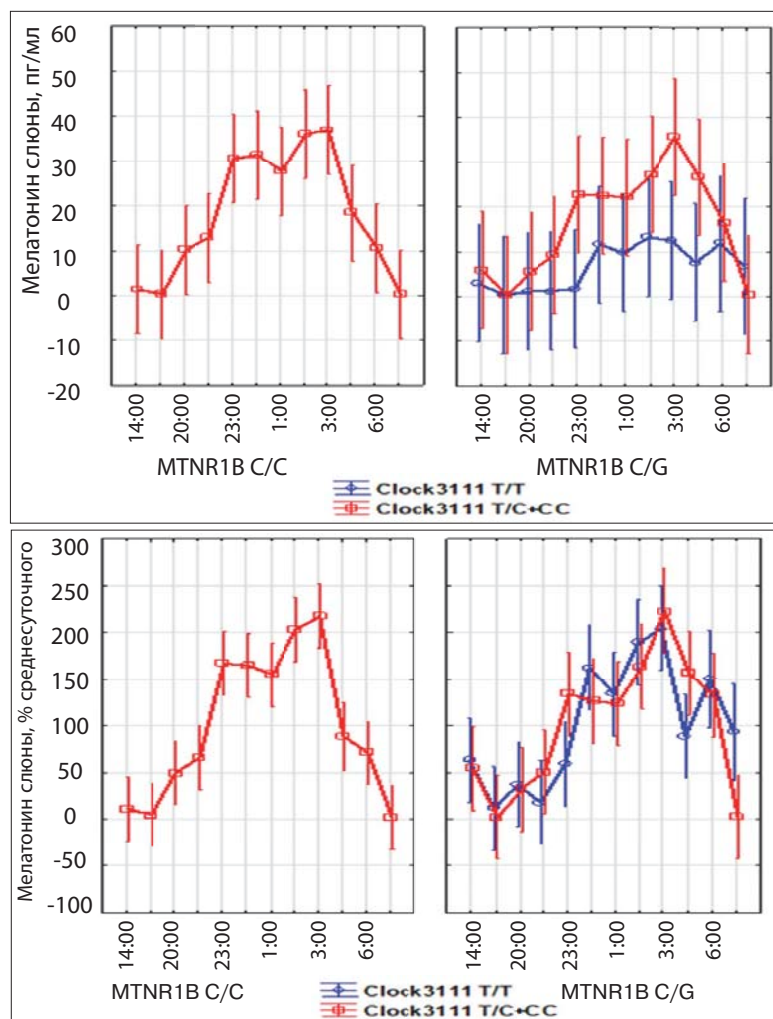
Результаты исследования подтвердили снижение продолжительности сна (~6 ч). Установлена сильная корреляционная взаимосвязь между нарушениями сна и индексами глобальных и фокальных потерь ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), а также между продолжительностью сна и динамикой сдвига фазы ЦР БТ при прогрессировании ПОУГ (рис. 4).

Сдвиг фазы сна на более поздние часы у носителей G-аллеля гена мелатонинового рецептора MTNR1B rs10830963 свойствен пациентам с прогрессирующей глаукомой (А-ПОУГ) (рис. 5).



**Рис. 2.** Суточная динамика температуры тела у пациентов со стабильной (S-POAG) и прогрессирующей (A-POAG) глаукомой

**Fig. 2.** Daily dynamics of skin temperature in patients with stable (S-POAG) and advanced (progressing) (A-POAG) glaucoma

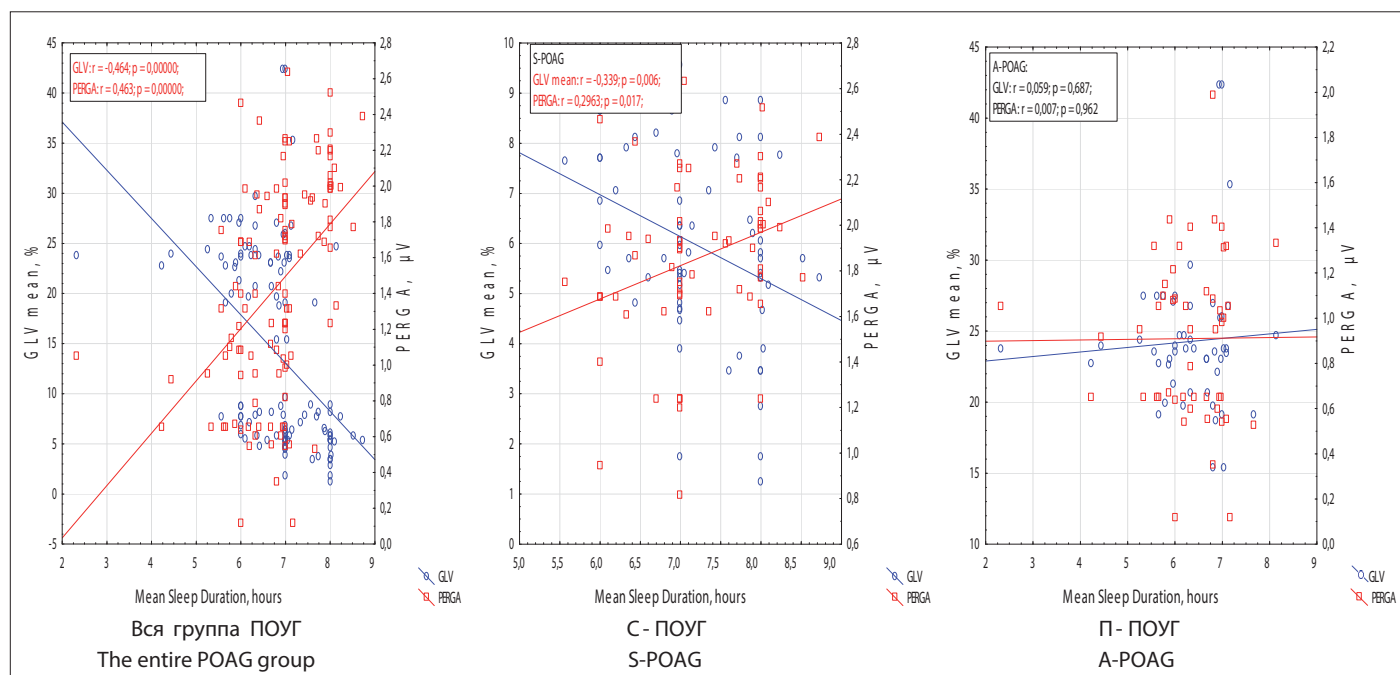


**Рис. 3.** Суточный профиль продукции мелатонина в зависимости от полиморфизма гена CLOCK rs1801260 T/C (3111T > C, rs1801260)

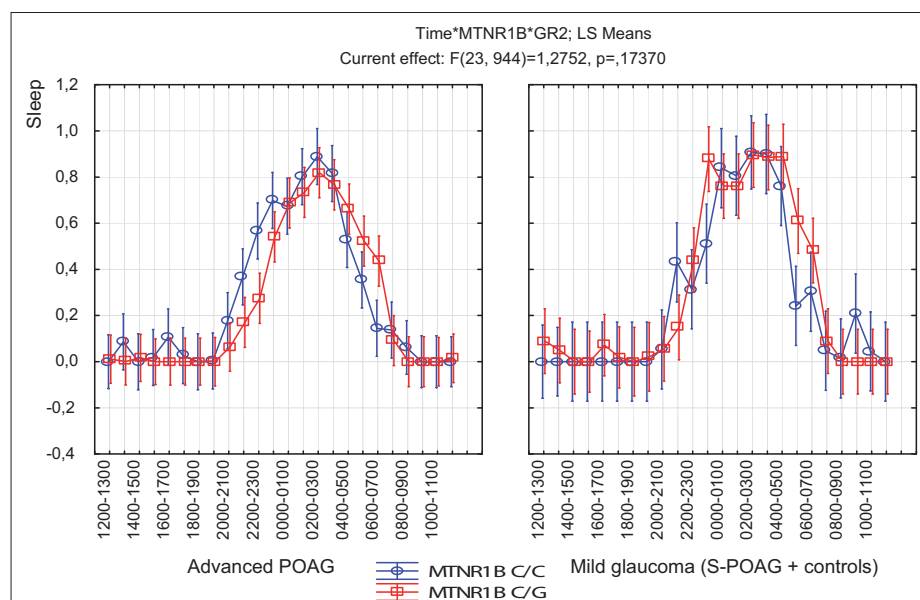
**Fig. 3.** Daily profile of melatonin production as a function of the CLOCK rs1801260 T/C gene polymorphism (T > C, rs1801260)

**Таблица 2.** Характеристика сна пациентов со стабилизированной и прогрессирующей ПОУГ  
**Table 2.** Sleep characteristics of patients with stable and progressive POAG

Характеристики Characteristics	С-ПОУГ S-POAG	П-ПОУГ A-POAG	p-value
Время засыпания, ч:мин Falling asleep time, hour:min	22:08 (21:44; 22:33)	23:02 (21:55; 00:10)	< 0,001
Время подъема, ч:мин Wake-up time, hour:min	5:22 (4:20; 6:15)	5:29 (4:10; 6:47)	984
Продолжительность сна, ч:мин Sleep duration, hour:min	7:13 (6:29; 7:58)	6:18 (5:22; 7:14)	< 0,001
Среднее значение фазы сна, ч:мин The average value of the sleep phase, hour:min	1:45 (1:10; 2:19)	2:15 (01:05; 3:26)	0,002



**Рис. 4.** Зависимость продолжительности сна от повреждения и функции ГКС  
**Fig. 4.** Dependence of the duration of sleep on the damage and function of the RGC



**Рис. 5.** Фаза сна у носителей G-аллеля гена мелатонинового рецептора MTNR1B rs10830963 при стабильном и прогрессирующем течении ПОУГ  
**Fig. 5.** Sleep phase in carriers of the G-allele of the MTNR1B rs10830963 melatonin receptor gene with stable and progressing POAG

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексными проявлениями циркадной десинхронизации, сопровождающими прогрессирующее течение глаукомы, являются поздняя фаза ритмов сна, ТТ, мелатонина слюны и ВГД, снижение продолжительности сна, внутренняя десинхронизация между ВГД и БТ, ВГД и сном. Отдельным проявлениям десинхронизации способствуют полиморфные варианты генов биологических часов: CLOCK rs1801260 T/C, рецепторов мелатонина MTNR1A rs34532313, MTNR1B rs10830963 (взаимосвязь с поздней фазой мелатонина, сна и ТТ при прогрессировании глаукомы). Выявленные закономерности открывают перспективы исследования взаимосвязи полиморфизма и суточной динамики экспрессии ключевых генов биологических часов с риском прогрессирования ПОУГ и будут в центре внимания будущих исследований.



## Литература/References

1. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертны А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2013; 3: 43–6. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. Russian ophthalmological journal. 2013; 3: 43–6 (In Russian)].
2. Cook C., Foster P. Epidemiology of glaucoma: What's new? Canad. J. Ophthalmol. 2012; 47 (3): 223–6. doi: 10.1016/j.cjco.2012.02.003
3. Rossetti L., Digiuni M., Giovanni M., et al. Blindness and glaucoma: a multicenter data review from 7 academic eye clinics. PLoS ONE. 2015; 10 (8): e0136632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136632>
4. Klein B.E., Klein R. Projected prevalences of age-related eye diseases. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54 (14): 14–7. doi: 10.1167/iov.13-12782
5. Liu B., McNally S., Kilpatrick J.I., Jarvis S.P., O'Brien C.J. Aging and ocular issue stiffness in glaucoma. Surv. Ophthalmol. 2018; 63 (1): 56–74. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.06.007
6. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br. J. Ophthalmol. 2006; 90 (3): 262–7.
7. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014; 121 (11): 2081–90. doi: 10.1016/j.opthta.2014.05.013
8. Нероев В.В., Михайлова Л.А. Офтальмологическая заболеваемость в России. В кн.: Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Тахчиди Х.П., ред. Офтальмология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Neroev V.V., Mikhajlova L.A. Ophthalmological morbidity in Russia. In: Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Takhchidi H.P., eds. Ophthalmology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russian)].
9. Leske M.C., Connell A.M., Schachat A.P., Hyman L. The Barbados Eye Study: prevalence of open-angle glaucoma. Arch. Ophthalmol. 1994; 112 (6): 821–9.
10. Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Медицинское информационное агентство; 2008. [Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2008 (In Russian)].
11. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. Москва: Медицинское информационное агентство; 2008. [Volkov V.V. Open-angle glaucoma. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2008 (In Russian)].
12. Фламмер Д. Глаукома. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. [Flammer D. Glaucoma. Moscow: MEDpress-inform; 2008 (In Russian)].
13. Lo M., Bandin C., Yang H., et al. CLOCK 3111T/C genetic variant influences the daily rhythm of autonomic nervous function: relevance to body weight control. International Journal of Obesity. 2018; 42 (19): 190–7. doi: 10.1038/s41467-018-04555-4
14. Губин Д.Г., Вайнерт Д. Биоритмы и возраст. Успехи физиологических наук. 1991; 1 (22): 77–96. [Gubin D.G., Vajner D. Biorhythms and age. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 1991; 1 (22): 77–96 (In Russian)].
15. Губин Д.Г., Губин Д.Г., Куликова С.В. Спектральная структура биоритмов температуры тела в онтогенезе человека. Успехи современного естествознания. 2006; 12: 48–51. [Gubin D.G., Gubin D.G., Kulikova S.V. Spectral structure of body temperature biorhythms in human ontogenesis. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2006; 12: 48–51 (In Russian)].
16. Gardiner S.K., Demirel S., Gordon M.O., et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Seasonal changes in visual field sensitivity and intraocular pressure in the ocular hypertension treatment study. Ophthalmology. 2013; 120 (4): 724–30. doi: 10.1016/j.opthta.2012.09.056
17. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D., et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. Arch. Ophthalmol. 2002; Jun; 120 (6): 714–20; discussion 829–30. doi: 10.1001/archophth.120.6.714
18. Bengtsson B., Leske M.C., Hyman L., Heijl A. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. 2007; 114 (2): 205–9. doi:10.1016/j.opthta.2006.07.060
19. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), 7: the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am. J. Ophthalmol. 2000; 130 (4): 429–40. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(00\)00538-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00538-9)
20. Bengtsson B., Heijl A. Diurnal IOP fluctuation: not an independent risk factor for glaucoma to us visual field loss in high — risk ocular hypertension. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2005; 243 (6): 513–8.
21. Mosaed S., Liu J. H., Weinreb R.N. Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients. Am. J. Ophthalmol. 2005; 139: 320–4. doi:10.1016/j.ajo.2004.09.062
22. Agez L., Laurent V., Guerrero H.Y., et al. Endogenous melatonin provides an effective circadian message to both the suprachiasmatic nuclei and the pars tuberalis of the rat. J. Pineal Res. 2009; 46: 95–105. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00636.x
23. Blasiak J., Reiter R.J., Kaarniranta K. Melatonin in retinal physiology and pathology: the case of age-related macular degeneration. Oxid. Med. Cell. Longev. 2016; 6819736. <https://doi.org/10.1155/2016/6819736>
24. Bonmati-Carrion M.A., Arguelles-Prieto R., Martinez Madrid M.J., et al. Protecting the Melatonin Rhythm through Circadian Healthy Light Exposure. Int. J. Mol. Sci. 2014; 15 (12): 23448–500. doi: 10.3390/ijms151223448
25. Collin F., Bonnefont-Rousselot D. Melatonin: Action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. Toxicology. 2010; 278 (1): 55–67. doi: 10.1016/j.tox.2010.04.008
26. Brodsky V.Y., Zvezdina N.D. Melatonin as the most effective organizer of the rhythm of protein synthesis in hepatocytes in vitro and in vivo. Cell Biol. Int. 2010; 34 (12): 1199–204. doi: 10.1042/CBI20100036
27. Abu-Amero K., Kondkar A.A., Chalam K.V. An Updated review on the genetics of primary open angle glaucoma. Int. J. Mol. Sci. 2015; 16 (12): 28886–911. doi: 10.3390/ijms161226135
28. Fuse N. Genetic bases of glaucoma. Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2010; 221: 1–10. doi:10.1620/tjem.221.1
29. Choquet H., Paylakhi S., Kneeland S.C., et al. A multiethnic genome-wide association study of primary open-angle glaucoma identifies novel risk loci. Nat. Commun. 2018; 9 (1): 2278. doi: 10.1038/s41467-018-04555-4
30. Zawilska J.B., Skene D.J., Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. Pharmacology Reproduction, 2009; 61 (3): 383–410. doi: 10.1016/s1734-1140(09)70081-7
31. Schwertner A., Conceição dos Santos C., Costa D.G., et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. 2013; 154 (6): 874–81. doi: 10.1016/j.pain.2013.02.025
32. Weichmann A.F., Summers J.A. Circadian rhythms in the eye: the physiological significance of melatonin receptors in ocular tissues. Prog Retin Eye Res. 2008; 27: 137–60. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.10.001
33. Boland M., Qiu M., Ramulu P. Association between sleep parameters and glaucoma in the United States population: National Health and Nutrition Examination Survey. Journal of Glaucoma. 2019; 2 (28): 97–104. doi: 10.1097/IJG.0000000000001169
34. Gubin D.G., Malishevskaya T.N., Astakhov Yu.S., et al. Progressive retinal cell loss in primary open angle glaucoma is associated with temperature circadian rhythm phase delay and compromised sleep. Chronobiology International. 2019; 36 (4): 564–77. doi:10.1080/07420528.2019.1566741
35. Gubin D., Neroev V., Malishevskaya T., et al. Melatonin mitigates disrupted circadian rhythms, lowers intraocular pressure, and improves retinal ganglion cells function in glaucoma. J. Pineal. Res. 2021; 17:e12730. doi: 10.1111/jpi.12730
36. Pandi-Perumal Seithikurippu R., Smits M., Spence D., et al. Dim light melatonin onset (DLMO): A tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. Progress in neuro-psychopharmacology biological psychiatry. 2007; (31): 1–11. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.06.020

**Вклад авторов в работу:** А.С. Власова — сбор данных и их интерпретация, написание статьи; Т.Н. Малишевская — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; Д.Г. Губин — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных; С.Н. Коломейчук, С.А. Петров — интерпретация данных, подготовка статьи к публикации.

**Author's contribution:** A.S. Vlasova — data collection and interpretation, writing of the article; T.N. Malishevskaya — concept and design of research, final preparation of the article for publication; D.G. Gubin — concept and design of research, data interpretation; S.N. Kolomeychuk, S.A. Petrov — data interpretation, preparation of the article for publication.

Поступила: 25.06.2021. Переработана: 03.07.2021. Принята к печати: 07.07.2021

Originally received: 25.06.2021. Final revision: 03.07.2021. Accepted: 07.07.2021



## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», ул. Прокопия Артамонова, д. 5/11, Тюмень, 625051, Россия

**Анастасия Сергеевна Власова** — аспирант кафедры офтальмологии  
**Сергей Анатольевич Петров** — д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела биоресурсов криосферы

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

**Татьяна Николаевна Малишевская** — д-р мед. наук, руководитель отделения аналитической работы

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», ул. Одесская, д. 54, Тюмень, 625150, Россия

<sup>2</sup>ФИЦ «Карельский научный центр РАН», ул. Пушкинская, д. 11, Петрозаводск, 185910, Россия

**Денис Геннадьевич Губин** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой биологии<sup>1</sup>

**Сергей Николаевич Коломейчук** — канд. биол. наук, заведующий лабораторией генетики, протеомики и метаболомики<sup>1</sup>, старший научный сотрудник лаборатории генетики<sup>2</sup>

Для контактов: Анастасия Сергеевна Власова,  
okula-83@mail.ru

West Siberian Institute of Postgraduate Medical Education  
ProkopiyaArtamonova str., 5/11, Tyumen, 625051, Russia

**Anastasia S. Vlasova** — Ph D student, ophthalmology department  
**Sergey A. Petrov** — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of bioresources of the cryosphere

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

**Tatyana N. Malishevskaya** — Dr. of Med. Sci., head of the department of analytical work

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, 54, Odesskaya str., Tyumen, 625150, Russia

<sup>2</sup> Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 11, Pushkinskaya str., Petrozavodsk, 185910, Russia

**Denis G. Gubin** — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of biology<sup>1</sup>

**Sergey N. Kolomeychuk** — Cand. of Biol. Sci., head of the laboratory of genetics, proteomics and metabolomics<sup>1</sup>, senior researcher at the laboratory of genetics<sup>2</sup>

Contact information: Anastasia S. Vlasova,  
okula-83@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-46-51>



# Роль оптической когерентной томографии в диагностике лейкомической инфильтрации зрительного нерва и сетчатки

Е.Е. Гришина✉, А.А. Рябцева, О.М. Андрюхина, А.А. Коврижкина

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

Заболевания зрительного нерва и сетчатки у больных гемобластозами многообразны. Их офтальмоскопическая картина во многом схожая. **Цель** данного исследования — определить роль оптической когерентной томографии (ОКТ) в дифференциальной диагностике различных проявлений гемобластоза на глазном дне. **Материал и методы.** С января 2015 г. по январь 2019 г. обследовано 9 больных гемобластозами с поражением зрительного нерва и сетчатки: 5 мужчин, 4 женщины в возрасте от 29 до 72 лет. **Результаты.** Лейкемическая инфильтрация зрительного нерва диагностирована у 5 пациентов. У остальных 4 больных соответственно выявлены застойные ДЗН, окклюзия центральной вены сетчатки, передняя ишемическая оптико-нейропатия, билатеральная окклюзия центральной артерии сетчатки на фоне лейкомической инфильтрации оболочек глаза. В статье описаны особенности офтальмоскопической картины и данные ОКТ при различных заболеваниях. В отличие от других заболеваний зрительного нерва и сетчатки, лейкомическая инфильтрация характеризуется выраженным плотным отеком во внутренних слоях сетчатки с экранированием позади лежащих наружных ее слоев. **Заключение.** ОКТ является важным дополнительным методом для оценки состояния зрительного нерва и дальнейшей дифференциальной диагностики лейкомической инфильтрации с другими заболеваниями зрительного нерва и сетчатки у больных гемобластозами.

**Ключевые слова:** гемобластоз; лейкоз; лейкомическая инфильтрация зрительного нерва и сетчатки; оптическая когерентная томография

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Гришина Е.Е., Рябцева А.А., Андрюхина О.М., Коврижкина А.А. Роль оптической когерентной томографии в диагностике лейкомической инфильтрации зрительного нерва и сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 46-51. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-46-51>

## The role of optical coherence tomography in the diagnosis of the leukemic infiltration of the optic nerve and retina

Elena E. Grishina✉, Alla A. Ryabtseva, Olga M. Andryukhina, Alina A. Kovrizhkina

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia  
[eyelena@mail.ru](mailto:eyelena@mail.ru)

Even though there are multiple diseases of the optic nerve and the retina in patients with hemoblastosis, their ophthalmoscopic picture is similar in many respects. The purpose of this study is to determine the role of optical coherence tomography (OCT) in the differential diagnosis of various manifestations of hemoblastosis in the fundus. **Material and methods.** From Jan. 2015 to Jan. 2019, 9 patients (5 men and 4 women aged 29 to 72) with hemoblastosis and lesions of the optic nerve and retina were examined. **Results.** 5 patients were diagnosed with leukemic infiltration of the optic nerve. The remaining 4 patients had, congestive optic discs (1), occlusion of the central retinal vein (1), anterior ischemic optic neuropathy (1), and bilateral occlusion of the central retinal artery with leukemic infiltration of eye membranes (1). The article

describes the ophthalmoscopic pictures and OCT data for the specific diseases. Unlike other diseases of the optic nerve and retina, leukemic infiltration is characterized by a pronounced dense edema in the inner layers of the retina with shielding of the underlying outer layers of the retina. **Conclusion.** OCT is an important additional method for differential diagnosis of leukemic infiltration and other diseases of the optic nerve and retina in patients with hemoblastosis.

**Keywords:** hemoblastosis; leukemia; leukemic infiltration of the optic nerve and retina; 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:** Grishina E.E., Ryabtseva A.A., Andryukhina O.M., Kovrizhkina A.A. The role of optical coherence tomography in the diagnosis of the leukemic infiltration of the optic nerve and retina. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 46-51 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-46-51>

Лейкоз является наиболее тяжелым гематологическим заболеванием, относящимся к группе гемобластозов, которые характеризуются первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми (бластными) кроветворными клетками [1]. В зависимости от течения заболевания меняется не только костный мозг, но и различные органы и системы с развитием экстрамедуллярных лейкоемических очагов. Офтальмологические проявления лейкоза могут быть как первичными — при непосредственной инфильтрации бластными клетками зрительного нерва и сетчатки, так и вторичными — развившимися вследствие патологических изменений в периферической крови и снижении иммунного статуса [2, 3]. В офтальмологической практике описаны различные проявления лейкоза: кровоизлияния в слоях сетчатки и в стекловидном теле, окклюзия сосудов сетчатки и зрительного нерва, застойные явления в диске зрительного нерва (ДЗН), воспалительные процессы, связанные с развитием оппортунистических инфекций на фоне сниженного иммунного ответа, а также лейкоемическая инфильтрация зрительного нерва и сетчатки [4, 5]. Офтальмоскопическая картина различных патологических процессов в зрительном нерве и сетчатке при лейкозах во многом сходная. Кроме того, возможно сочетание нескольких заболеваний зрительного нерва и сетчатки. Так, окклюзия сосудов сетчатки может быть обусловлена лейкоемической инфильтрацией ее слоев.

Для раннего назначения адекватного лечения необходимо проводить дифференциальную диагностику различных патологических процессов в ДЗН и сетчатке у больных гемобластозами. Данное исследование посвящено роли дополнительных методов исследования: оптической когерентной томографии (ОКТ) — в дифференциальной диагностике различных проявлений гемобластоза на глазном дне.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе офтальмологического и гематологического отделений ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского проведено ретроспективное исследование пациентов с гемобластозами, которые проходили лечение в МОНИКИ с января 2015 г. по январь 2019 г. Критериями включения являлись: установленный диагноз «гемобластоз», жалобы на резкое снижение зрения, верифицированные изменения на глазном дне, обусловленные поражением зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки, отсутствие помутнений оптических сред. Критериями исключения были: наличие кровоизлияний в стекловидном теле и витреоретинальных тракций, не позволяющих провести осмотр глазного дна, глаукомная оптическая нейропатия, а также системные заболевания: сахарный диабет, декомпенсированная артериальная гипертензия и др., приводящие к характерным изменениям на глазном дне. Обследовано 9 больных гемобластозом с поражением зрительного нерва и сетчат-

ки, среди них 4 женщины и 5 мужчин. Возраст составил от 29 до 72 лет. Лейкемическая инфильтрация зрительного нерва диагностирована у 5 пациентов, застойные ДЗН — у одного больного, окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС) — у одного пациента, передняя ишемическая оптической нейропатия (ПИОН) — у одного пациента. Билатеральная окклюзия центральной артерии сетчатки на фоне лейкоемической инфильтрации оболочек глаза возникла у одного пациента. Среди гемобластозов преобладали острые лейкозы, которые были выявлены у 5 больных. Единичными случаями были представлены миеломная болезнь, мелкоклеточная неходжкинская лимфома маргинальной зоны периферических лимфатических узлов, диффузная В-крупноклеточная лимфома с вовлечением конъюнктивы, молочной железы, зрительных нервов и сетчатки, неходжкинская лимфома из клеток зоны мантии IV стадии. В дополнение к стандартному офтальмологическому обследованию всем пациентам выполнена ОКТ глазного дна (Heidelberg Engineering Spectralis OCT) с целью определения размеров ДЗН и толщины перипапиллярных нервных волокон сетчатки. В исследовании использовались протоколы RNFL, Thickness map (25 × 25 сканов) в режимах single и follow-up. Фоторегистрация глазного дна проводилась с помощью Visucam-500 (Carl Zeiss). Традиционное гематологическое обследование было дополнено магнитно-резонансной томографией (МРТ) головного мозга на приборах мощности 1,5–3 Тл в режимах T1 и T2ВИ с использованием контрастного вещества гадолиама. Для уточнения диагноза 7 пациентам выполнена люмбальная пункция. Одной пациентке с типичной для лейкоемической инфильтрации ДЗН офтальмоскопической картиной при отсутствии бластного цитоза в ликворе была проведена частичная закрытая витрэктомия витреотомом 25 G с помощью Alcon Constellation с пункцией инфильтрата перипапиллярной сетчатки и последующим цитологическим исследованием пунктата.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех больных были жалобы на снижение остроты зрения различной выраженности. Указанные жалобы развились у 4 больных во время рецидива острого лейкоза, и на момент осмотра гематолога были единственными или доминирующими субъективными симптомами рецидива. Только у одной пациентки 44 лет резкое снижение зрения возникло в дебюте заболевания на фоне сильных головных болей, снижения веса и гипертермии. Пациенты с множественной миеломой (пациент 7) и неходжкинской лимфомой периферических лимфатических узлов из клеток маргинальной зоны (пациент 9) находились в ремиссии. Ремиссия основного заболевания была подтверждена данными ПЭТ/КТ и стеральной пункции. Основные параметры гематологического заболевания приведены в таблице 1.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов по основному заболеванию  
**Table 1.** Characteristics of patients by the underlying disease

п/п №	Возраст, лет Age, years	Пол Sex	Диагноз основного заболевания Diagnosis of the hemoblastosis	Клиническая фаза болезни Clinical phase of the disease	Наличие бластов в периферической крови Blast cells in the blood	Цитоз ликвора Cells in liquor
1	50	м/м	Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	Рецидив Relapse	Нет Abs	62/3
2	44	ж/ф	Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	Дебют Debut	8,5 %	3744/3
3	46	ж/ф	Острый миелолейкоз Acute myeloid leukemia	Рецидив Relapse	Нет Abs	474/3
4	51	ж/ф	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома IV стадии Diffuse large B cell lymphoma IV stage	Рецидив Relapse	Нет Abs	Нет Abs
5	44	м/м	Неходжкинская лимфома из клеток зоны мантии III стадии Non-Hodgkin's lymphoma from cells of the mantle zone III stage	Рецидив Relapse	4,4 %	Не исследовали Not controlled
6	46	ж/ф	Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	Рецидив Relapse	0,5 %	114/3
7	72	м/м	Множественная миелома Multiple myeloma	Ремиссия Remission	Нет Abs	Не исследовали Not controlled
8	29	м/м	Острый Т-клеточный лейкоз / Т-лимфобластная лимфома Acute T cell leukemia / T lymphoblastic lymphoma	Рецидив Relapse	3 %	1504/3
9	64	м/м	Неходжкинская лимфома из маргинальной зоны периферических лимфатических узлов Non-Hodgkin's lymphoma from the marginal zone of peripheral lymph nodes	Ремиссия Remission	Нет Abs	Не проводилось Not controlled

Обращает на себя внимание факт отсутствия у большинства больных бластного цитоза в периферической крови при наличии бластных клеток в спинномозговой жидкости.

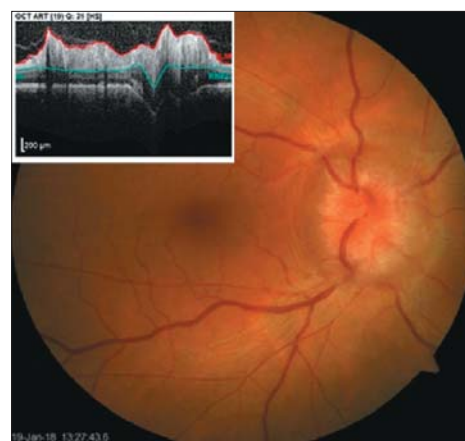
Интересно, что у 5 больных были выявлены очаговые изменения головного мозга различной локализации, однако у 4 больных снижение остроты зрения и изменения на глазном дне не сочетались с поражением головного мозга. При отсутствии неврологической симптоматики и очаговых изменений головного мозга на магнитно-резонансных томограммах диагностика нейролейкоза в виде изолированного поражения внутриглазной порции зрительного нерва представляла наибольшие трудности.

Офтальмоскопическая картина у всех больных была схожей, но не идентичной. ДЗН выглядел резко отечным со ступенчатыми границами. В начале любого заболевания зрительного нерва сосудистая воронка хорошо дифференцировалась. В дальнейшем она была видна только при сосудистой патологии и застоем ДЗН, а лейкоэмическая инфильтрация распространялась и на область выхода сосудов на ДЗН. Ретинальные вены были расширенными и извитыми, калибр артерий был незначительно сужен. У 2 пациентов с острым нарушением кровообращения: окклюзией центральной артерии сетчатки (пациент 8) и передней ишемической нейропатией (пациент 9) — было отмечено значительное сужение артерий с нарушением в них тока крови. Изменения структур глазного дна отражены в таблице 2.

Для застойного ДЗН (рис. 1) и окклюзии вен сетчатки были характерны перипапиллярные штрихообразные кровоизлияния во внутренних слоях сетчатки. При окклюзии вен сетчатки округлые разнокалиберные кровоизлияния достигали периферии. Кровоизлияния в лейкоэмическом

инфильтрате имели неправильную форму без четкой дифференцировки уровня залегания и достигали больших размеров.

Окклюзия центральной артерии сетчатки (рис. 2, А, Б) и окклюзия артерий, питающих ДЗН, не сопровождалась интратетинальными кровоизлияниями. Различия в офтальмоскопической картине еще более отчетливо были



**Рис. 1.** Больная С., 46 лет, острый лимфобластный лейкоз, нейролейкоз. Офтальмоскопическая картина застойного ДЗН правого глаза. Вставка — ОКТ ДЗН правого глаза. Выраженный отек всех слоев сетчатки, слои дифференцируются

**Fig. 1.** Patient S., 46 years, acute lymphoblastic leukemia, neuroleukemia. Ophthalmoscopic picture of congestive optic disc of the right eye. On the insertion is OCT of right optic nerve. Severe edema of all layers of the retina, the layers are differentiated



**Таблица 2.** Характеристика офтальмологического статуса пациентов  
**Table 2.** The patient's ophthalmological status

п/п №	Наличие офтальмологических жалоб The patients eye complaints	Острота зрения Visual acuity	Отек ДЗН Optic disc edema	Визуализация сосудистой воронки ДЗН Visualization of optic disk vascular funnel	Макулярный отек Macular edema	Состояние сосудов Condition of vessels	Кровоизлияния Hemorrhages	Данные ОКТ OCT data		
								увеличение толщины слоя нервных волокон increase of the nerve fiber layer	отслойка нейроэпителия neuroepithelium detachment	диффузный/кистозный отек diffuse/cystoid edema
1	Есть Yes	OS = 0,3 OD = 1,0	Есть Yes	Нет No	Есть Yes	Расширение вен Expansion of veins	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes
2	Есть Yes	OD = 0,01 OS = 0,1	Есть Yes	Нет No	Есть Yes	Расширение вен Expansion of veins	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes
3	Есть Yes	OS = 0,08 OD = 1,0	Есть Yes	Нет No	Есть Yes	Расширение вен Expansion of veins	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes
4	Есть Yes	OS = светоощущение, через 11 мес OS = light perception, after 11 months OD = 0,005	Есть Yes	Нет No	Есть Yes	Расширение вен Expansion of veins	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes
5	Есть Yes	OD = 0,1 OS = 1,0	Есть Yes	Нет No	Есть Yes	Расширение вен Expansion of veins	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes
6	Есть Yes	OD = 0,1 OS = 0,4	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes	Расширение вен Expansion of veins	Есть Yes	Есть Yes	Нет No	Нет No
7	Есть Yes	OS = 0,09 OD = 1,0	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes	Расширение вен Expansion of veins	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes
8	Есть Yes	OU = 0	Есть Yes	Нет No	Есть, контрастированные фовеолы Yes, foveola contrasting	Резкое сужение артерий, расширение вен Sharp narrowing of arteries, expansion of veins	Единичные на ДЗН Single on optic disk	Есть Yes	Есть Yes	Есть Yes
9	Есть Yes	OU = 0	Есть Yes	Есть Yes	Нет No	Сужение артерий, расширение вен Narrowing of arteries, expansion of veins	Нет No	Есть Yes	Нет No	Нет No



**Рис. 2.** Больной П., 29 лет. Острый Т-клеточный лимфобластный лейкоз. Нейролейкоз. Офтальмоскопическая картина лейкомической инфильтрации ДЗН и окклюзии центральной артерии сетчатки обоих глаз. На вставке ОКТ макулярной области обоих глаз. Выраженный ишемический отек

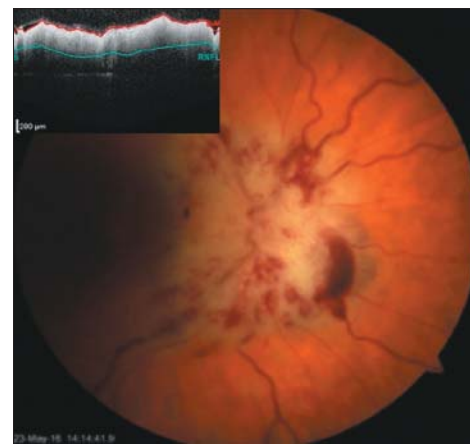
**Fig. 2.** Patient P., 29 years old, acute T-cell lymphoblastic leukemia. Neuroleukemia. Ophthalmoscopic picture of leukemic infiltration of the optic disc and central retinal artery occlusion in the both eyes. Severe ischemic edema

видны на снимках ОКТ. Так, лейкомическая инфильтрация ДЗН (рис. 3) характеризовалась отсутствием физиологической экскавации за счет выраженного гиперрефлективного отека с экранированием глубже лежащих слоев. В области, где инфильтрация перипапиллярной сетчатки заканчивалась, была видна структура не только наружных слоев сетчатки, но и ее внутренних слоев. Вокруг инфильтрата и в макулярной области выявляли различную по высоте и распространенности отслойку нейроэпителия и дезорганизацию пигментного эпителия. Отслойка нейроэпителия распространялась на область фовеа. В макуле на уровне наружного плексиформного и наружного ядерного слоев было видно отложение гиперрефлективных включений.

Наблюдалась заинтересованность витреоретинального интерфейса в виде задней отслойки стекловидного тела и гиперрефлективных включений, как в стекловидном теле, так и ретровитреально.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Заболевания зрительного нерва и сетчатки у больных гемобластозами многообразны. Изменение вязкости и реологических свойств крови нередко вызывает окклюзию сосудов сетчатки [6]. Поражение головного мозга с развитием церебральной гипертензии приводит к появлению застойного ДЗН. Нейролейкоз с церебральной гипертензией у детей нередко имеет стертую картину [7]. Снижение иммунитета у гематологических больных способствует развитию воспалительных процессов в зрительном нерве и сетчатке, чаще всего грибковой или вирусной этиологии [8]. Опухолевая инфильтрация зрительного нерва и сетчатки у больных гемобластомами, как правило, сочетается с поражением головного мозга. Однако возможно развитие изолированной лейкомической инфильтрации сетчатки и зрительного нерва, диагностика которой особенно сложна [9–11]. Офтальмоскопическая картина зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки при явлениях застоя, сосудистых поражениях и оптическом неврите, а также при лейкомической инфильтрации во многом схожа и проявляется в виде ступеватности границ ДЗН, перипапиллярного отека сетчатки, расширением и



**Рис. 3.** Больная К., 41 год, острый лимфобластный лейкоз. Нейролейкоз. Офтальмоскопическая картина лейкомической инфильтрации ДЗН правого глаза. На вставке — ОКТ ДЗН правого глаза, выраженный отек внутренних слоев сетчатки с экранированием слоев перипапиллярной сетчатки

**Fig. 3.** Patient K., 41 years, acute lymphoblastic leukemia. Neuroleukemia. Ophthalmoscopic picture of leukemic infiltration of the right optic disc. On the insertion is OCT of the right optic nerve disc, severe edema of the inner layers of the retina with shielding of the layers of the peripapillary retina

извитостью вен, неравномерностью их калибра. Нередко возникают трудности в дифференциальной диагностике данных состояний. Дополнительным объективным информативным методом обследования является ОКТ глазного дна. В литературе имеются единичные работы, посвященные использованию ОКТ для дифференциальной диагностики вирусного ретинита и лейкомической инфильтрации сетчатки у больных лейкозом [12–14]. В этих работах отмечено, что при вирусном ретините страдают в основном наружные слои сетчатки, в то время как лейкомическая инфильтрация наблюдается во внутренних слоях сетчатки. Описанные в литературе результаты применения ОКТ в диагностике опухолевого поражения зрительного нерва и сетчатки у больных лейкозом полностью совпадают с данными, полученными в настоящем исследовании. В текущей выборке пациентов с нейролейкозом лейкомическая инфильтрация зрительного нерва и сетчатки проявлялась на ОКТ в виде резкого утолщения внутренних слоев сетчатки в перипапиллярной зоне с явлением экранирования позади лежащих наружных слоев сетчатки. При других заболеваниях зрительного нерва и сетчатки у больных гемобластомами, несмотря на значительный отек перипапиллярной сетчатки, все ее слои хорошо дифференцировались.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных гемобластомами лейкомическую инфильтрацию необходимо дифференцировать с другими заболеваниями зрительного нерва и сетчатки. Раннее выявление лейкомической инфильтрации зрительного нерва способствует своевременной диагностике нейролейкоза, что имеет большое прогностическое значение. ОКТ является важным дополнительным методом для оценки состояния зрительного нерва и дальнейшей дифференциальной диагностики лейкомической инфильтрации с другими заболеваниями зрительного нерва у больных гемобластомами.

## Литература/References

1. Волкова М.А., ред. Клиническая онкогематология. Москва: Медицина; 2007. [Volkova M.A., ed. Clinical Oncohematology. Moscow: Meditsina; 2007]

- (in Russian)].
- Koshy J., John M. J., Thomas S., et al. Ophthalmic manifestations of acute and chronic leukemias presenting to a tertiary care center in India. *Indian J. Ophthalmol.* 2015; 63 (8): 659–64. doi:10.4103/0301-4738.169789
  - Гришина Е.Е., Рябцева А.А., Андриюхина О.М., Коврижкина А.А. Различные варианты нейрорлейкемии с поражением зрительного нерва. *Офтальмология.* 2020; 17 (3): 375–81. [Grishina E.E., Ryabtseva A.A., Andryukhina O.M., Kovrizhkina A.A. Various types of neuroleukemia with optic nerve involvement. *Ophthalmology in Russia.* 2020; 17 (3): 375–81 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-375-381>
  - Kamoi K., Okayama A., Izumo S., et al. Adult T-Cell leukemia/lymphoma-related ocular manifestations: analysis of the first large-scale nationwide survey. *Front. Microbiol.* 2019; 9: 3240. doi: 10.3389/fmicb.2018.03240
  - Hafeez M.U., Ali M.H., Najib N., et al. Ophthalmic manifestations of acute leukemia. *Cureus.* 2019; 11 (1): e3837. doi: 10.7759/cureus.3837
  - Uhr J.H., Thau A., Chung C., Zhang X.C. Rare presentation of bilateral central retinal vein occlusion and leukemic retinopathy in a young adult diagnosed with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cureus.* 2020; 12 (1): e6666. doi: 10.7759/cureus.6666
  - Fernández-García M.Á., Cantarin-Extremera V., et al. Secondary intracranial hypertension in pediatric patients with leukemia. *Pediatr. Neurol.* 2017; 77: 48–53. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.08.013
  - Bhatt U.K., Gregory M.E., Madi M.S., et al. Sequential leukemic infiltration and human herpesvirus optic neuropathy in acute lymphoblastic leukemia. *J. Am. Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2008; 12: 200–02. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2007.10.015>
  - Гришина Е.Е., Рябцева А.А., Андриюхина О.М., Мамонтов А.О. Лейкемическая инфильтрация зрительного нерва как первое проявление нейрорлейкемии. *Российский офтальмологический журнал.* 2016; 9 (4): 64–8. [Grishina E.E., Ryabtseva A.A., Andryukhina O.M., Mamontov A.O. Leukemic optic nerve infiltration as the first presentation of neuroleukemia. *Russian ophthalmological journal.* 2016; (4): 64–8 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-4-64-68>
  - Amer R., David R., Dotan S. Bilateral leukemic optic nerve infiltration as the first manifestation of extramedullary relapse in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Harefuah.* 2013; 152 (2): 112–4.
  - Kassar O., Ben Amor S., Fakhfakh Y., et al. Isolated optic nerve infiltration as a site of relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Tunis Med.* 2019; 97 (7): 925–8.
  - Kurup S.P., Khan S., Gill M.K. Spectral domain optical coherence tomography in the evaluation and management of infectious retinitis. *Retina.* 2014; 34 (11): 2233–41. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000218>
  - Gupta M. P., Patel S., Orlin A., et al. Spectral domain optical coherence tomography findings in macula-involving cytomegalovirus retinitis. *Retina.* 2018. 38 (5): 1000–10. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001644>
  - Miler J.M., Chang E., Besirli C.G., Johnson M.W., Demirci H. A novel OCT signature in leukemic papillopathy masquerading as autoimmune or infectious uveitis. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2021; 259: 1315–22. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-05055-2>

**Вклад авторов в работу:** Е.Е. Гришина — концепция и дизайн статьи, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; А.А. Рябцева — редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; О.М. Андриюхина — разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста.

**Author's contribution:** E.E. Grishina — concept and design of research, data analysis and interpretation, writing and editing of the article; A.A. Ryabtseva — text editing, approve of the final version; O.M. Andryukhina — design of research, formation patient's groups, clinical data collection, results analysis and interpretation, writing the text; A.A. Kovrizhkina — design of research, formation patient's groups, clinical data collection, results analysis and interpretation, writing the text.

Поступила: 30.07.2021. Переработана: 02.09.2021. Принята к печати: 04.09.2021.

Originally received: 30.07.2021. Final revision: 02.09.2021. Accepted: 04.09.2021.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Шепкина, д. 61/2, Москва, 129110, Россия

**Елена Евгеньевна Гришина** — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник офтальмологического отделения, <https://orcid.org/0000-0003-2668-9136>

**Алла Алексеевна Рябцева** — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник офтальмологического отделения, <https://orcid.org/0000-0002-1104-4047>

**Ольга Михайловна Андриюхина** — старший научный сотрудник офтальмологического отделения, <https://orcid.org/0000-0002-7242-8781>

**Алина Алексеевна Коврижкина** — научный сотрудник офтальмологического отделения, <https://orcid.org/0000-0002-5952-2183>

**Для контактов:** Елена Евгеньевна Гришина,  
[eyelena@mail.ru](mailto:eyelena@mail.ru)

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia

**Elena E. Grishina** — Dr. of Med. Sci., professor, chief research officer, <https://orcid.org/0000-0003-2668-9136>

**Alla A. Ryabtseva** — Dr. of Med. Sci., professor, leading researcher, ophthalmological department <https://orcid.org/0000-0002-1104-4047>

**Olga M. Andryukhina** — senior researcher, ophthalmological department, <https://orcid.org/0000-0002-7242-8781>

**Alina A. Kovrizhkina** — researcher, ophthalmological department, <https://orcid.org/0000-0002-5952-2183>

**Contact information:** Elena E. Grishina,  
[eyelena@mail.ru](mailto:eyelena@mail.ru)

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-52-59>



# Клинические проявления семейной экссудативной витреоретинопатии у детей при нарушении нуклеотидной последовательности гена *FZD4*

Л.А. Катаргина<sup>1</sup>, В.В. Кадышев<sup>2</sup>, Е.В. Денисова<sup>1</sup>, Е.А. Гераскина<sup>1</sup> ✉, А.В. Марахонов<sup>2</sup>, С.А. Гарифуллина<sup>2</sup>, И.В. Зольникова<sup>1, 2</sup>, Р.А. Зинченко<sup>2, 3</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

<sup>3</sup> ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1, Москва, 105064, Россия

Семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВР) — редкое генетически гетерогенное заболевание, имеющее разные типы наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный) и широко варьирующие клинические проявления. До 40 % случаев развития СЭВР связаны с мутациями гена *FZD4*. **Цель работы** — анализ клинических проявлений СЭВР у детей при нарушении нуклеотидной последовательности гена *FZD4*. **Материал и методы.** В НМИЦ ГБ им. Гельмгольца и МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова совместно обследованы 18 пациентов в возрасте от 3 нед до 17 лет с диагнозом СЭВР. Углубленное офтальмологическое обследование включало детальную офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, ультразвуковое и электрофизиологическое исследование, фотофиксацию изменений глазного дна с помощью RetCam и Fundus Foto. Молекулярно-генетическое обследование проведено методом прямого секвенирования по Энгеру. **Результаты.** Нарушение нуклеотидной последовательности гена *FZD4* обнаружено у 3 (16,7 %) пациентов из 2 неродственных семей. В одной семье у девочки 12 лет первые симптомы офтальмологической патологии (снижение зрения, косоглазие) выявлены в 3,5 года. Во второй семье манифестация клинической картины мутации гена *FZD4* у 2 детей отмечена на первом году жизни (в возрасте 5 и 11 мес). **Заключение.** Клиническая картина у 3 пациентов с выявленными изменениями нуклеотидной последовательности гена *FZD4* характеризуется ранней манифестацией и двусторонним асимметричным офтальмологическим поражением. Полученные результаты указывают на необходимость тщательной своевременной диагностики СЭВР у детей раннего возраста, междисциплинарного подхода к изучению заболевания, что внесет свой вклад в понимание патогенеза, разработку диагностического и лечебно-реабилитационного алгоритма.

**Ключевые слова:** семейная экссудативная витреоретинопатия; аваскулярные зоны сетчатки; мутации гена *FZD4*; витреоретинальная патология у детей

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

**Благодарность.** Молекулярно-генетическое обследование выполнено при финансовой поддержке РНФ (проект № 17-15-01051) и в рамках государственного задания Министерства образования и науки РФ.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Для цитирования:** Катаргина Л.А., Кадышев В.В., Денисова Е.В., Гераскина Е.А., Марахонов А.В., Гарифуллина С.А., Зольникова И.В., Зинченко Р.А. Клинические проявления семейной экссудативной витреоретинопатии у детей при нарушении нуклеотидной последовательности гена *FZD4*. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 52-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-52-59>



# Clinical manifestations of familial exudative vitreoretinopathy in children with nucleotide sequence alterations in the *FZD4* gene

Lyudmila A. Katargina<sup>1</sup>, Vitaly V. Kadyshchev<sup>2</sup>, Ekaterina V. Denisova<sup>1</sup>, Elizaveta A. Geraskina<sup>1</sup> ✉, Andrey V. Marakhonov<sup>2</sup>, Sofya A. Garifullina<sup>2</sup>, Inna V. Zolnikova<sup>1, 2</sup>, Rena A. Zinchenko<sup>2, 3</sup>

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

<sup>2</sup> N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

<sup>3</sup> N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 12, bldg 1, Vorontsovo pole St., Moscow, 105064, Russia  
slinko.amalgam@yandex.ru

*Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a rare genetically heterogeneous disease with multiple types of inheritance (autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked) and widely varying clinical features. Up to 40 % of cases of FEVR are associated with mutations of the FZD4 gene. Purpose:* to investigate the clinical manifestations of FEVR in children with nucleotide sequence alterations in the *FZD4* gene. **Material and methods.** The Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases and the Research Centre for Medical Genetics conducted a joint in-depth ophthalmological examination of 18 patients aged from 3 weeks to 17 years with a diagnosis of FEVR, which included a detailed ophthalmoscopy under drug mydriasis, ultrasound and electrophysiological examination, photographic recording of fundus changes using RetCam and Fundus Foto. Molecular genetic examination was carried out by direct sequencing according to Sanger. **Results.** Nucleotide sequence alterations in the *FZD4* gene were detected in 3 patients (16.7 %) from two unrelated families. In one family, a 12-year-old girl was found to display the first symptoms of ophthalmic pathology (reduced vision, strabismus) at the age of 3.5 years. In another family, the clinical manifestations of *FZD4* gene mutations were observed in two children during the first year of life (at the age of 5 and 11 months). **Conclusions.** The clinical picture of 3 patients with detected changes in the nucleotide sequence of the *FZD4* gene is characterized by early manifestation and bilateral asymmetric ophthalmoscopic damage. The results of the study indicate the need for a timely diagnosis of FEVR in young children, recommend an interdisciplinary approach to the study of the disease, which should contribute to a better understanding of pathogenesis, and the development of an effective diagnostic, treatment and rehabilitation algorithm.

**Keywords:** familial exudative vitreoretinopathy; retinal avascular zones; *FZD4* gene mutations; vitreoretinal pathology in children

**Conflict of interest:** there is no conflict of interests.

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

**Acknowledgements.** Molecular genetic study was supported by Russian Science Foundation (project No. 17-15-01051) and the State task of the Ministry of Education and Science of Russia.

**For citation:** Katargina L.A., Kadyshchev V.V., Denisova E.V., Geraskina E.A., Marakhonov A.V., Garifullina S.A., Zolnikova I.V., Zinchenko R.A. Clinical manifestations of familial exudative vitreoretinopathy in children with nucleotide sequence alterations in the *FZD4* gene. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 52-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-52-59>

Семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВР) — редкое генетически гетерогенное наследственное заболевание, имеющее разные типы наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный). Клинические проявления СЭВР разнообразны: от бессимптомного течения с аваскулярными зонами (АЗ) и минимальными сосудистыми изменениями на периферии сетчатки до двусторонней отслойки сетчатки, приводящей к слепоте [1–3].

В 1978 г. K. Gitter и соавт. [4] впервые высказали предположение о наследственном характере СЭВР. В 1992 г. был картирован локус гена *FZD4* в регионе 11q13 на длинном плече хромосомы 11, в котором находились нарушения нуклеотидной последовательности при экссудативной витреоретинопатии I типа (EVR1) [5]. Изменения такой локализации описаны у пациентов с витреоретинопатией с аутосомно-доминантным типом наследования и ретинопатией недоношенных [6, 7]. К настоящему времени при СЭВР обнаружены мутации и в других локусах [8–12]. У 35–50 % пациентов идентифицируют нарушения нуклеотидной последовательности в одном из 6 генов: *FZD4*, *LRP5*, *TSPAN12* (аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный тип наследования), *NDP* (X-сцепленное наследование), *ZNF408*, *KIF11* (аутосомно-доминантное наследование) [13–15]. По данным литературы, СЭВР имеет 100%-

ную пенетрантность, однако у родственников первой линии родства заболевание может протекать легче, чем в последующих поколениях, даже при наличии одинаковых генетических нарушений [3, 14]. Только у 3–11 % пациентов на момент обращения удается проследитьотягощенный семейный анамнез [3, 11].

Спорадическими являются 25–48 % случаев СЭВР, т. е. мутация в геноме возникает *de novo*, а родственники пациента являются здоровыми [16]. В 22 % случаев при наличии типичных проявлений клинической СЭВР при проведении молекулярно-генетического обследования не обнаруживаются изменения ни в одном из вышеперечисленных генов [17].

Ген *FZD4* является наиболее изученным из ассоциированных с СЭВР и играет одну из главных ролей в формировании сосудистой сети сетчатки и внутреннего уха [18, 19]. К 2020 г. в базе данных Human Genome Variation Society (HGMD) описано 134 различных варианта нуклеотидной последовательности гена *FZD4*, ассоциированных с развитием СЭВР. В 3–40 % случаев развитие заболевания связывают именно с геном *FZD4* [20, 21]. Частота выявления патогенных изменений в гене *FZD4* варьирует в разных популяциях и составляет в США 14–15 %, в Англии — 20 % [10, 14, 22]. В то же время в Индии и Японии отмечена более низкая частота изменений данного гена — 3 % [20, 23].

Описаны разнообразные вариации клинических проявлений СЭВР при мутациях гена *FZD4* [10, 22]. При обследовании семьи в Австралии при наличии одинаковой мутации у взрослого мужчины обнаружены бессимптомные АЗ, у его родственника к 6 годам наблюдалось развитие двусторонней тотальной отслойки сетчатки, в то время как у 3-го члена этой семьи обнаружены АЗ с эпиретинальным фиброзом на периферии, а у 4-го — миопия высокой степени без изменений на глазном дне в другом глазу [22].

**ЦЕЛЬ** исследования — анализ клинических проявлений СЭВР у детей при нарушениях нуклеотидной последовательности гена *FZD4*.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

НМИЦ ГБ им. Гельмгольца и МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова совместно обследовали 18 пациентов в возрасте от 3 нед до 17 лет с СЭВР. Диагноз поставлен на основании клинических проявлений заболевания (включающих АЗ, изменения сосудов на границе с ней, субретинальный экссудат и преретинальный фиброз, неоваскуляризацию, складки и отслойку сетчатки) и характера его течения [1, 3, 13, 14]. Стадии определялись на основании классификации, представленной в 1998 г. S. Pendergast и M. Trese [2] и дополненной в 2011 г. T. Ranchod и соавт. [21].

У 5 пациентов наблюдалось одностороннее поражение глаз, симметричные стадии заболевания — у 3 пациентов. Стадия I обнаружена при детальном осмотре у 2 пациентов (2 глаза) в возрасте 2 и 9 лет, стадия II — у 8 пациентов (9 глаз), из них у одного пациента — в возрасте 5 мес (на обоих глазах), у 2 пациентов — в возрасте 2 и 5 лет, у 3 — в возрасте 12 лет и у 2 — в 17 лет, в одном глазу. Стадия III была выявлена в одном глазу у 5 пациентов (5 глаз) в возрасте от 3 до 17 лет (3, 6, 9, 12, 17 лет). Стадия IV диагностирована у 9 пациентов (10 глаз), из них у одного в возрасте 7 мес, у одного — в 1 год 10 мес, у 2 — в 3 года (при этом в одном случае в обоих глазах), по одному случаю с развитием данной стадии к 5, 12 годам, 2 случая — к 13 годам. Тотальная отслойка сетчатки (стадия V) развилась у 5 пациентов (в 5 глазах): у одного пациента — в возрасте 1 года 10 мес, у одного — в 6 лет, у 3 — к 12-му году жизни.

Всем пациентам проводилось углубленное офтальмологическое обследование, включающее детальную офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, ультразвуковое исследование (УЗИ), электрофизиологическое исследование (ЭФИ), фотофиксацию изменений глазного дна с помощью RetCam и Fundus Foto. Стандартное офтальмологическое обследование также проводилось родителям пациентов.

Молекулярно-генетическое обследование проведено методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

Аннотация выявленных вариантов проводилась по референсному транскрипту гена *FZD4* (NM\_012193.4) с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR, MutationTaster, LRT, BMut), а также методов расчета эволюционной консервативности позиций (PhyloP, PhastCons). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и gnomAD. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использована база данных OMIM, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (LOVD) и данные литературы. Выявляемые полиморфизмы, классифицированные по различным критериям как нейтральные, не учитывались.

Для названия выявленных вариантов использовалась номенклатура HGVS, представленная на сайте <http://varnomen.hgvs.org/>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 18 пациентов нарушение нуклеотидной последовательности в гене *FZD4* выявлено у 3 (16,7 %) детей из 2 неродственных семей. Все дети от нормально протекавших беременностей и родов на 39–40-й неделе. Дети развиты соответственно возрасту, соматически здоровы.

**Семья 1. Клинический случай 1.** Девочка 12 лет. Наблюдалась у офтальмолога по месту жительства с 3,5 года с диагнозом «OU — косоглазие, OD — врожденный преретинальный фиброз, амблиопия». Со слов матери, у родственников не было выявлено офтальмологической патологии. Члены семьи пациентки в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца не обследовались.

Из анамнеза известно, что в 10 лет проведена операция с целью исправления косоглазия OD. В 12 лет произошла тракционная отслойка сетчатки правого глаза, при осмотре по месту жительства поставили диагноз: «подозрение на панuveит». Проводилась консервативная противовоспалительная и антибактериальная терапия без положительной динамики. На консультации в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца выявлены изменения сетчатки обоих глаз.

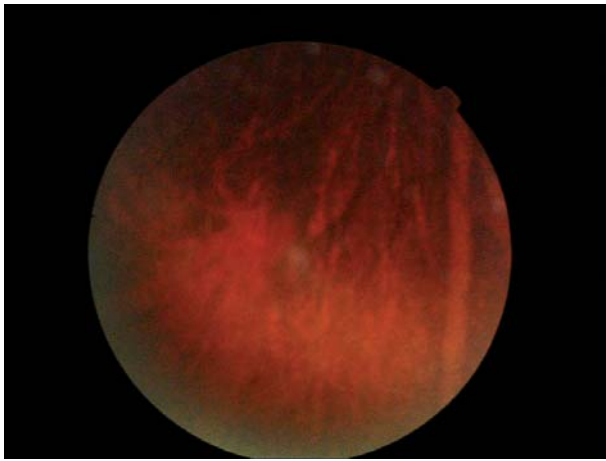
Острота зрения правого глаза (OD) составила 0,01 н/к, рефракция не регистрировалась, глаз отклонен на 10° по Гиршбергу вверх, на 5° кнутри, движения в полном объеме, при движениях в крайних отведениях наблюдался горизонтальный нистагм. Отмечены: небольшая конъюнктивальная инъекция, дистрофические изменения роговицы паралимбально на 3 и 9 ч, клеточная реакция во влаге передней камеры (0,5+), отложение пигмента на передней капсуле хрусталика, помутнение его задней капсулы. В стекловидном теле определялись фиксированные и свободно плавающие пленчатые помутнения, «крупинки» желтого экссудата, умеренное количество клеток, воронкообразная отслойка сетчатки с желтоватым субретинальным экссудатом, открытая в переднем отделе.

Острота зрения левого глаза (OS) составила 0,7 н/к, рефракция OS sph 0 cyl -0,5 ax 34° (простой миопический астигматизм с косыми осями), положение правильное, движения в полном объеме, в крайних отведениях наблюдается горизонтальный нистагм, передний отрезок без изменений. В стекловидном теле обнаружены преретинальные полуфиксированные и плавающие нитевидные помутнения на периферии, более выраженные в наружной половине. На глазном дне ДЗН несколько овальный, немного проминирует, его границы просматриваются, сосуды умеренно извиты. Макула сформирована, тракционно смещена в височную сторону. На периферии — АЗ (рис. 1) от 2 до 7 ч с эпиретинальным фиброзом на 4–5 ч (рис. 2) и единичными сосудистыми мальформациями с узкими извитыми сосудами; ветвлением по типу «щеток» (рис. 3) на границе с АЗ.

УЗИ OU: OD — V-образная, кистовидно-измененная отслойка сетчатки, в стекловидном теле — плавающие помутнения. OS — единичные плавающие помутнения в стекловидном теле, оболочки не утолщены, прилежат. Длина передне-задней оси (ПЗО) OD/OS = 21,5/23,59 мм.

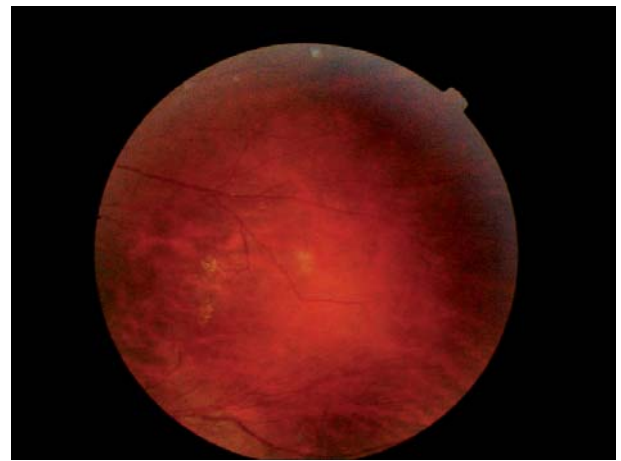
Электроретинография (ЭРГ): OD не регистрируется, OS — ЭРГ супернормальная, РЭРГ субнормальная. Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП): OU — амплитуда компонента P100 снижена, латентность P100 удлинена в OD, в OS — латентность в норме.

Пациентке поставлен диагноз: «OU — семейная экссудативная витреоретинопатия: OD — стадия V, OS — стадия IIА». Проведена лазерная коагуляция сетчатки OS, блокирующая АЗ и измененные сосуды на периферии. Ввиду длительности отслойки сетчатки на OD, ее выраженного фиброза и плохого функционального прогноза, хирургическое лечение OD было



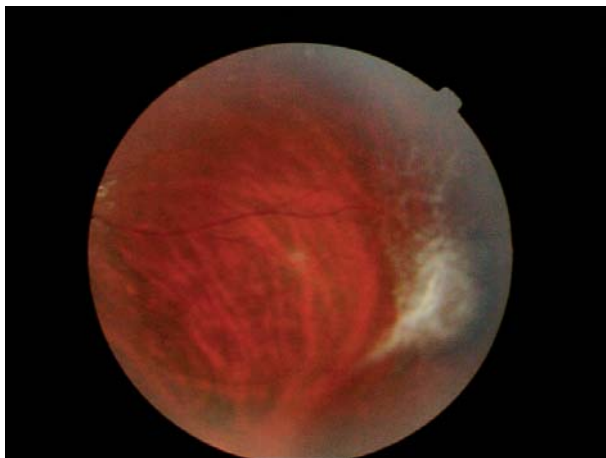
**Рис. 1.** Пациент 1: девочка 12 лет, левый глаз, СЭВР IIA. Аvascularная зона сетчатки в нижнем отделе

**Fig. 1.** Original fundus picture of the left eye of patient 1, age 12 year, FEVR stage IIA: avascular zone at inferior part of the retina



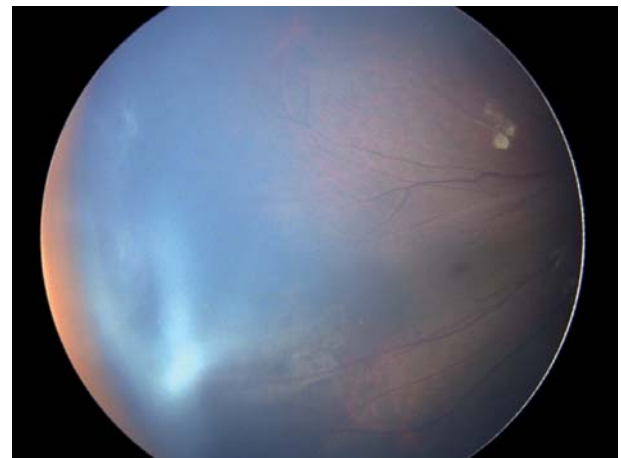
**Рис. 2.** Пациент 1: девочка 12 лет, левый глаз, СЭВР IIA. Эпиретинальный фиброз на границе с аваскулярной зоной в наружном отделе

**Fig. 2.** Original fundus picture of the left eye of patient 1, age 12 year, FEVR stage IIA: epiretinal fibrosis on the border with avascular zone at outer area of the retina



**Рис. 3.** Пациент 1: девочка 12 лет, левый глаз, СЭВР IIA. Ветвление сосуда по типу «щеток», патологическое выпрямление концевых сосудов в нижненаружном отделе

**Fig. 3.** Original fundus picture of the left eye of patient 1, age 12 year, FEVR stage IIA: vessel branching by "brush" type and pathological straightened peripheral vessel branches in the lower-outer area of the retina



**Рис. 4.** Пациент 2: мальчик 11 мес, правый глаз, СЭВР IIIB. Локальная отслойка сетчатки с отложением твердого экссудата, тракционная деформация макулы, экстраретинальная фиброзная ткань вдоль границы АЗ

**Fig. 4.** Original fundus picture of the right eye of patient 2, age 11 months, FEVR stage IIIB: local retinal detachment with deposits of solid exudate, tractional deformation of macular zone, and epiretinal fibrosis from the temporal side on the border with avascular zone

признано нецелесообразным. При осмотре через 6 мес со стороны OS наблюдалась положительная динамика со снижением сосудистой активности сетчатки.

Таким образом, у девочки с ранней манифестацией офтальмологических проявлений (не позже 3,5 года) отмечалось тяжелое асимметричное течение СЭВР с развитием к 12 годам терминальной стадии заболевания одного глаза и стадии IIA парного глаза.

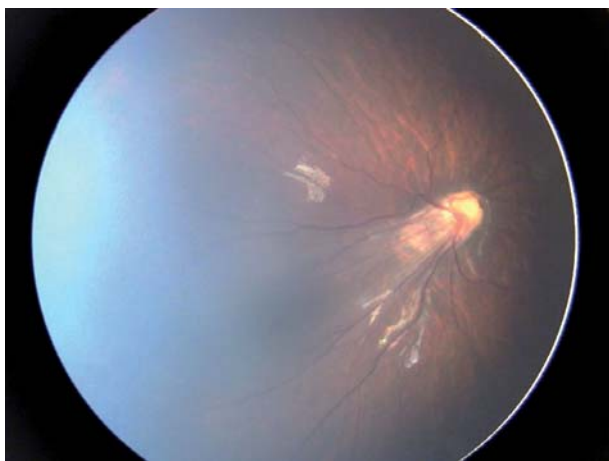
По результатам молекулярно-генетического исследования у пациентки выявлен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 2-го гена *FZD4* (chr11:86662512TTGTC>T), приводящий к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона (NM\_012193.3:c.1282\_1285delG ACA, p.(Asp428Serfs\*2)) в гетерозиготном состоянии. Частота выявленного варианта нуклеотидной последовательности в контрольной выборке gnomAD составляет 0,0011 %.

**Семья 2.** В семье, состоящей из 4 человек, СЭВР выявлена у 3 человек: матери, сына и дочери.

**Клинический случай 2.** Мальчик, 11 мес. В 2 мес мама ребенка заметила периодическое отклонение глаз к носу. Пациент поступил в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца в связи с подозрением на хориоретинит для обследования и определения тактики лечения.

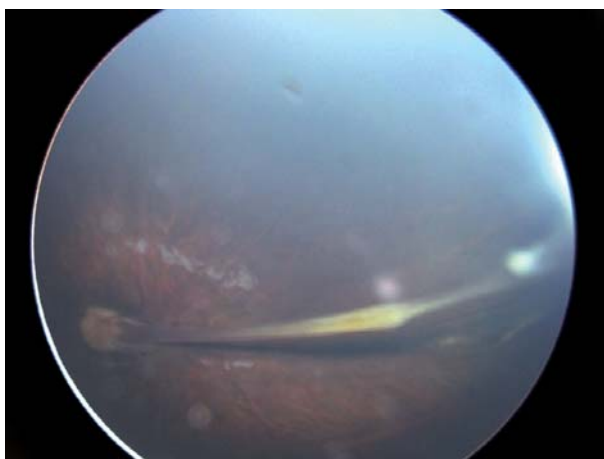
На момент первичного осмотра на OD зарегистрировано предметное зрение (слежение за крупными игрушками с 2 м), альтернирующее сходящееся косоглазие до 20° по Гиршбергу. Рефракция OD — sph 0 cyl +5,0 ax 180° (обратный гиперметропический астигматизм). Передний отрезок — частичное помутнение задней капсулы на височной периферии хрусталика (рис. 4). При офтальмоскопии перипапиллярно с височной стороны от ДЗН выявлена юстапапиллярная отслойка сетчатки площадью одного диаметра диска (ДД) (рис. 5) и локальная отслойка с отложением желтоватого экссудата и формированием массивной





**Рис. 5.** Пациент 2: мальчик 11 мес, правый глаз, СЭВР IIIB. Юкстапапиллярная отслойка сетчатки, тракционная деформация макулы и ДЗН

**Fig. 5.** Original fundus picture of the right eye of patient 2, age 11 months, FEVR stage IIIB: local juxtapapillary retinal detachment from the temporal side, tractional deformation of the macular zone and the optic disc

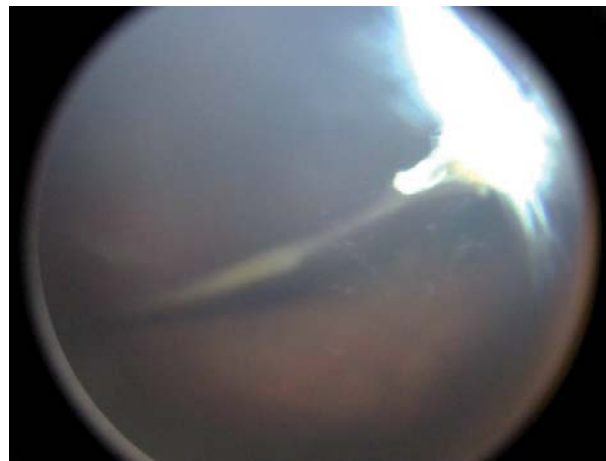


**Рис. 6.** Пациент 2: мальчик 11 мес, левый глаз, СЭВР IVA. Складка сетчатки, тракционно деформированные ДЗН и ретинальные сосуды

**Fig. 6.** Original fundus picture of the left eye of patient 12, age 11 months, FEVR stage IVA: retinal fold, tractional deformation of the optic disc and retinal vessels

фиброзной ткани, крепящейся к задней капсуле хрусталика на периферии на 8–9 ч. Макулярная зона OD сформирована, тракционно смещена в височную сторону, однако прилежала. На периферии выявлены круговые аваскулярные зоны за исключением небольшого участка во внутреннем сегменте.

На момент первичного осмотра на OS зарегистрировано предметное зрение (слежение за крупными игрушками у лица), альтернирующее сходящееся косоглазие до 20° по Гиршбергу. Рефракция OS — sph 0 cyl -1,0 ax 90° (обратный миопический астигматизм). При офтальмоскопии в OS обнаружена складка сетчатки, идущая от тракционно деформированного ДЗН к крайней наружной периферии, включающая макулярную зону и крепящаяся к задней капсуле хрусталика (рис. 6, 7), круговая АЗ за исключением небольшого участка во внутреннем отделе. Ретинальные сосуды тракционно деформированы, сдвинуты в сторону складки. При осмотре переднего отрезка — частичное помутнение задней капсулы на височной периферии хрусталика (рис. 7).



**Рис. 7.** Пациент 2: мальчик 11 мес, левый глаз, СЭВР IVA. Складка сетчатки, крепящаяся к задней капсуле хрусталика, локальное помутнение хрусталика

**Fig. 7.** Original fundus picture of the left eye of patient 12, age 11 months, FEVR stage IVA: retinal fold from the optic disc to the temporal retina, attached to the posterior capsule of the lens on the periphery

УЗИ OU: OD — тонкая складка, идущая от заднего полюса к височной периферии; OS — толстая складка, идущая от ДЗН к переднему отделу. OU — оболочки прилежат. ПЗО OD/OS = 20,3/20,2 мм.

ЭРГ: OU — значительное снижение амплитуды общей ЭРГ. ЗВП: OU — умеренное снижение амплитуды компонента P100.

Родители пациента соматически здоровы. При обследовании у офтальмолога по месту жительства патологии не выявлено. Семейный анамнез, со слов родителей, не отягощен, жалоб на изменения со стороны зрительной функции нет. При детальном осмотре в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца у матери пациента выявлены двусторонние протяженные (за исключением нижнего отдела) АЗ, обрывающиеся сосуды на границе с АЗ и их ветвление по типу «щеток», миопия слабой степени (по данным авторефрактометрии OD sph -2,25 cyl 0 ax 0°, OS sph -1,25 cyl -0,25 ax 123°). Клиническая картина обоих глаз соответствовала СЭВР I стадии, лазерное лечение не показано. У отца пациента с эметропической рефракцией на периферии сетчатки OD обнаружена зона периферической хориоретинальной дистрофии по типу решетчатой дистрофии, АЗ не выявлены.

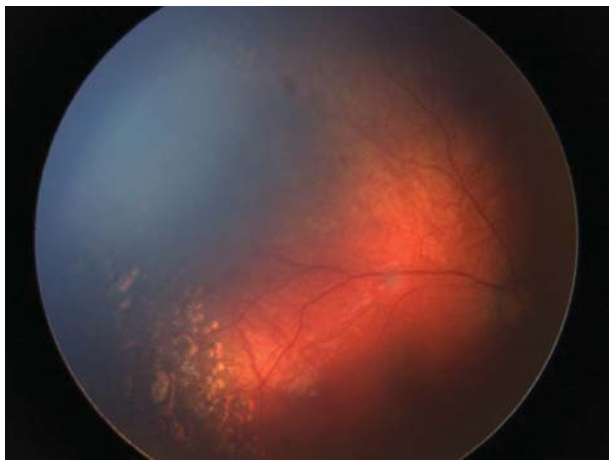
На основании обследования и отягощенного семейного анамнеза пациенту был поставлен диагноз: «OU — СЭВР: OD — стадия IIIB, OS — стадия IVA», проведен сеанс блокирующей лазеркоагуляции АЗ сетчатки обоих глаз.

При наблюдении в течение 3,5 года отмечалось незначительное прогрессирование процесса в виде появления единичных сосудистых мальформаций и локальных участков эпиретинального фиброза на границе с АЗ в нижнелатеральном отделе сетчатки обоих глаз, увеличения тракции складки на OS. Пациенту проведено 3 сеанса лазеркоагуляции, блокирующей АЗ, сосудистые аномалии на OS (в возрасте 3, 3,5 и 4 года) и один сеанс на OD (в 4 года).

После проведения лазеркоагуляции достигнута стабилизация процесса, запустевание новообразованных сосудов. При обследовании в возрасте 4 лет острота зрения OD составила «предметное» зрение (слежение за крупными игрушками с 4 м), OS — предметное зрение (слежение за крупными игрушками с 1 м).

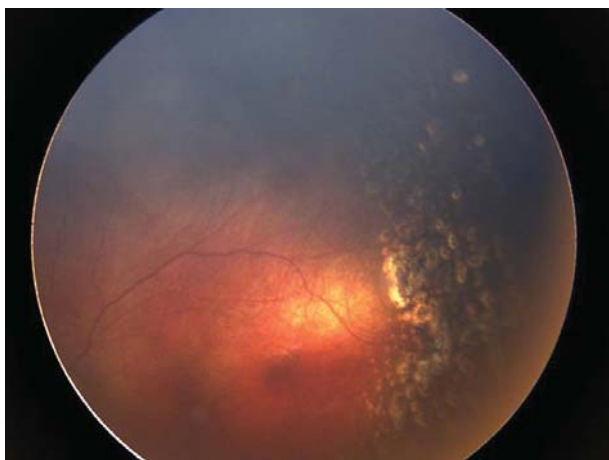
Таким образом, у пациента имелась ранняя манифестация СЭВР с развитием к 11 мес стадии IIIB на одном глазу и стадии IVA на парном глазу. В данной семье в 2019 г. родилась девочка (пациент 3).





**Рис. 8.** Пациент 3: девочка 5 мес, правый глаз, СЭВР IIA. Аvascularная зона с островками эпиретинального фиброза, пигментированные и свежие лазеркоагуляты

**Fig. 8.** Original fundus picture of the right eye of patient 3, age 5 months, FEVR stage IIA: avascular zone with areas of epiretinal fibrosis, pigmented and light colored laser coagulants



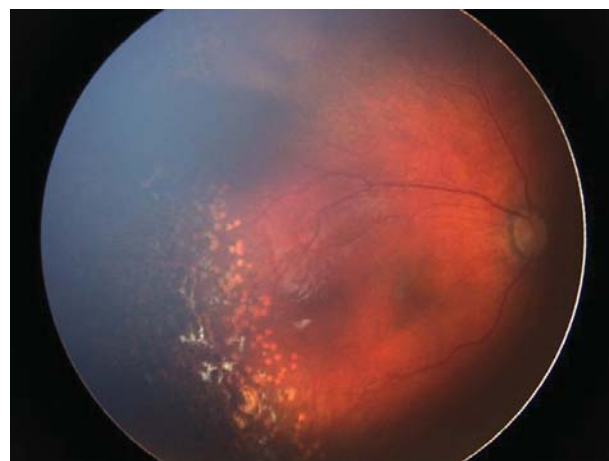
**Рис. 9.** Пациент 3: девочка 5 мес, левый глаз, СЭВР IIA. Аvascularная зона с островками эпиретинального фиброза, пигментированные и свежие лазеркоагуляты

**Fig. 9.** Original fundus picture of the left eye of patient 3, age 5 months, FEVR stage IIA: avascular zone with areas of epiretinal fibrosis, pigmented and light colored laser coagulants

*Клинический случай 3.* Девочка 5 мес. В связи с отягощенным семейным анамнезом (СЭВР у старшего брата и мамы) ребенок обследован офтальмологом по месту жительства в 4 мес. Ребенку поставлен диагноз СЭВР, проведена лазеркоагуляция АЗ сетчатки, девочка направлена в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца.

При первичном обращении острота зрения обоих глаз оценена как предметное зрение (слежение за средней игрушкой не менее чем с 3 м), положение глаз правильное. Рефракция OD — sph +1,0 cyl 0 ax 0°, OS — sph +2,5 cyl 0 ax 0°, OU — гиперметропия слабой степени.

Состояние переднего отрезка обоих глаз без патологических изменений. При офтальмоскопии OU: ДЗН бледно-розовый с четкими границами, ход и калибр сосудов не изменены, макула сформирована, рефлекс четкий. На периферии почти круговые АЗ (за исключением участка во внутреннем отделе), более широкие в височном отделе, на границе с ними в наружной половине — единичные островки эпиретинального фиброза, пигментированные лазеркоагуляты, не полностью блокирующие АЗ (рис. 8, 9).



**Рис. 10.** Пациент 3: девочка, 1 год 1 мес, правый глаз, СЭВР IIA. Аvascularная зона с нарастанием эпиретинального фиброза, блокированная лазеркоагулятами

**Fig. 10.** Original fundus picture of the right eye of patient 3, age 13 months, FEVR stage IIA: avascular zone with growth of areas of epiretinal fibrosis, blocked by laser coagulants

УЗИ OU: без акустической патологии, ПЗО OD/OS = 17,2/16,5 мм. ЭРГ OU: общая и ритмическая ЭРГ в норме.

Пациентке поставлен диагноз: «OU: СЭВР, стадия IIA», проведена блокирующая АЗ лазеркоагуляция сетчатки обоих глаз. При наблюдении в течение 8 мес выявлено незначительное прогрессирование в виде увеличения количества фиброзных очагов в АЗ (рис. 10). Дополнительная лазеркоагуляция не проводилась.

Таким образом, у пациентки к 5 мес жизни отмечено развитие стадии IIA СЭВР на обоих глазах.

При проведении молекулярно-генетического исследования у пациентов 2 и 3 выявлена ранее не описанная однонуклеотидная делеция NM\_012193.3(*FZD4*):c1486del, p.(Trp496Glyfs\*17) в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного кодона терминации трансляции.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании у 3 (16,7 %) из 18 пациентов детского возраста с СЭВР обнаружено нарушение нуклеотидной последовательности гена *FZD4*, из них 2 детей — из одной семьи. У всех отмечается ранняя манифестация заболевания. У пациентки 1 отмечается более тяжелое течение заболевания, возможно, в связи с поздней диагностикой. Косоглазие у пациентки 1 могло быть обусловлено тракционным смещением макулы, часто выявляемым при СЭВР.

Вариант нуклеотидной последовательности гена *FZD4* с.1282\_1285delGACA, выявленный у пациентки 1, ранее описан как патогенный. Снижение активности белкового продукта гена *FZD4* вследствие гаплонедостаточности приводит к нарушению активации нисходящего пути  $\beta$ -катенина, что влияет на весь сигнальный путь WNT, регулирующий клеточную пролиферацию и нормальный эмбрио- и васкулогенез [10, 11, 24].

В семье 2 обнаружен ранее не описанный патогенный вариант нуклеотидной последовательности с1486del в гене *FZD4* с тем же молекулярным патогенетическим механизмом, что и обнаруженная у пациентки 1 малая делеция.

По данным литературы, изменения глазного дна при мутациях гена *FZD4* характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом от бессимптомных АЗ на периферии у взрослых пациентов до врожденной двусторонней отслойки

сетчатки [22]. Серповидные, в том числе двусторонние, складки сетчатки являются одним из признаков СЭВР [11, 21, 25–27]. Некоторые авторы предложили считать этот симптом одним из дифференциально-диагностических критериев данного заболевания [25, 26]. Z. Wang и соавт. [11] в 2019 г. установили, что у 67,4 % пациентов со складками сетчатки обнаруживается мутация в одном из генов, ассоциированных с СЭВР. При этом авторы обнаружили мутации в гене *FZD4* у 31,7 % пациентов со складками сетчатки (в 18,5 % случаев генетически подтвержденных двусторонних складок сетчатки, 42,4 % — односторонних) [10]. T. Ranchod и соавт. [21] в 2011 г. обнаружили ретинальные складки у 50,9 % пациентов с СЭВР, S. Nishina и соавт. [27] в 2012 г. диагностировали сосудистые аномалии, характерные для СЭВР, на худшем и парном глазах у 71,5 % пациентов с односторонними врожденными складками сетчатки. У пациента 2 в настоящем исследовании в раннем возрасте в обоих глазах выявлены складки сетчатки, возможно, имеющие врожденный характер.

Z. Wang и соавт. [11] в 2019 г. установили, что только у 52,6 % пациентов с мутацией в гене *FZD4* наблюдалось симметричное по стадиям поражение глаз, а спектр клинических проявлений при данных изменениях был шире, чем при других мутациях. У 2 описанных нами пациентов с подтвержденными вариантами нуклеотидной последовательности гена *FZD4* поражение было асимметричным.

Особенностью изученных случаев явилась ранняя манифестация СЭВР и тяжелое течение заболевания. Поздние стадии заболевания зачастую связаны с несвоевременной диагностикой. В анализируемой выборке 18 детей выявлен еще один случай с клинической картиной, сходной с клиническим примером 1, которая развилась к 12 годам, однако патогенных изменений в исследуемом гене обнаружено не было, что не исключает наследственного характера заболевания. При нарушении, выявленном у семьи 2, у 3 членов семьи развилась СЭВР, однако клиническая картина характеризовалась внутрисемейным клиническим полиморфизмом: АЗ, врожденная складка сетчатки на одном и локальная отслойка сетчатки на парном глазу у сына, АЗ с сосудистыми мальформациями у дочери и АЗ у матери. Можно предположить, что при наличии одной и той же мутации у лиц женского пола заболевание протекает более благоприятно (АЗ), чем у лиц мужского пола (складки сетчатки). Возможно, лучшая выявляемость СЭВР у мужской части населения обусловлена более тяжелым течением заболевания [3, 10, 21].

Несмотря на проведенную лазеркоагуляцию, блокирующую АЗ, возможно развитие сосудистых мальформаций и прогрессирование пролиферации, что подтверждают результаты динамического наблюдения клинических случаев 2 и 3.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении молекулярно-генетического обследования 18 пациентов детского возраста с СЭВР у 3 (в 16,7 % случаях) выявлено изменение нуклеотидной последовательности в гене *FZD4*, что соответствует выявляемости, описанной у больных из США и Англии (14–20 %) [10, 14, 22]. Для выявленных генетических нарушений характерна ранняя манифестация СЭВР, двухстороннее асимметричное поражение. Анализ показал, что пациенты с мутациями в гене *FZD4* не имеют принципиальных фенотипических отличий от случаев, где изменения нуклеотидной последовательности данного гена не выявлены. В нашем исследовании идентифицирована ранее не описанная мутация в гене *FZD4*, подтверждено многообразие фенотипических проявлений даже при одном варианте нарушения нуклеотидной последовательности у 3 членов одной семьи, что характеризует внутрисемейный клинический полиморфизм. При подозрении на СЭВР показано проведение молекулярно-генетической

диагностики с целью подтверждения клиничко-генетического диагноза, что внесет свой вклад в уточнение патогенеза заболевания, поможет в прогнозировании его течения и предотвращении осложнений. Крайне важен детальный осмотр детей в декретированные сроки, особенно при выявлении односторонней патологии глаз.

## Литература/References

1. Criswick V.G., Schepens C.L. Familial exudative vitreoretinopathy. Am. J. Ophthalmol. 1969; 68 (4): 578–94.
2. Pendergast S.D., Trese M.T. Familial exudative vitreoretinopathy: results of surgical management. Ophthalmology. 1998; 105: 1015–23.
3. Xia F., Lyu J., Fe, P., et al. Diagnosis of complicated FEVR preoperatively and intra-/post-operatively: characteristics and risk factors for diagnostic timing. BMC Ophthalmol. 2019; 19 (1): 126. doi: 10.1186/s12886-019-1128-8
4. Gitter K.A., Rothschild H., Waltman D.D., Scott B., Azar P. Dominantly inherited peripheral retinal neovascularization. Arch. Ophthalmol. 1978 Sep; 96 (9): 1601–5. doi: 10.1001/archophth.1978.03910060235009
5. Li Y., Fuhrmann C., Schwinger E., Gal A., Laqua H. The gene for autosomal dominant exudative vitreoretinopathy (Criswick-Schepens) on the long arm of chromosome 11. Am J Ophthalmol. 1992; 113 (6): 712–3. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74800-7
6. Toomes C., Bottomley H. M., Scott S., et al. Spectrum and frequency of *FZD4* mutations in familial exudative vitreoretinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45 (7): 2083–90. doi: 10.1167/iovs.03-1044
7. Ells A., Guernsey D. L., Wallace K., et al. Severe retinopathy of prematurity associated with *FZD4* mutations. Ophthalmic Genetics. 2010; 31 (1): 37–43. doi: 10.3109/13816810903479834
8. Kondo H., Ohno K., Tahira T., et al. Delineation of the critical interval for the familial exudative vitreoretinopathy gene by linkage and haplotype analysis. Hum. Genet. 2001; 108 (5): 368–75. doi: 10.1007/s004390100503
9. Muller B., Orth U., Van Nouhuys C.E., et al. Mapping of the autosomal dominant exudative vitreoretinopathy locus (EVR1) by multipoint linkage analysis in four families. Genomics. 1994; 20 (2): 317–9. doi: 10.1006/geno.1994.1176
10. Chen C., Sun L., Li S., et al. The spectrum of genetic mutations in patients with asymptomatic mild familial exudative vitreoretinopathy. Exp. Eye Res. 2020; 192: 107941. doi: 10.1016/j.exer.2020.107941
11. Wang Z., Chen C., Sun L., et al. Symmetry of folds in FEVR: A genotype-phenotype correlation study. Exp. Eye Res. 2019; 186: 107720. doi: 10.1016/j.exer.2019.107720
12. Han S., Sun J., Yang L., Qi M. Role of NDP- and *FZD4*-Related Novel Mutations Identified in Patients with FEVR in Norrin/-Catenin Signaling Pathway. BioMed Research International. 2020; 2020: 7681926 doi: 10.1155/2020/7681926
13. Gilmour D.F. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. Eye (Lond). 2015; 29 (1): 1–14. doi: 10.1038/eye.2014.70
14. Salvo J., Lyubasyuk V., Xu M., et al. Next-generation sequencing and novel variant determination in a cohort of 92 familial exudative vitreoretinopathy patients. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015; 56 (3): 1937–46. doi: 10.1167/iovs.14-16065
15. Rao Feng-Qin, Cai Xue-Bi, Cheng Fei-Fei, et al. Mutations in LRP5, *FZD4*, TSPAN12, NDP, ZNF408, or KIF11 genes account for 38.7% of Chinese patients with familial exudative vitreoretinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017. 58 (5): 2623–9. doi: 10.1167/iovs.16-21324
16. Hiroyuki K., Eiichi U., Shunji K., Koichiro H. Risk allele of the *FZD4* gene for familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmic Genetics. 2018; 39 (3): 405–6. doi: 10.1080/13816810.2017.1401090
17. Wang X., Feng Y., Li J., et al. Retinal diseases caused by mutations in genes not specifically associated with the clinical diagnosis. PLoS One. 2016; 11 (10): e0165405. doi: 10.1371/journal.pone.0165405
18. Wang Y., Rattner A., Zhou Y., et al. Norrin/frizzled 4 signaling in retinal vascular development and blood brain barrier plasticity. Cell. 2012; 151 (6): 1332–44. doi: 10.1016/j.cell.2012.10.042
19. Xu Q., Wang Y., Dabdoub A., et al. Vascular development in the retina and inner ear: control by Norrin and frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair. Cell. 2004; 116 (6): 883–95. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00216-8
20. Qin M., Hayashi H., Oshima K., et al. Complexity of the genotype-phenotype correlation in familial exudative vitreoretinopathy with mutations in the LRP5 and/or *FZD4* genes. Hum Mutat. 2005; 26 (2): 104–12. doi: 10.1002/humu.20191
21. Ranchod T.M., Ho L.Y., Drenser K.A., et al. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 2011; 118 (10): 2070–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.06.020
22. Toomes C., Bottomley H. M., Scott S., et al. Spectrum and frequency of *FZD4* mutations in familial exudative vitreoretinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45 (7): 2083–90. doi: 10.1167/iovs.03-1044
23. Nallathambi J., Shukla D., Rajendran A., et al. Identification of novel *FZD4* mutations in Indian patients with familial exudative vitreoretinopathy. Mol. Vis. 2006; 12: 1086–92.
24. Niehrs C., Acebron S. P. Mitotic and mitogenic Wnt signalling. EMBO J. 2012; 31 (12): 2705–13. doi: 10.1038/emboj.2012.124

25. Nishimura M., Yamana T., Sugino M., et al. Falciform retinal fold as sign of familial exudative vitreoretinopathy. Jpn. J. Ophthalmol. 1983; 27 (1): 40–53. Jpn J Ophthalmol. 1983; 27 (1): 40–53.
26. van Nouhuys C.E. Dominant exudative vitreoretinopathy and other vascular developmental disorders of the peripheral retina. Doc. Ophthalmol. 1982; 54 (1–4): 1–414. doi: 10.1007/BF00183127
27. Nishina S., Suzuki Y., Yokoi T., et al. Clinical features of congenital retinal folds. American journal of ophthalmology. 2012; 153 (1): 81–7. doi: 10.1016/j.ajo.2011.06.002

**Вклад авторов в работу:** Л.А. Катаргина, В.В. Кадышев, Е.В. Денисова, Е.А. Гераскина — концепция и дизайн исследования; Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, В.В. Кадышев, Е.А. Гераскина — написание текста; Е.А. Гераскина, Е.В. Денисова, В.В. Кадышев, И.В. Зольникова, А.В. Марахонов, С.А. Гарифуллина — сбор и обработка материала; Р.А. Зинченко, В.В. Кадышев, Е.В. Денисова, Л.А. Катаргина, И.В. Зольникова — редактирование. **Author's contribution:** L.A. Katargina, V.V. Kadyshchev, E.V. Denisova, E.A. Geraskina — concept and design of the study; L.A. Katargina, E.V. Denisova, V.V. Kadyshchev, E.A. Geraskina — writing of the article; E.A. Geraskina, E.V. Denisova, V.V. Kadyshchev, I.V. Zolnikova, A.V. Marakhonov, S.A. Garifullina — data collection and processing; R.A. Zinchenko, V.V. Kadyshchev, E.V. Denisova, L.A. Katargina, I.V. Zolnikova — editing of the article.

Поступила: 23.04.2021. Переработана: 20.04.2021. Принята к печати: 26.05.2021  
Originally received: 23.04.2021. Final revision: 20.04.2021. Accepted: 26.05.2021

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

<sup>2</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

<sup>3</sup> ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1, Москва, 105064, Россия

**Людмила Анатольевна Катаргина** — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, заместитель директора по научной работе<sup>1</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-4857-0374

**Виталий Викторович Кадышев** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики Института высшего и дополнительного профессионального образования<sup>2</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0001-7765-3307

**Екатерина Валерьевна Денисова** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей<sup>1</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0003-3735-6249

**Елизавета Александровна Гераскина** — аспирант отдела патологии глаз у детей<sup>1</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-5306-2534

**Андрей Владимирович Марахонов** — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, доцент кафедры медицинской генетики Института высшего и дополнительного профессионального образования<sup>2</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-0972-5118

**Софья Айдаровна Гарифуллина** — младший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии<sup>2</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-1326-8706

**Инна Владимировна Зольникова** — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова<sup>1</sup>, профессор кафедры офтальмогенетики Института высшего и дополнительного профессионального образования<sup>2</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0001-7264-396X

**Рена Абулфазовна Зинченко** — д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии, заместитель директора по научно-клинической работе<sup>2</sup>, главный научный сотрудник отдела исследований общественного здравоохранения<sup>3</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-1326-8706

**Для контактов:** Елизавета Александровна Гераскина, slinko.amalgam@yandex.ru

<sup>1</sup> Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

<sup>2</sup> N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

<sup>3</sup> N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 12, bldg 1, Vorontsovo pole St., Moscow, 105064, Russia

**Lyudmila A. Katargina** — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of children's eye pathology, deputy director<sup>1</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-4857-0374

**Vitaly V. Kadyshchev** — Cand. of Med. Sci., senior researcher, laboratory of genetic epidemiology, head of the chair of ophthalmogenetics, Institute of Higher and Continuing Professional Education<sup>2</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0001-7765-3307

**Ekaterina V. Denisova** — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of children's eye pathology<sup>1</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0003-3735-6249

**Elizaveta A. Geraskina** — PhD student, department of children's eye<sup>1</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-5306-2534

**Andrey V. Marakhonov** — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, laboratory of genetic epidemiology, assistant professor of chair of medical genetics, Institute of higher and continuing professional education<sup>2</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-0972-5118

**Sofya A. Garifullina** — junior researcher, laboratory of genetic epidemiology<sup>2</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-1326-8706

**Inna V. Zolnikova** — Dr. of Med. Sci., senior research, Kravkov laboratory of clinical electrophysiology of vision<sup>1</sup>, professor of chair of ophthalmogenetics<sup>2</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0001-7264-396X

**Rena A. Zinchenko** — Dr. of Med. Sci., professor, head of laboratory of genetic epidemiology, deputy director<sup>2</sup>, principal researcher, department of public health research<sup>3</sup>, ORCID ID — orcid.org/0000-0002-1326-8706

**Contact information:** Elizaveta A. Geraskina, slinko.amalgam@yandex.ru





<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-60-64>

# Спектрофлуориметрическое исследование зоны лимба у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

В.В. Нероев<sup>1</sup>, В.В. Гарькавенко<sup>2✉</sup>, В.В. Салмин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105026, Россия

<sup>2</sup> КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница им. профессора П.Г. Макарова», ул. Никитина, д. 1в, Красноярск, 660011, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия

**Цель работы** — оценить гипоксические изменения конъюнктивы в зоне лимба у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) при длительных инстилляциях аналогов простагландинов. **Материал и методы.** Спектрофлуориметрическое исследование зоны лимба провели 202 пациентам в возрасте 56–87 лет с ПОУГ в развитой и далеко зашедшей стадиях. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты в возрасте  $69,4 \pm 10,3$  года, получавшие бета-блокаторы (ББ) и ингибиторы карбоангидразы (ИКА) в течение 5–10 мес, из них с развитой стадией ПОУГ было 39 (30,2 %) пациентов, с далеко зашедшей — 90 (69,7 %). Вторую группу составили пациенты в возрасте  $72,3 \pm 9,4$  года, получавшие в течение 5–10 мес помимо ББ и ИКА еще и аналоги простагландинов (ПГ), из них с развитой стадией ПОУГ был 21 (28,7 %) пациент, с далеко зашедшей стадией — 52 (71,23 %). **Результаты.** У пациентов, использующих инстилляции ПГ, отношение интенсивности флуоресценции в области длин волн 410/520 нм NADH/FAD ( $0,352 \pm 0,043$ ) достоверно выше, чем у пациентов без такой терапии ( $0,319 \pm 0,047$ ), что можно интерпретировать как гипоксическое состояние зоны лимба. **Заключение.** Спектрофлуориметрическое исследование пациентов с ПОУГ, принимающих аналоги ПГ, может быть полезно для выявления у них ишемии в зоне лимба, так как у этой категории пациентов велика вероятность формирования рубцовых изменений в области фильтрационной подушки в раннем послеоперационном периоде после антиглаукомных вмешательств.

**Ключевые слова:** глаукома; открытоугольная глаукома; флуоресценция; аналоги простагландинов

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Нероев В.В., Гарькавенко В.В., Салмин В.В. Спектрофлуориметрическое исследование зоны лимба у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 60–4.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-60-64>

## A spectrofluorimetric study of the limbal area in patients with primary open-angle glaucoma

Vladimir V. Neroev<sup>1</sup>, Viktor V. Gar'kavenko<sup>2✉</sup>, Vladimir V. Salmin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

<sup>2</sup> Makarov Ophthalmology Clinical Hospital, 1v, Nikitina St., Krasnoyarsk, 660011, Russia

<sup>3</sup> Krasnoyarsk Voyno-Yasenetsky State Medical University, 1, Partizana Zhelezniaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia  
victor-unique@yandex.ru

**Purpose:** to evaluate hypoxic changes in the limbus area conjunctiva of patients with primary open-angle glaucoma (POAG) treated with prolonged instillations of prostaglandin (PG) analogs. **Material and methods.** A spectrofluorimetric study of the limbus zone was carried out



in 202 patients aged 56–87 years with POAG in the developed and advanced stages, divided into 2 groups. Group 1 consisted of patients aged  $69.4 \pm 10.3$  years who received beta-blockers (BB) and carbonic anhydrase inhibitors (ICA) for 5–10 months; of these, 39 (30.2 %) had a developed stage of POAG and 90 (69.7 %) had advanced POAG. Group 2, aged  $72.3 \pm 9.4$ , received PG analogs, in addition to BB and ICA, for 5–10 months. In this group, 21 (28.7 %) patients had developed POAG and 52 (71.23 %) had advanced POAG. **Results.** The patients who received PG instillations showed a significantly higher ratio of fluorescence intensity in the wavelength range of 410/520 nm NADH/FAD ( $0.352 \pm 0.043$ ) than those receiving no such therapy ( $0.319 \pm 0.047$ ), which can be interpreted as a hypoxic state of the limbus area. **Conclusion.** Spectrofluorimetric testing of POAG patients taking PG analogs can be useful for detecting ischemia in the limbus area, because this category of patients are very likely to form cicatricial changes in the area of the filtration cushion in the early postoperative period after antiglaucomatous interventions.

**Keywords:** glaucoma; open-angle glaucoma; fluorescence; prostaglandin analogs

**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.

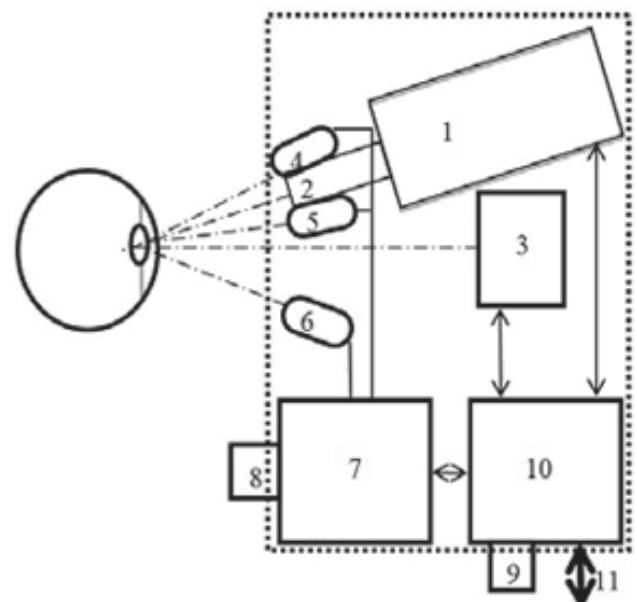
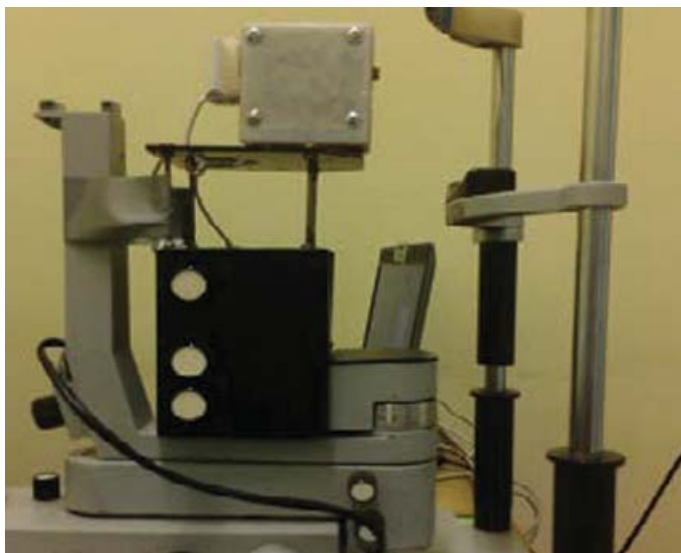
**For citation:** Neroev V.V., Garkavenko V.V., Salmin V.V. A spectrofluorimetric study of the limbal area in patients with primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2021; 14(4): 60–4 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-60-64>

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является основной причиной необратимой слепоты в мире [1]. Наличие обширного арсенала антиглаукомных препаратов не всегда обеспечивает желаемые результаты у пациентов с ПОУГ, поэтому вторым этапом их лечения является проведение перфорирующих или неперфорирующих хирургических вмешательств с целью нормализации внутриглазного давления (ВГД) и предотвращения повреждения ганглиозных клеток сетчатки [2, 3]. В соответствии с IV изданием Европейского глаукомного руководства факторами риска рубцевания конъюнктивы при таких вмешательствах являются молодой возраст, воспалительные заболевания глаз, продолжительная местная медикаментозная терапия с использованием нескольких препаратов [4]. В настоящее время препаратами выбора в лечении ПОУГ являются аналоги простагландинов (ПГ) [5, 6], при этом многими авторами описано их побочное действие [7–9]. Одним из ярко выраженных побочных эффектов является гиперемия конъюнктивы преимущественно в области лимба, где, собственно, и идет формирование фильтрационной подушки [10]. Сообщается также, что аналоги ПГ вызывают негрануломатозный и в меньшей степени грануломатозный передний увеит, поскольку предполагает-

ся, что активность ПГ стимулирует воспаление [11]. Кроме того, многие авторы считают, что выраженную инъекцию вызывает консервант — бензалкония хлорид (БАХ) [12, 13]. В то же время имеются данные о том, что различие в гиперемии конъюнктивы при применении аналогов ПГ с БАХ и без него клинически незначимо [14].

Для оценки изменений конъюнктивы и, в частности, зоны лимба мы предложили использовать методику спектрофлуориметрии, так как она может объективно оценить уровень окислительного стресса в живых тканях [15, 16]. N. Nimogi и соавт. [17], обследуя пациентов с ПОУГ, отметили корреляционную связь между показателями окислительного стресса кожи человека и показателями компьютерной периметрии (MD, PSD). Инъекция сосудов соответствует перераспределению кровотока, в результате чего возрастает риск ишемизирования и развития периваскулярных нарушений у пациентов с ПОУГ, что можно оценить, используя спектрофлуориметрические показатели NADH (никотинамидадениндинуклеотид фосфата) [18].

В процессе биохимических реакций в тканях меняется относительное содержание основных флуорофоров, харак-



**Рисунок.** Малогабаритный офтальмологический спектрофлуориметр, установленный на штатив щелевой лампы

**Figure.** Compact ophthalmological spectrofluorimeter mounted on the slit lamp support

теризующихся собственной флуоресценцией. Основными флуорофорами тканей являются коллаген, эластин, NADH, флавопротеиды (FAD), аскорбиновая кислота, которые участвуют во всех окислительно-восстановительных процессах и реакциях восстановительного биосинтеза, поэтому любые сдвиги в клеточном метаболизме отражаются в динамике их свойств. Молекула NADH участвует в важнейших биохимических окислительно-восстановительных внутриклеточных процессах, таких как гликолиз, цикл Кребса, дыхание.

Спектрофлуориметрическая диагностика основана на регистрации флуоресценции эндо- и экзогенных флуорофоров. Исследование аутофлуоресценции осуществляется путем возбуждения ее излучением длиной волны 340 нм. Это связано с тем, что основной флуорофор NADH имеет пик поглощения на длине волны 340 нм [19]. С помощью спектрофлуориметрии доказано, что ношение мягких контактных линз влияет на ишемическое состояние зоны лимба [20]. На сегодняшний день разработана и запатентована методика диагностики пациентов с возрастной и осложненной катарактой при помощи офтальмологического спектрофлуориметра, на основе полученных данных можно оценить необходимое время ультразвукового воздействия на хрусталик [21]. Доказана безопасность разработанного малогабаритного офтальмологического спектрофлуориметра, светодиоды которого, подобно лазерным источникам, характеризуются высокой степенью монохроматичности излучения и обладают высокой яркостью. Данное устройство отвечает санитарным нормам и правилам эксплуатации лазеров (СанПин 5804-91), не оказывает воздействия на сетчатку глаза, что подтверждается отсутствием изменений электроретинограммы после его использования для спектрофлуориметрического диагностического обследования [22].

**ЦЕЛЬ** работы — оценить изменения зоны лимба у пациентов с ПОУГ на фоне длительных инстилляций аналогов ПГ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для персонифицированной оценки риска развития воспаления с формированием рубцовой фильтрационной подушки при хирургии глаукомы использовался анализ спектрофлуориметрических показателей с эмиссией от 410 до 440 нм (пики, характерные для коллагена и NADH). Увеличение этих показателей является свидетельством как ишемических нарушений (аккумуляция NADH в клетке из-за торможения митохондриального дыхания и гликолиза), так и стимуляции коллагенпродуцирующей активности фибробластов (индуцируется гипоксией). Спектрофлуориметрия проводилась по индивидуальной методике при помощи офтальмологического спектрофлуориметра, разработанного в НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, на базе КГБУЗ ККОКБ им. проф. П.Г. Макарова и [20, 21].

На функциональной схеме (рисунок) показан принцип работы офтальмологического спектрофлуориметра: информацию о спектрах получают с помощью спектрометра (1); излучение от исследуемого объекта поступает в спектрометр через конденсорную линзу (2); для визуального наблюдения за глазом пациента в состав прибора включена миниатюрная USB-видеокамера (3); для возбуждения флуоресценции используется диагональное излучение двумя светодиодами со скрещивающимися под острым углом пучками (4, 5); для удобства наведения системы на объект в условиях слабого освещения используется белый светодиод подсветки (6), дающий рассеянное излучение; для включения и выключения светодиодов, синхронных с запуском спектрометра,

**Таблица.** Показатели интенсивности флуоресценции в различных клинических группах

**Table.** Fluorescence intensity measures in different clinical groups

Показатели Parameters	1-я группа 1st group	2-я группа 2nd group	p
Количество пациентов Number of patients	129	73	
ВГД, мм рт. ст. Intraocular pressure, mm Hg	18,0 ± 2,7	19,0 ± 2,1	0,001
Среднее значение интенсивности флуоресценции Mean fluorescence intensity	0,319 ± 0,047	0,352 ± 0,043	0,0002

используется аппаратно-программное устройство управления светодиодами (7). Запуск сигнала запуска измерения осуществляется нажатием кнопки на рукоятке прибора (8) либо по команде с компьютера. Для удобства хранения информации (данные измерений, снимки с видеокамеры, программное обеспечение) используется модуль флэш-памяти (9) компьютера (10).

Всего обследовано 202 пациента с ПОУГ в возрасте 56–87 лет, в том числе 109 (53,96 %) женщин и 93 (46,03 %) мужчины, из них 60 (29,7 %) пациентов с развитой стадией ПОУГ и 142 (70,3 %) пациента с далеко зашедшей стадией.

Первую группу составили пациенты в возрасте 69,4 ± 10,3 года, 60 (46,5 %) мужчин и 69 (53,4 %) женщин, получавшие бета-блокаторы (ББ) и ингибиторы карбоангидразы (ИКА) в течение 5–10 мес, из них с развитой стадией ПОУГ было 39 (30,2 %) пациентов, с далеко зашедшей — 90 (69,7 %).

Вторую группу составили пациенты в возрасте 72,3 ± 9,4 года, 33 (45,2 %) мужчины и 40 (54,8 %) женщин, получавшие в течение 5–10 мес помимо ББ и ИКА еще и аналоги ПГ, из них с развитой стадией ПОУГ был 21 (28,7 %) пациент, с далеко зашедшей стадией — 52 (71,23 %).

Пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимы по полу, возрасту и стадиям глаукомной нейропатии.

Все пациенты были с компенсированным офтальмотонусом. Тонометрию проводили с помощью тонометра Маклакова массой 10 г. Среднее значение исходного ВГД составило 18,2 ± 3,4 мм рт. ст.

Статистический анализ результатов проведен на персональном компьютере при помощи Microsoft Office Excel 2010 и пакета прикладных программ Statistica v. 13.0 StatSoft Inc. (США) и SPSS 22 (IBM). Полученные выборки характеризуются как нормально распределенные, поэтому для них рассчитывали выборочное среднее и стандартное отклонение. Для сравнения нормально распределенных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных нормированных на среднее значение спектров флуоресценции при ультрафиолетовом возбуждении (375 нм) зоны лимба в исследованных группах получен спектр t-критерия. Найденные реперные длины волн для спектров, нормированных на среднее значение, соответствуют коллагену и связанному NADH 410-420 нм и FAD 525 нм.

Для оценки влияния предполагаемого действия аналогов ПГ мы использовали критерий  $h_a = I_{410}/I_{525}$  — отношение интенсивностей флуоресценции на длинах волн 410 и 525 нм.

В таблице приведены данные t-теста для указанного критерия при сравнении 1-й (без использования аналогов ПГ) и 2-й (с использованием аналогов ПГ) группы.

Уровень ВГД в 1-й и 2-й группах на момент спектрофлуориметрического исследования был компенсированным ( $18,0 \pm 2,7$  и  $19,0 \pm 2,1$  соответственно).

Как видно из таблицы, во 2-й группе отношение интенсивности флуоресценции в области длин волн 410/520 нм NADH/FAD выше, чем в 1-й, что можно интерпретировать как гипоксическое состояние зоны лимба у пациентов, применяющих аналоги ПГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спектрофлуориметрическое исследование пациентов с ПОУГ, принимающих аналоги ПГ, может быть полезно для выявления у них ишемии в зоне лимба, так как у этой категории пациентов велика вероятность формирования рубцовых изменений в области фильтрационной подушки в раннем послеоперационном периоде после антиглаукомных вмешательств.

## Литература/References

1. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S., et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health.* 2017; 5 (12): e1221–e1234. doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5
2. Watson P.G., Jakeman C., Ozturk M., et al. The complications of trabeculectomy (a 20-year follow-up). *Eye.* 1990; 4: 425–438. doi: 10.1038/eye.1990.54
3. Lim K.S., Allan B.D.S., Lloyd A.W., Muir A., Khaw P.T. Glaucoma drainage devices: past, present, and future. *Br. J. Ophthalmol.* 1998; 82:1083–1089.
4. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition ed: Savona, Italy, PubliComm; 2014.
5. Li T., Lindsley K., Rouse B., et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123: 129–140.
6. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Волжанин А.В., Мураховская Ю.К. Эффективность и безопасность применения биматопроста в стартовой гипотензивной терапии при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома.* 2019;18 (1): 33–8. [Erichew V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Volzhanin A.V., Murakhovskaya Yu.K. Bimatoprost efficacy and safety as an initial hypotensive therapy in primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2019; 18 (1): 33–8 (in Russian)]. https://doi.org/10.25700/NJG.2019.01.05
7. Arcieri E.S., Santana A., Rocha F.N., et al. Blood-aqueous barrier changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia: a 6-month randomized trial. *Arch. Ophthalmol.* 2005 Feb; 123 (2): 186–92. doi: 10.1001/archoph.123.2.186
8. Feldman R.M. Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2003 Feb; 19 (1): 23–35. doi: 10.1089/108076803762718088
9. Казанова С.Ю. Побочные эффекты аналогов простагландинов, используемых в офтальмологической практике. *Российский офтальмологический журнал.* 2021; 14 (2): 85–9. [Kazanova S.Yu. Adverse effects of prostaglandin analogues used in ophthalmological practice. *Russian ophthalmological journal.* 2021; 14 (2): 85–9 (in Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-85-89
10. Петров С.Ю., Ловпаче Дж.Н., Лоскутов И.А., Сафонова Д.М. Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей переднего отрезка глаза и исход фистулизирующей хирургии глауком. *Офтальмологические ведомости.* 2017; 10 (4): 41–7. [Petrov S.Yu., Lovpache Dzh. N., Loskutov I.A., Safronova D.M. The influence of local IOP-lowering therapy on the anterior segment tissues and outcome of glaucoma filtering surgery. *Oftal' mologicheskie vedomosti.* 2017; 10 (4): 41–7 (in Russian)]. doi: 10.17816/OVI0441-47
11. Chiam P. Travoprost induced granulomatous anterior uveitis. *Case Rep. Ophthalmol. Med.* 2011; 2011: 507073. https://doi.org/10.1155/2011/507073
12. Peace J., Ahlberg P., Wagner M., et al. Polyquaternium-1-preserved travoprost 0.003% or benzalkonium chloride-preserved travoprost 0.004% for glaucoma and ocular hypertension. *Am. J. Ophthalmol.* 2015 Aug; 160 (2): 266–74.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.04.041
13. Walimbe T., Chelerkar V., Bhagat P., et al. Effect of benzalkonium chloride free latanoprost ophthalmic solution on ocular surface in patients with glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2016 May 9; 10: 821–7. doi: 10.2147/OPTH.S102976
14. Hornubia F., Garcia-Sanchez J., Polo V., et al. Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93 (3): 316–321. doi: 10.1136/bjo.2007.135111
15. Vladimirova E.S., Salmin V.V., Salmina A.B., et al. Fluorescence diagnosis of the status of the human lens in vivo. *Journal of Applied Spectroscopy.* 2012; 79 (1): 126–130. doi: 10.20333/25000136-2014-1-39-43
16. Salmin V.V., Lazarenko V.I., Salmina A.B., Hovalyg M.Sh., Vladimirova E.S. Diagnostics of the cornea pathology by the laser-fluorescence spectroscopy method. *Journal of Applied Spectroscopy.* 2012; 4: 646–50. doi: 10.1007/s10812-012-9649-4
17. Himori N., Kunikata H., Kawasaki R., et al. The association between skin autofluorescence and mean deviation in patients with open-angle glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2017; 101: 233–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309504
18. Himori N., Kunikata H., Shiga Y., et al. The association between systemic oxidative stress and ocular blood flow in patients with normal-tension glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016; 254 (2): 333–41. doi: 10.1007/s00417-015-3203-z
19. Владимиров Е.С., Салмин В.В., Салмина А.Б. Флуоресцентная диагностика состояния хрусталика человека in vivo. *Журнал прикладной спектроскопии.* 2012; 79 (1): 136–40. [Vladimirova E.S., Salmin V.V., Salmina A.B. Fluorescent diagnostics of a condition of a human crystalline lens in vivo. *Journal of applied spectroscopy.* 2012; 79 (1): 136–40 (in Russian)].
20. Salmin V., Gar'kavenko V., Levchenko J., et al. UVA-induced autofluorescence spectroscopy in ophthalmology. In: Asia Communications and Photonics Conference 2014; OSA Technical Digest (online), paper ATh3A.203. doi: 10.1364/ACPC.2014.ATh3A.203
21. Гарькавенко В.В., Салмин В.В., Лазаренко В.И. и др. Определение тактики хирургии катаракты на основании данных спектрофлуориметрического исследования хрусталика. *Российский офтальмологический журнал.* 2017; 10 (4): 16–9. [Gar'kavenko V.V., Salmin V.V., Lazarenko V.I., et al. Choosing the cataract surgery approach on the basis of spectrofluorometric examination of the of lens. *Russian ophthalmological journal.* 2017; 10 (4): 16–9 (in Russian)]. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-16-19
22. Нероев В.В., Гарькавенко В.В., Шапиро Л.А., Салмин В.В. Оценка состояния электрогенеза сетчатки при ультрафиолетовом спектрофлуориметрическом исследовании глаза. *Российский офтальмологический журнал.* 2020; 13 (2): 41–4. [Neroev V.V., Gar'kavenko V.V., Shapiro L.A., Salmin V.V. Assessment of retina electrogenesis in ultraviolet spectrofluorimetry of the eye. *Russian ophthalmological journal.* 2020; 13 (2): 41–4 (in Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-41-44

**Вклад авторов работу:** В.В. Нероев — научный консультант; В.В. Гарькавенко — исследование пациентов, написание статьи; В.В. Салмин — разработка спектрофлуориметра, разработка методики исследования.

**Author's contribution:** V.V. Neroev — scientific supervisor; V.V. Gar'kavenko — examination of the patients, writing of the article; V.V. Salmin — development of the spectrofluorimeter and the research technique.

Поступила: 19.03.2021. Переработана: 22.03.2021. Принята к печати: 26.03.2021

Originally received: 19.03.2021. Final revision: 22.03.2021. Accepted: 26.03.2021

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,  
ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105026, Россия

**Владимир Владимирович Нероев** — академик РАН, д-р мед. наук,  
профессор, директор

КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая  
больница им. профессора П.Г. Макарова», ул. Никитина, д. 1в, Крас-  
ноярск, 660011, Россия

**Виктор Валерьевич Гарькавенко** — канд. мед. наук, заведующий  
2-м микрохирургическим отделением

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский универси-  
тет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», ул. Партизана Желез-  
няка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия

**Владимир Валерьевич Салмин** — д-р физ.-мат. наук, доцент, заве-  
дующий кафедрой медицинской и биологической физики

Для контактов: Виктор Валерьевич Гарькавенко,  
victor-unique@yandex.ru

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

**Vladimir V. Neroev** — academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor,  
director

*Makarov Ophthalmology Clinical Hospital, 1v, Nikitina St., Krasnoyarsk,  
660011, Russia*

**Victor V. Gar'kavenko** — Cand. of Med. Sci., head of ophthalmological  
department

*Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-  
Yasenetsky, 1, Partizana Zhelezniaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia*

**Vladimir V. Salmin** — Dr. of Phys-Math. Sci., associate professor, head  
of chair of medical and biological physics

Contact information: Victor V. Gar'kavenko,  
victor-unique@yandex.ru





<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-65-73>

# Комплексный анализ клинико-морфометрических признаков атрофических форм возрастной макулярной дегенерации

Н.В. Нероева, М.В. Рябина, А.Г. Кармокова<sup>✉</sup>, В.В. Нероев

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

*Атрофическая форма поздней стадии возрастной макулярной дегенерации (ВМД) представляет собой распространенную причину тяжелой потери зрения. В настоящее время предложена новая система классификации, согласно которой выделяются два типа атрофии при поздней стадии ВМД, требующие более детального изучения: друзо-ассоциированная географическая атрофия (ГА), являющаяся конечной стадией прогрессирования сухой формы ВМД, и макулярная атрофия (МА), возникающая на фоне влажной ВМД, в том числе и на фоне лечения ингибиторами ангиогенеза. Цель работы — провести комплексный анализ клинико-морфометрических признаков атрофических форм ВМД. Материал и методы. Обследованы 48 пациентов (61 глаз) в возрасте 48–84 лет с ГА (1-я группа) и МА (2-я группа), а также 25 здоровых добровольцев (35 глаз), сопоставимых по возрасту (группа контроля). Кроме стандартных офтальмологических обследований, проведено исследование аутофлюоресценции (АФ) глазного дна с измерением площади поражения, фоторегистрация глазного дна, оптическая когерентная томография (ОКТ) в стандартном режиме, режиме улучшенной глубины изображения (Enhanced Depth Image), Multicolor и ОКТ-ангиография (ОКТА). Результаты. Сравнительный анализ двух атрофических форм ВМД показал, что в глазах с ГА достоверно чаще встречались фокусы атрофии с захватом фовеа, а в глазах с МА, напротив, чаще были зафиксированы атрофические фокусы без захвата фовеа ( $p < 0,05$ ). Тубуляцию фоторецепторов диагностировали преимущественно в глазах с ГА ( $p < 0,05$ ). При морфометрическом анализе зафиксировано значимое уменьшение субфовеальной толщины хориоидеи в группах с ГА и МА относительно контроля ( $p < 0,05$ ), при этом не выявлено достоверных различий при сравнении групп между собой. Оценка частоты выявления типов паттернов АФ глазного дна в 1-й и 2-й группах и их последующий сравнительный анализ показали, что у пациентов с ГА выявляются все типы паттернов, включая неоднородный и окаймляющий ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе с МА выявлены диффузный и фокальный типы паттернов, при этом в данной группе диффузный паттерн определяли достоверно чаще ( $p < 0,05$ ). Заключение. Выявлены основные семиологические признаки и морфометрические параметры, изучены их особенности и распространенность при ГА и МА, которые могут обладать диагностической и прогностической значимостью при ведении и лечении пациентов с данным заболеванием.*

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация; географическая атрофия; макулярная атрофия; хориоидальная неоваскуляризация; оптическая когерентная томография; оптическая когерентная томография — ангиография; аутофлюоресценция глазного дна

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Нероева Н.В., Рябина М.В., Кармокова А.Г., Нероев В.В. Комплексный анализ клинико-морфометрических признаков атрофических форм возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 65–73. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-65-73>

# An integrated analysis of clinical and morphometric indications of atrophic forms of age-related macular degeneration

Natalia V. Neroeva, Marina V. Ryabina, Asiyat G. Karmokova✉, Vladimir V. Neroev

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia  
asyakarma17@gmail.com

*The atrophic form of late age-related macular degeneration (AMD) is a common cause of severe vision loss. Recently, a new classification system has been proposed, which identifies two types of atrophy in the late stage of AMD that require a more detailed study: (1) drusen-associated geographic atrophy (GA), which is the final stage of progression of dry AMD, and (2) macular atrophy (MA), which occurs in wet AMD, including the period of AMD treatment with angiogenesis inhibitors. **Purpose:** an integrated analysis of clinical and morphometric signs of atrophic AMD forms. **Material and methods.** 48 people (61 eyes) aged 48–84 with GA (group 1) and MA (group 2) and a control group, recruited from age-matching 25 healthy volunteers (35 eyes), underwent standard ophthalmological examinations, fundus autofluorescence (FAF) with lesion area measurement, fundus photography, optical coherence tomography (OCT) in the standard mode and Enhanced Depth Image Mode, Multicolor, and OCT angiography. **Results.** The comparative analysis of two atrophic AMD forms showed that in GA eyes, foci of atrophy capturing the fovea were significantly more common, while, contrariwise in MA eyes atrophic foci not capturing the fovea were more frequent ( $p < 0.05$ ). Photoreceptor tubulation was diagnosed mainly in eyes with GA ( $p < 0.05$ ). The morphometric analysis showed a significant decrease in the subfoveal thickness of the choroid in the groups with GA and MA as compared to the control ( $p < 0.05$ ), whilst no significant differences between two groups were noted. The assessment of the frequency of occurrence of types of fundus AF patterns in groups 1 and 2 followed by a comparative analysis, showed the presence of all types of patterns in GA patients, including the heterogeneous and the bordering pattern ( $p < 0.05$ ). In the MA group, diffuse and focal types of patterns were revealed, while the frequency of the diffuse pattern turned out to be significantly more frequent ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** The integrated analysis revealed the main semiological signs and morphometric parameters, their features and prevalence in GA and MA, which may have diagnostic and prognostic importance for the management and treatment of patients with AMD.*

**Keywords:** age-related macular degeneration; geographic atrophy; macular atrophy; choroidal neovascularization; optical coherence tomography; optical coherence tomography-angiography; fundus autofluorescence

**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:** Neroeva N.V., Ryabina M.V., Karmokova A.G., Neroev V.V. An integrated analysis of clinical and morphometric indications of atrophic forms of age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 65-73 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-65-73>

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной центральной потери зрения в развитых странах, затрагивающих 10 % людей старше 65 лет и более 25 % людей старше 75 лет [1]. Данные метаанализа показали, что к 2040 г. число людей в мире с данным заболеванием достигнет 288 млн человек [2]. Частота выявления ВМД на ранних стадиях оценивается в 6,8 %, а на поздних стадиях — в 1,5 % [3]. ВМД характеризуется поражением сетчатки в макулярной зоне с повреждением как отдельных структур комплекса «фоторецептор / ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) / мембрана Бруха / хориокапилляр», так и с нарушением взаимосвязи между указанными компонентами. Первоочередность повреждения компонентов в данном комплексе связывают с формой ВМД [4]. Поздняя стадия ВМД, включающая хориоидальную неоваскулярную мембрану (ХНВ) (влажную форму) и географическую атрофию (ГА) (сухую форму), связана с существенными прогрессирующими нарушениями зрения [5]. При ведении пациентов описаны случаи трансформации одной формы ВМД в другую [6–11]. Это позволило сделать вывод, что эти формы ВМД не являются взаимоисключающими.

В 2017 г. была собрана международная группа независимых экспертов Classification of Atrophy Meetings (CAM), которая занимается утверждением терминологии, определением новых диагностических критериев и разработкой расширенной классификации различных видов атрофии при ВМД. В рамках этих встреч CAM-группой было предложено использовать термин ГА для обозначения конечной стадии прогрессирования сухой формы ВМД без признаков неоваскулярной мембраны, а при наличии ХНВ (в том числе ранее существующей) следует использовать термин «макулярная атрофия» (МА) [12].

Несмотря на успехи в лечении влажной формы ВМД, которые связаны с применением ингибиторов ангиогенеза, ретроспективные данные многоцентровых клинических исследований свидетельствуют о необходимости долгосрочного наблюдения за пациентами, получавшими антиангиогенную терапию, как для мониторинга отдаленных функциональных результатов, так и для оценки ее эффективности в связи с риском развития атрофических изменений. При этом прямое воздействие препаратов — ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (анти-VEGF) на развитие и рост МА остается предметом споров [10–12]. Данные, описывающие

признаки, которые могут предшествовать возникновению МА, достаточно разноречивы [13].

Комплексный подход с применением различных инструментальных методов обследования играет ключевую роль в диагностике и мониторинге атрофической формы ВМД, так как позволяет полноценно оценить состояние РПЭ и сетчатки. Технология спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) предоставляет возможность неинвазивно получать изображения поперечного сечения сетчатки с определением локализации и характера изменений нейросенсорной сетчатки и прилегающих структур [12, 14]. А разработка режима улучшенной глубины изображения Enhanced Depth Image (EDI-ОКТ) позволяет оценить структуры за пределами мембраны Бруха, в частности хориоидею и хориосклеральный интерфейс, делая возможным количественный анализ толщины хориоидеи [15]. Аутофлюоресценция (АФ) глазного дна имеет диагностическое значение в анализе состояния РПЭ, оценке площади поражения и прогрессирования атрофических изменений [16–18]. ОКТ-ангиография (ОКТА) представляет собой неинвазивный метод первой линии диагностики влажной ВМД, показавший высокую чувствительность и специфичность в выявлении ХНВ. В настоящее время показана целесообразность применения ОКТА при ГА с целью диагностики ХНВ и оценки состояния кровотока на уровне хориокапилляров [19, 20].

В то же время необходимы клинические исследования, направленные на выявление отличительных признаков, характерных для той или иной формы атрофии, с комплексным применением инструментальных методов диагностики.

**ЦЕЛЬ** работы — провести комплексный анализ клинко-морфометрических признаков атрофических форм ВМД.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 48 человек (61 глаз) с ВМД (8 мужчин, 40 женщин) в возрасте 48–84 лет (в среднем  $71,6 \pm 1,6$  года) с первичной ГА на фоне прогрессирования сухой формы ВМД (1-я группа) и со вторичной атрофией при влажной ВМД, в том числе и на фоне лечения ингибиторами ангиогенеза — МА (2-я группа), проходивших обследование в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца. Первую группу составили 24 пациента (35 глаз), в том числе 4 мужчины и 20 женщин, в возрасте 48–83 лет (в среднем  $71,70 \pm 2,51$  года) со средней максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ)  $0,42 \pm 0,05$ . Во 2-ю группу вошли 24 пациента (26 глаз), в том числе 4 мужчины и 20 женщин, в возрасте от 55–84 лет (в среднем  $71,20 \pm 2,02$  года) со средней МКОЗ  $0,37 \pm 0,04$ . Пациенты 2-й группы получили от 0 до 15 интравитреальных инъекций анти-VEGF препаратов.

Группа сравнения включала 25 здоровых добровольцев (35 глаз) без заболеваний сетчатки, сопоставимых по возрасту и полу.

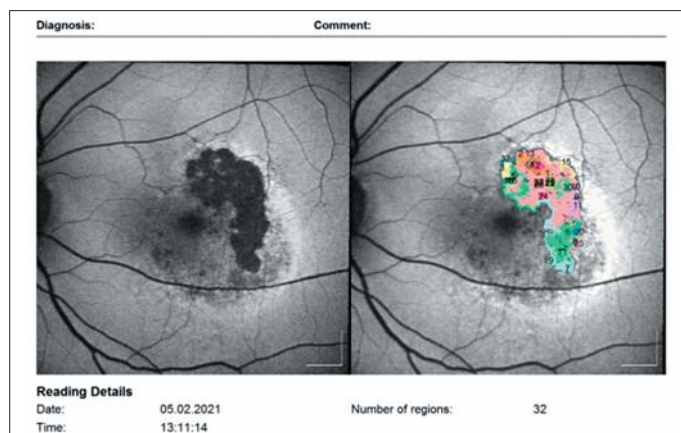
Критериями исключения пациентов из исследования было наличие сопутствующих заболеваний сетчатки, воспалительных заболеваний органа зрения, глаукомы, помутнения оптических сред, препятствующих достаточной визуализации глазного дна, и пациенты с аномалией рефракции более 3,5 дптр.

Кроме стандартного офтальмологического обследования, всем пациентам проводили дополнительные инструментальные исследования: фоторегистрацию глазного дна (Eidon FA True Color Confocal Scanner centervue); исследование на АФ глазного дна с обработкой снимков с помощью программного обеспечения RegionFinder версии 2.4 для выявления зон атрофии РПЭ и измерения площади поражения (рис. 1); ОКТ в режимах: EDI-ОКТ, стандартном режиме,

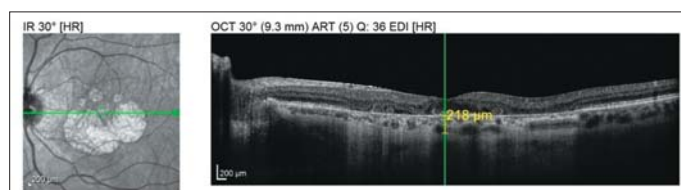
Multicolor и ОКТА. Субфовеальную толщину хориоидеи измеряли, начиная от наружной границы РПЭ до внутренней границы склеры (рис. 2). Оценка толщины сетчатки в макулярной зоне проводилась на основании данных ретиальной карты ETDRS с помощью специального программного обеспечения (рис. 3). Грубое нарушение архитектоники слоев на поздних стадиях заболевания в ряде случаев приводило к неправильной автоматической сегментации. В таких случаях границы слоев устанавливались в ручном режиме.

**Математическая и статистическая обработка** полученных данных проводилась с использованием стандартных пакетов прикладных программ MS Excel и Biostat v5. Оценка на нормальность распределения количественных показателей проводилась с помощью критерия Колмогорова — Смирнова и критерия Шапиро — Уилка.

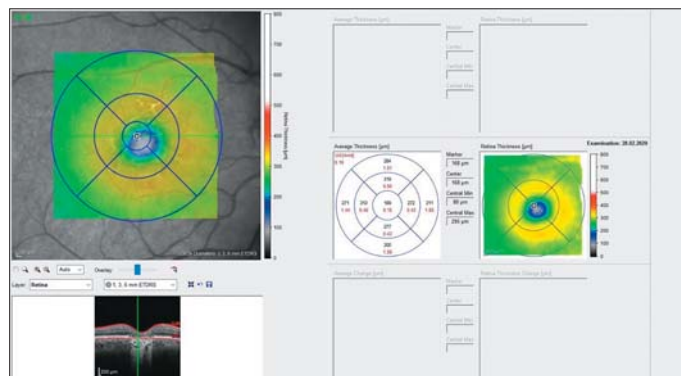
Результаты представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартной ошибки среднего арифметического ( $M \pm m$ ) для нормального распределения значений, а для значений,



**Рис. 1.** АФ глазного дна с расчетом площади атрофии в режиме Region Finder у пациента с МА на фоне антиангиогенной терапии  
**Fig. 1.** Fundus AF with the calculation of the area of atrophy in the Region Finder in a patient with MA during antiangiogenic therapy



**Рис. 2.** Расчет субфовеальной толщины хориоидеи  
**Fig. 2.** Calculation of subfoveal choroid thickness



**Рис. 3.** Карта оценки толщины сетчатки в макулярной зоне  
**Fig. 3.** Macular retinal thickness assessment map



не подчиняющихся нормальному распределению, — в виде Ме [25; 75], где Ме — медиана, 25 % — первый, 75 % — третий процентиля. Качественные переменные представлены как в абсолютных (абс.), так и относительных (%) значениях. Для качественных признаков использовался критерий Пирсона ( $\chi^2$ ), при необходимости с поправкой на непрерывность Йейтса, и F-критерий Фишера. При сравнении количественных величин, близких к нормальному распределению, использовался критерий Стьюдента, а для данных, не подчиняющихся нормальному распределению, — критерий Манна — Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При осмотре пациентов обеих групп (61 глаз) на глазном дне выявлены начальные признаки ВМД (друзы, перераспределение пигмента) и признаки поздней ВМД: участки атрофии, которые выглядят как четко ограниченные области атрофии РПЭ, сквозь которые в некоторых случаях

просматривались хориоидальные сосуды; ХНВ; отслойка пигментного эпителия (ОПЭ); отслойка нейроэпителия (ОНЭ); отек; кровоизлияния, фиброз.

Комплексная диагностика с применением ОКТ, ОКТА и АФ глазного дна позволила выделить основные клинкоморфологические признаки ВМД и определить частоту их выявления при различных формах атрофии (табл. 1).

Сравнительный анализ двух атрофических форм ВМД показал, что в глазах с ГА достоверно чаще встречались фокусы атрофии с захватом фовеа, а в глазах с МА, напротив, чаще были зафиксированы атрофические фокусы без захвата фовеа ( $p < 0,05$ ).

Монофокальная и мультифокальная конфигурация атрофического фокуса встречалась в обеих группах примерно с одинаковой частотой.

При анализе клинической картины и данных ОКТ в 18 (51,4 %) глазах с ГА обнаружены мягкие друзы, в 12 (34,2 %) глазах — твердые друзы и в 13 (37,1 %) глазах — ретикулярные псевдодрузы (РПД). В 11 (42,3 %) глазах с МА диагностированы мягкие друзы, в 6 (23 %) глазах — твердые

**Таблица 1.** Анализ частоты выявления клинкоморфологических признаков ВМД при различных формах атрофии с их сравнительной оценкой

**Table 1.** Analysis of the frequency of occurrence of clinical and morphological signs of AMD in various forms of atrophy with their comparative assessment

Признаки Signs	Частота выявления в 1-й группе (ГА) Detection rate in the 1st group (GA) n = 35		Частота выявления во 2-й группе (МА) Detection rate in the 2nd group (MA) n = 26	
	абс/abs	%	абс/abs	%
Интраретинальные гиперрефлективные фокусы Intraretinal hyperreflective foci	19	54,2	20	76,9
Локализация атрофического фокуса Localization of atrophic focus	С захватом фовеа With the capture of fovea	27	12	46,1
	Без захвата фовеа Without the capture of fovea	8	14	53,8 *
Конфигурация атрофического фокуса Atrophic focus configuration	Монофокальная Monofocal	12	10	38,4
	Мультифокальная Multifocal	23	16	61,5
Паттерн АФ (в зависимости от гиперфлюоресцентного ободка) FAF pattern (dependent on hyperfluorescent rim)	Отсутствие None	5	6	23
	Фокальный Focal	8	5	19,2
	Неоднородный Pathy	5	—	—
	Окаймляющий Banded	7	—	—
	Диффузный Diffuse	10	15	57,6 *
Друзы Drusen	РПД RPD	13	12	46,1
	Мягкие Soft	18	11	42,3
	Твердые Cuticular	12	6	23
ОПЭ Detachment of pigment epithelium	Аваскулярная Avascular	8	1	3,8
	Неоваскулярная Neovascular	—	14	53,8
Тубуляция фоторецепторов Tubulation of photoreceptors	10	28,5 *	2	7,6
Наличие ВМА Availability of VMA	2	5,7	5	19,2

**Примечание.** n — количество глаз; «—» — признак не определяется; \* — достоверность отличия показателей между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ ).

**Note.** n — number of eyes; «—» — sign not defined; \* — reliability of the differences in indicators between the 1st and 2nd group ( $p < 0.05$ ).



друзы и в 12 (46,1 %) глазах — РПД (рис. 4). На 8 (22,8 %) глазах с ГА мягкие друзы имели сливной характер и образовывали аваскулярную ОПЭ, во 2-й группе аваскулярная ОПЭ диагностирована только в одном (3,8 %) глазу.

Витреоретинальная макулярная адгезия (ВМА) обнаружена в 2 (5,7 %) глазах с ГА и 5 (19,2 %) глазах с МА (рис. 5).

Из 35 глаз с ГА в 8,6 % случаев выявлены интравитреальные полости дегенеративного характера в зоне истончения нейросенсорной сетчатки (рис. 6).

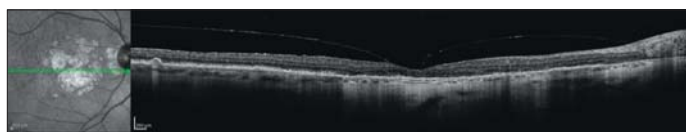
По результатам ОКТ диагностировано наличие интравитреальных гиперрефлективных фокусов

в 54,2 и 76,9 % случаев, соответственно в 1-й и 2-й группах (рис. 7).

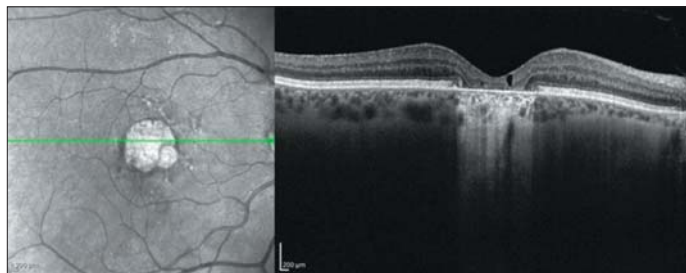
Тубуляция фоторецепторов достоверно чаще встречалась в глазах с ГА ( $\chi^2 = 4,12$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 8). Оценка особенностей и выделение различных паттернов повреждения РПЭ проводились на основании АФ глазного дна. В ходе анализа снимков АФ зафиксировано отсутствие гиперфлюоресцентного ободка в одних случаях и его наличие — в других. В зависимости от конфигурации и распространенности АФ вокруг зоны атрофии выделены 4 паттерна: фокальный, неоднородный, окаймляющий, диффузный (рис. 9).



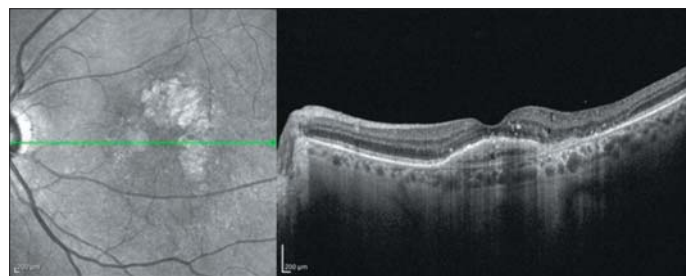
**Рис. 4.** Мультимодальная визуализация РПД  
**Fig. 4.** Multimodal visualization of reticular pseudodrusen (RPD)



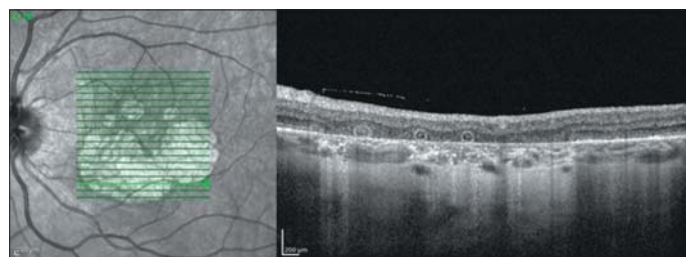
**Рис. 5.** ВМА у пациента с ГА  
**Fig. 5.** VMA in a patient with GA



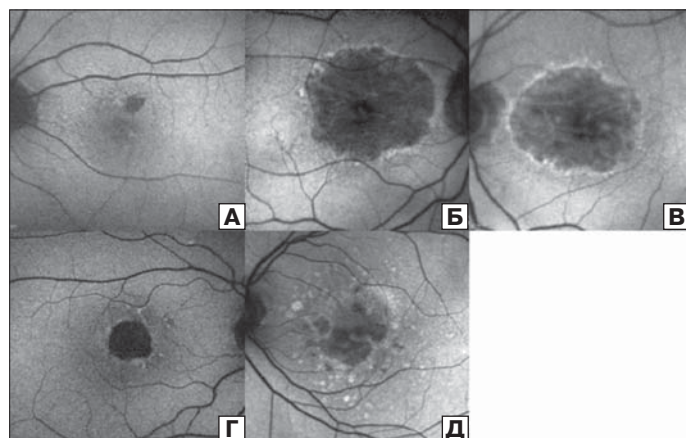
**Рис. 6.** Интравитреальные полости дегенеративного характера в зоне истончения сетчатки у пациента с ГА  
**Fig. 6.** Intraretinal cavities of a degenerative nature in the area of retinal thinning in a patient with GA



**Рис. 7.** Интравитреальные гиперрефлективные фокусы у пациента с МА  
**Fig. 7.** Intraretinal hyperreflective foci in a patient with MA



**Рис. 8.** Тубуляция фоторецепторов у пациента с ГА  
**Fig. 8.** Tubulation of photoreceptors in a patient with GA



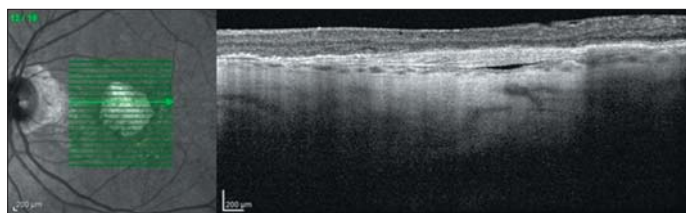
**Рис. 9.** Типы паттернов АФ: А — без, Б — фокальный, В — окаймляющий, Г — неоднородный, Д — диффузный  
**Fig. 9.** Types of AF patterns: А — none, Б — focal, В — banded, Г — pathy, Д — diffuse

У пациентов с МА достоверно чаще встречался диффузный паттерн ( $\chi^2 = 5,23$ ,  $p < 0,05$ ) относительно первой группы. В 5 (19,2 %) глазах диагностирован фокальный тип, а в 6 (23 %) глазах гиперфлюоресцентный ободок отсутствовал.

У пациентов с ГА в 10 (28,5 %) глазах обнаружен диффузный паттерн, в 8 (22,8 %) глазах — фокальный тип и в 5 глазах (14,2 %) гиперфлюоресцентный ободок отсутствовал. У пациентов с ГА также выявлены неоднородный и окаймляющий типы паттернов, в отличие от 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведенный комплексный анализ позволил выявить отличительные семиологические признаки, частоту выявления при той или иной форме атрофии с их последующей сравнительной оценкой.

При комплексной диагностике с ОКТА у пациентов с МА в 14 (53,8 %) глазах обнаружена ХНВ с неоваскулярной ОПЭ ( $n = 14$ , 53,8 %), субретинальной жидкостью ( $n = 3$ , 11,5 %), интратетинальной жидкостью ( $n = 11$ , 42,3 %), кровоизлиянием ( $n = 2$ , 7,6 %). В 3 (11,5 %) глазах у пациентов с МА зафиксирован субретинальный фиброз, и в одном глазу (3,8 %) диагностирована прехориоидальная щель (рис. 10). У 4 пациентов, которые длительное время наблюдались с ГА, впервые выявленная ХНВ развивалась по краю атрофии без признаков активности, за исключением одного пациента с наличием кровоизлияния. В связи с подозрением на наличие ХНВ этим пациентам была проведена ОКТА с прицельной оценкой границ атрофического фокуса с сегментацией на уровне аваскулярного слоя. Для определения точной локализации неоваскулярной мембраны данные ОКТА сопоставлялись с результатами клинической картины, снимков на АФ и других инструментальных методов исследования.



**Рис. 10.** Прехориоидальная щель у пациента с МА  
**Fig. 10.** Prechoroidal cleft in a patient with MA

Помимо перечисленных клинко-морфологических признаков оценивали толщину хориоидеи в макулярной зоне (табл. 2). Полученные данные показывают достоверную тенденцию к уменьшению субфовеальной толщины сосудистой оболочки в группах с ГА —  $182,629 \pm 12,690$  мкм ( $p < 0,05$ ) и МА —  $190,57 \pm 16,25$  мкм ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля. Отличия в субфовеальной толщине хориоидеи между группами в исследуемой выборке статистически недостоверны ( $p = 0,7$ ). В ходе анализа не выявлено значимых изменений толщины сетчатки в макулярной зоне между исследуемыми группами.

Сравнительный анализ площади атрофии в обеих группах обнаружил статистически значимое повышение этого показателя в группе с ГА ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

По мере увеличения продолжительности жизни населения во многих странах возрастные дегенеративные заболевания создают значительные социально-экономические проблемы. Одним из ключевых дегенеративных заболеваний, снижающих качество жизни, является ВМД [21]. Атрофическая форма поздней стадии ВМД представляет собой распространенную причину тяжелой потери зрения [22]. Однако развитие атрофии может быть не только первичной в результате прогрессирования сухой формы ВМД, но и вторичной на фоне влажной ВМД. Значимость этой патологии в настоящее время стала настолько очевидной, что была создана САМ-группа, занимающаяся изучением и подробной оценкой различных видов атрофии. В настоящей работе использована классификация САМ-группы, определяющая первичную атрофию термином «ГА», а вторичную атрофию, в том числе на фоне применения ингибиторов ангиогенеза, — «МА». Изучение обеих форм атрофии остается актуальной задачей и зоной интереса для многих исследователей [10–13].

Настоящее исследование включало комплексную диагностику ГА и МА, в том числе с применением инструментальных методов обследования, позволившую выявить различные семиологические признаки (наличие ВМА, РПД, тубуляции фоторецепторов, интратетинальных гиперрефлективных фокусов, локализации атрофического фокуса, различные паттерны АФ и т.д.), их особенности,

**Таблица 2.** Данные измерения субфовеальной толщины хориоидеи по группам ( $M \pm m$ )  
**Table 2.** Measurement data of subfoveal choroidal thickness by groups ( $M \pm m$ )

Параметр Parameter	1-я группа (ГА) 1st group (GA) $n = 35$	2-я группа (МА) 2nd group (MA) $n = 26$	Контрольная группа Control group $n = 35$
Субфовеальная толщина хориоидеи, мкм Subfoveal thickness of the choroid, $\mu m$	$182,629 \pm 12,690^*$	$190,57 \pm 16,25^*$	$309,88 \pm 8,75$

**Примечание.**  $n$  — количество глаз; \* — достоверность отличия показателей относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ).  
**Note.**  $n$  — number of eyes; \* — reliability of the differences in indicators relative to normal values ( $p < 0.05$ ).

**Таблица 3.** Сравнительный анализ площади атрофии при различных типах атрофии  
**Table 3.** Comparative analysis of the area of atrophy in different types of atrophy

Параметр Parameter	1-я группа (ГА) 1st group (GA) $n = 35$ Me [0,25; 0,75]	2-я группа (МА) 2nd group (MA) $n = 26$ Me [0,25; 0,75]	Статистическая значимость Statistical significance
Площадь атрофии, мм <sup>2</sup> Atrophy area, mm <sup>2</sup>	4,078 [2,2; 6,92]	1,83 [0,61; 3,55]	$p < 0,05$

**Примечание.**  $n$  — количество глаз.  
**Note.**  $n$  — number of eyes.

частоту выявления, дать сравнительную оценку различным видам атрофии (см. табл. 1).

S. Lee и соавт. [23] сообщили, что наличие ВМА является возможным фактором риска развития субретинальной мембраны. В нашей работе наличие ВМА зафиксировано в 5 (19,2 %) глазах с МА. В работе F. Mojana и соавт. [24] показано, что наличие ВМА может antagonизировать эффект анти-VEGF препаратов и вызвать фармакологическую устойчивость к такой терапии у данной категории пациентов. Поэтому данный критерий может играть прогностическую роль при лечении пациентов с влажной формой ВМД.

Распространенность РПД в глазах с ГА колеблется от 29 до 50 % [25]. Наличие РПД ассоциируется с более высокими рисками прогрессирования до поздней ВМД [26]. Наши данные сопоставимы с данными литературы, так как мы обнаружили РПД в глазах с ГА в 37,1 % случаев. РПД также связывают с риском развития атрофии после интравитреального введения анти-VEGF препаратов [27]. В глазах с МА РПД обнаружены в 46,1 % случаев.

Термин «тубуляция наружных ретинальных слоев» был впервые предложен S. Zweifel и соавт. [28] в 2009 г. для описания у пациентов с ВМД трубчатых структур, локализованных во внешнем ядерном слое сетчатки и представляющих собой измененные фоторецепторы, потерявшие свою изначальную конфигурацию. ОКТ позволяет правильно идентифицировать данную находку, поскольку порой тубуляцию наружных ретинальных слоев ошибочно принимают за интратретинальный/субретинальный отек или субретинальную неоваскулярную мембрану [28]. Сравнительный анализ ОКТ-критериев в исследованных нами группах показал, что тубуляция фоторецепторов достоверно чаще встречалась в глазах с ГА (28,5 %) ( $p < 0,05$ ), чем в глазах с МА, где данный признак отмечен в 7,6 % случаев.

Из 35 обследованных нами глаз с ГА в 8,6 % случаев выявлены интратретинальные полости дегенеративного характера в зоне истончения сетчатки. Интратретинальные полости могут наблюдаться в областях ГА и при отсутствии ХНВ [14, 29].

В ходе нашей работы диагностированы интратретинальные гиперрефлективные фокусы в 54,2 и 76,9 % случаев, соответственно в 1-й и 2-й группах. В предыдущих исследованиях предложены несколько потенциальных источников интратретинальных гиперрефлективных фокусов, в том числе отложение липопротеинов, воспалительных клеток, интратретинальной миграции клеток РПЭ и активной микроглии [30]. Интратретинальная миграция РПЭ, как сообщается, является предшественником хориоретинальной атрофии и является важным признаком повреждения и гибели клеток РПЭ [31]. С. Framme и соавт. [32] оценивали уменьшение количества интратретинальных гиперрефлективных фокусов после лечения как благоприятный прогностический признак.

Многочисленные исследования АФ глазного дна показали, что липофусциновые и меланолипфусциновые гранулы в клетках РПЭ в зоне соединения на границе между атрофией и нормальной сетчаткой соответствуют фокусу повышенной АФ. Темпы прогрессирования ГА положительно коррелировали со степенью гиперавтофлюоресценции вокруг поражения [21, 22, 25]. Авторами было выделено несколько паттернов АФ в зависимости от наличия и интенсивности гиперфлюоресцентного ободка: фокальный, окаймляющий, неоднородный, диффузный. При этом было отмечено, что прогрессирование реже наблюдалось в глазах с минимальными изменениями АФ в зоне соединения или без них, в отличие от глаз с обширными диффузными

изменениями [16, 33]. При проведении АФ глазного дна нашим пациентам с МА, в зависимости от наличия гиперфлюоресцентного ободка, в 15 (57,6 %) глазах преобладал диффузный тип паттерна, в 5 (19,2 %) глазах диагностирован фокальный тип, а в 6 (23 %) глазах гиперфлюоресцентный ободок отсутствовал. При этом частота выявления неоднородного и окаймляющего паттерна была достоверно выше в 1-й группе ( $p < 0,05$ ).

Наряду с определением клинко-морфологических признаков ВМД при различных формах атрофии, нами также проводилось межгрупповое сравнение морфометрических данных. При оценке площади атрофии при ГА и МА обнаружено статистически значимое повышение данного показателя в 1-й группе ( $p < 0,05$ ). Проведенный анализ также позволил выявить достоверную тенденцию к уменьшению субфовеальной толщины сосудистой оболочки в группах с ГА  $182,629 \pm 12,690$  мкм ( $p < 0,05$ ) и МА —  $190,57 \pm 16,25$  мкм ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля. Снижение толщины хориоидеи при ГА согласуется с данными литературы [34].

Комплексное обследование всех пациентов (64 глаза), в том числе и с ГА, включало ОКТА. При сопоставлении данных клинической картины, инструментальных методов исследования с ОКТА у пациентов с МА в 14 (53,8 %) глазах обнаружена неоваскулярная ОПЭ, субретинальная жидкость ( $n = 3$ , 11,5 %), интратретинальная жидкость ( $n = 11$ , 42,3 %), кровоизлияние ( $n = 2$ , 7,6 %) и субретинальный фиброз на 3 (11,5 %) глазах. В одном глазу (3,8 %) зафиксирована прехориоидальная щель. Данный признак связывают с плохим функциональным прогнозом при лечении влажной формы ВМД из-за высокого риска субретинального кровоизлияния или разрыва РПЭ [35]. У 4 пациентов впервые выявленная ХНВ развивалась по краю атрофии без признаков активности, за исключением одного пациента с наличием кровоизлияния. В ранее проведенном исследовании также было показано, что ХНВ всегда развивалась по краю атрофии. При этом наблюдалось субклиническое течение либо только кровоизлияние без определенных признаков активности ХНВ [6]. В 12 (46,1 %) глазах, ранее получавших антиангиогенную терапию, субретинальная мембрана не была обнаружена. Полученные данные указывают на высокую информативность ОКТА в диагностике неоваскулярного осложнения с последующим определением адекватной тактики лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное обследование пациентов с атрофией при ВМД позволило выявить клинко-морфологические признаки (наличие ВМА, РПД, тубуляции фоторецепторов, интратретинальных гиперрефлективных фокусов, локализации атрофического фокуса, типы паттернов АФ и т. д.), изучить их особенности и распространенность при ГА и МА, которые могут обладать диагностической и прогностической значимостью при ведении и лечении пациентов с данным заболеванием. Проведение АФ глазного дна с выделением типа паттерна позволило оценить степень повреждения РПЭ и конфигурацию атрофического фокуса, который может быть критерием дифференцированного подхода к лечению данной формы ВМД и прогноза течения заболевания. Обработка снимков АФ глазного дна с помощью программного обеспечения Region Finder позволила измерить площадь атрофического фокуса для оценки прогрессирования заболевания. Сравнительный анализ площади атрофии в глазах с ГА и МА обнаружил статистически значимое повышение этого показателя при ГА ( $p < 0,05$ ). Оценка хориосклерального



интерфейса и количественный анализ параметров хориоидеи с помощью режима EDI-ОКТ выявили достоверную тенденцию к уменьшению субфовеальной толщины сосудистой оболочки в группах с ГА и МА по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). ОКТА следует рассматривать как часть мультимодальной диагностики с целью своевременного выявления субклинической ХНВ и выработки адекватной тактики ведения глаз с ГА.

#### Литература/References

- Klein R., Klein B.E., Linton K.L. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992; 99 (6): 933–43. doi:10.1016/s0161-6420(92)31871-8
- Wong W.L., Su X., Li X., et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2 (2): 106–16. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1
- Smith W., Assink J., Klein R., et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001; 108 (4): 697–704. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00580-7
- Bhutto I., Luty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol. Aspects Med*. 2012; 33 (4): 295–317. doi: 10.1016/j.mam.2012.04.005
- Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M., Holz F.G., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012; 379 (9827): 1728–38. doi:10.1016/S0140-6736(12)60282-7
- Sunness J.S., Gonzalez-Baron J., Bressler N.M., Hawkins B., Applegate C.A. The development of choroidal neovascularization in eyes with the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1999; 106 (5): 910–19. doi: 10.1016/S0161-6420(99)00509-6
- Schatz H., McDonald H.R. Atrophic macular degeneration. Rate of spread of geographic atrophy and visual loss. *Ophthalmology*. 1989; 96 (10): 1541–51. doi: 10.1016/s0161-6420(89)32694-7
- Saade C., Ganti B., Marmor M., Freund K.B., Smith R.T. Risk characteristics of the combined geographic atrophy and choroidal neovascularisation phenotype in age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol*. 2014; 98 (12): 1729–32. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305005
- Kazubski P., Ben Ami T., Saade C., Smith R.T. Geographic atrophy and choroidal neovascularization in the same eye: a review. *Ophthalmic*. 2016; 55 (4): 185–93. doi: 10.1159/000443209
- Gemenetzi M., Lotery A.J., Patel P.J. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents. *Eye*. 2016; 31 (1): 1–9. https://doi.org/10.1038/eye.2016.208
- Bhistikul R.B., Mendes T.S., Rofagha S., et al. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: the SEVEN-UP study. *Am. J. Ophthalmol*. 2015; 159 (5): 915–24. doi: 10.1016/j.ajo.2015.01.032
- Sadda S.R., Guymer R., Holz F.G., et al. Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: classification of atrophy. Report 3. *Ophthalmology*. 2018; 125 (4): 537–48. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.09.028
- Sadda S.R., Tuomi L.L., Ding B., Fung A.E., Hopkins J.J. Macular atrophy in the HARBOR study for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018; 125 (6): 878–86. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.026
- Coscas G., ed. Optical Coherence Tomography in age-related macular degeneration: OCT in AMD. Berlin: Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. https://doi.org/10.1007/978-3-642-01467-3
- Spaide R.F., Koizumi H., Pozzoni M.C. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol*. 2008; 146 (4): 496–500. doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.032
- Fleckenstein M., Mitchell P., Freund K.B., et al. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018; 125 (3): 369–90. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.038
- Holz F.G., Bellman C., Staudt S., Schütt F., Völcker H.E. Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2001; 42 (5): 1051–56.
- Schmitz-Valckenberg S., Bindewald-Wittich A., Dolar-Szczasny J., et al. Correlation between the area of increased autofluorescence surrounding geographic atrophy and disease progression in patients with AMD. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2006; 47 (6): 2648–54. doi:10.1167/iovs.05-0892
- Corvi F., Cozzi M., Invernizzi A., et al. Optical coherence tomography angiography for detection of macular neovascularization associated with atrophy in age-related macular degeneration. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2020; 259: 291–99. https://doi.org/10.1007/s00417-020-04821-6
- de Carlo T.E., Bonini Filho M.A., Chin A.T., et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2015; 122 (6): 1228–38. doi:10.1016/j.ophtha.2015.01.029
- van Lookeren Campagne M., LeCouter J., Yaspas B.L., Ye W. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J. Pathol*. 2014; 232 (2): 151–64. doi:10.1002/path.4266
- Klein R., Chou C.F., Klein B.E., et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch. Ophthalmol*. 2011; 129 (1): 75–80. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.318
- Lee S.J., Lee C.S., Koh H.J. Posterior vitreomacular adhesion and risk of exudative age-related macular degeneration: paired eye study. *Am. J. Ophthalmol*. 2009; 147 (4): 621–26. doi:10.1016/j.ajo.2008.10.003
- Mojana F., Cheng L., Bartsch D.U., et al. The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *Am. J. Ophthalmol*. 2008; 146 (2): 218–27. doi:10.1016/j.ajo.2008.04.027
- Ueda-Arakawa N., Ooto S., Nakata I., et al. Prevalence and genomic association of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol*. 2013; 155 (2): 260–69. doi: 10.1016/j.ajo.2012.08.011
- Rabiolo A., Sacconi R., Cicinelli M.V., et al. Spotlight on reticular pseudodrusen. *Clin. Ophthalmol*. 2017; 11: 1707–18. https://doi.org/10.2147/OPHT.S130165
- Cho H.J., Yoo S.G., Kim H.S., et al. Risk factors for geographic atrophy after intravitreal ranibizumab injections for retinal angiomatous proliferation. *Am. J. Ophthalmol*. 2015; 159 (2): 285–92. doi: 10.1016/j.ajo.2014.10.035
- Zweifel S.A., Engelbert M., Laud K., et al. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography findings. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127 (12): 1596–602. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.326
- Keane P.A., Sadda S.R. Predicting visual outcomes for macular disease using optical coherence tomography. *Saudi J. Ophthalmol*. 2011; 25 (2): 145–58. doi: 10.1016/j.sjopt.2011.01.003
- Miura M., Makita S., Sugiyama S., et al. Evaluation of intraretinal migration of retinal pigment epithelial cells in age-related macular degeneration using polarimetric imaging. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 3150. doi: 10.1038/s41598-017-03529-8
- Ouyang Y., Heussen F.M., Hariri A., Keane P.A., Sadda S.R. Optical coherence tomography-based observation of the natural history of drusenoid lesion in eyes with dry age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013; 120 (12): 2656–65. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.05.029
- Framme C., Wolf S., Wolf-Schnurrbusch U. Small dense particles in the retina observable by spectral-domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2010; 51 (11): 5965–9. doi: 10.1167/iovs.10-5779
- Holz F.G., Bindewald-Wittich A., Fleckenstein M., et al. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol*. 2007; 143 (3): 463–72. doi:10.1016/j.ajo.2006.11.041
- Белехова С.Г., Астахов Ю.С. Изменение толщины хориоидеи при разных формах и стадиях возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмологические ведомости*. 2015; 8 (3): 13–9. [Belekhova S.G., Astakhov Yu.S. Changes in the thickness of the choroid in different forms and stages of age-related macular degeneration. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2015; 8 (3): 13–9 (in Russian)]. doi:10.17816/OV20151313-19
- Kim J.H., Chang Y.S., Kim J.W., Kim C.G., Lee D.W. Prechoroidal cleft in type 3 neovascularization: incidence, timing, and its association with visual outcome. *J. Ophthalmol*. 2018; 2018: 2578349. doi: 10.1155/2018/2578349

**Вклад авторов в работу:** Н.В. Нероева — руководитель проекта, творческий вклад; М.В. Рябина — проведение инструментальных исследований, анализ и обработка полученных результатов, творческий вклад, написание статьи; А.Г. Кармокова — анализ литературы, проведение инструментальных исследований, анализ и статистическая обработка полученных данных, творческий вклад, написание статьи; В.В. Нероев — общее руководство проектом.

**Authors' contribution:** N.V. Neroeva — research design, creative contribution; M.V. Ryabina — clinical examinations, analysis and processing of the results, creative contribution, writing of the article; A.G. Karmokova — analysis of the literature, clinical examinations, analysis and statistical processing of the results, creative contribution, writing of the article; V.V. Neroev — project manager.

Поступила: 20.02.2021. Переработана: 01.03.2021. Принята к печати: 04.03.2021

Originally received: 20.02.2021. Final revision: 01.03.2021. Accepted: 04.03.2021



## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Наталья Владимировна Нероева** — канд. мед. наук, врач отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

**Марина Владимировна Рябина** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

**Асият Гисовна Кармокова** — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

**Владимир Владимирович Нероев** — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, директор

Для контактов: Асият Гисовна Кармокова,  
asyakarma17@gmail.com

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

**Natalia V. Neroeva** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of pathology of the retina and optic nerve

**Marina V. Ryabina** — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of pathology of the retina and optic nerve

**Asiyat G. Karmokova** — PhD student, department of pathology of the retina and optic nerve

**Vladimir V. Neroev** — Academician of the RAS, Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of pathology of the retina and optic nerve, director

Contact information: Asiyat G. Karmokova,  
asyakarma17@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-74-78>



# Качество жизни пациента с явлениями компьютерного зрительного синдрома в зависимости от вида аккомодационной астенопии

И.Г. Овечкин<sup>1</sup> ✉, Е.И. Ковригина<sup>2</sup>, М.Е. Коновалов<sup>1</sup>, О.Г. Лексунов<sup>2</sup>, В.Е. Юдин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, 125371, Россия

<sup>2</sup> Офтальмологический центр Карелии, наб. Варкауса, д. 16, Петрозаводск, 185031, Республика Карелия, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Волоколамское шоссе, д. 11, Москва, 125080, Россия

**Цель работы** — сравнительная оценка качества жизни (КЖ) пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома (КЗС) в зависимости от вида аккомодационной астенопии — привычного избыточного напряжения аккомодации (ПИНА) и астенической формы аккомодационной астенопии (АФАА). **Материал и методы.** Обследовано 60 пациентов зрительно-напряженного труда в возрасте 24–34 лет, предъявляющих характерные астенопические жалобы. В качестве основного критерия диагностики вида астенопии применялся коэффициент микрофлюктуаций цилиарной мышцы глаза, который определяли с помощью объективной аккомодографии (Righton Speedy-I, Япония). Пациенты были разделены на две равнозначные по количеству (30 человек), возрасту и полу группы, соответствующие исследуемым видам астенопии. В качестве базового метода обследования КЖ применялся оригинальный опросник «КЗС-22». **Результаты.** Сравнительная оценка общего показателя тестирования не выявила существенных различий ( $p > 0,05$ ) между исследуемыми группами пациентов с ПИНА (КЖ =  $40,2 \pm 1,2$  балла) и с АФАА (КЖ =  $42,2 \pm 1,0$  балла). Установленные различия по некоторым вопросам (жалобам) в определенной степени связаны с патогенезом ПИНА и АФАА, однако не отражают в полном объеме специфичность основных видов аккомодационной астенопии. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии достоверных субъективных диагностических критериев КЗС. Данное положение связано с широким диапазоном факторов риска развития функциональных нарушений организма в целом и зрительной системы в частности при работе с электронными системами отображения информации.

**Ключевые слова:** компьютерный зрительный синдром; зрительно-напряженный труд; качество жизни; астенопия

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Овечкин И.Г., Ковригина Е.И., Коновалов М.Е., Лексунов О.Г., Юдин В.Е. Качество жизни пациента с явлениями компьютерного зрительного синдрома в зависимости от вида аккомодационной астенопии. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 74–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-74-78>

# Quality of life of a patient with computer vision syndrome depending on the type of accommodative asthenopia

Igor G. Ovechkin<sup>1</sup> ✉, Ekaterina I. Kovrigina<sup>2</sup>, Mikhail E. Konovalov<sup>1</sup>, Oleg G. Leksunov<sup>2</sup>, Vladimir E. Yudin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Academy of postgraduate education, 91, Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russia

<sup>2</sup> Ophthalmological Center of Karelia, 1B, Varkaus Embankment, Republic of Karelia, Petrozavodsk, 185031, Russia

<sup>3</sup> Moscow State University of Food Production, 11, Volokolamskoe Hgwy, Moscow, 125080, Russia

doctoro@mail.ru

**Purpose:** a comparative assessment of the quality of life (QOL) of patients with symptoms of computer vision syndrome (CVS), depending on the type of accommodative asthenopia: habitual excessive accommodation stress (HEAS) and the asthenic form of accommodative asthenopia (AFAA). **Material and methods.** 60 patients aged 22–34 engaged in visually extensive work who had typical asthenopic complaints were examined. The main criterion for diagnosing the type of asthenopia was the coefficient of ciliary muscle microfluctuation, measured by objective accommodation on a Righton Speedy-I device (Japan). The patients were divided into two groups of 30 people each with similar age and sex distribution, corresponding to the two forms of asthenopia studied. The main method of QOL examination was the study of an innovative CVS-22 questionnaire filled in by the testees. **Results.** The comparative assessment of the overall test indicator revealed no significant differences between the examined groups of patients with HEAS (QOL =  $40.2 \pm 1.2$  pts) and AFAA (QOL =  $42.2 \pm 1.0$  pts),  $p > 0.05$ . For some of the complaints, certain differences were found, partly associated with the pathogenesis of HEAS and AFAA, however, they do not fully reflect the “specificity” of the main types of accommodative asthenopia. **Conclusion.** The results obtained indicate the absence of reliable subjective diagnostic criteria of CVS. The fact may be associated with a wide range of risk factors for the development of functional disorders of the body in general and the visual system in particular when the patients is engaged in activities requiring the use of electronic systems in information management.

**Keywords:** computer vision syndrome; visually strenuous work; quality of life; asthenopia

**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:** Ovechkin I.G., Kovrigina E.I., Konovalov M.E., Leksunov O.G., Yudin V.E. Quality of life of a patient with computer vision syndrome depending on the type of accommodative asthenopia. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 74–8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-74-78>

В настоящее время обследование пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома (КЗС) выполняется по следующим основным направлениям: измерение остроты зрения и рефракции; исследование состояния аккомодационной системы глаза, оценка субъективного зрительного и медико-психологического статуса; исследование качества жизни (КЖ) [1–5].

В последние годы все большее внимание в офтальмологической практике уделяется исследованию КЖ, что связано с достаточно большим объемом данных, указывающих на наличие статистически значимых корреляционных связей между КЖ и объективными показателями зрительной системы [6–8].

К настоящему моменту установлено, что ведущей нозологической формой проявлений КЗС является астенопия (по «МКБ-10» п. H53.1 «Субъективные зрительные расстройства»), при этом мы предлагаем различать два основных вида аккомодационной астенопии: привычное избыточное напряжение аккомодации (ПИНА) и астеническая форма аккомодационной астенопии (АФАА) [9, 10].

**ЦЕЛЬ** — сравнительная оценка КЖ пациентов с явлениями КЗС в зависимости от вида аккомодационной астенопии (ПИНА, АФАА).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось на базах Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

(Москва) и Офтальмологического центра Карелии (г. Петрозаводск). Под нашим наблюдением находилось 60 пациентов со следующими критериями включения в исследование:

- профессиональная повседневная деятельность (не менее 2 лет), характеризующаяся как зрительно-напряженный труд, связанный с электронными системами отображения информации (не менее 4 ч в день) и с достаточно высоким уровнем ответственности за конечный результат;
- наличие характерных для астенопии при КЗС жалоб, свидетельствующих о стадиях субкомпенсации или декомпенсации (в соответствии с рекомендациями Экспертного совета по аккомодации и рефракции (ЭСАР) на основе стандартного анкетирования [11]);
- слабиомиопическая (с величиной сферического эквивалента не более 3,0 дптр) или эмметропическая рефракция;
- возраст в пределах 24–34 лет;
- отсутствие патологии со стороны органа зрения (кроме рефракционных нарушений) и патологии нервно-психического статуса.

В качестве основного критерия диагностики вида астенопии применялся апробированный показатель — коэффициент микрофлюктуаций цилиарной мышцы глаза (КМФ, отн. ед.), определяемый с помощью метода объективной аккомодографии на приборе Righton Speedy-I (Япония). При этом в соответствии с ранее проведенными исследованиями [5, 12, 13] диагностика вида астенопии

осуществлялась по следующим величинам: при КМФ менее 53,0 — АФАА; при КМФ от 53,0 до 58,0 — норма; при КМФ более 58,0 — ПИНА.

Пациенты были разделены на две равнозначные по количеству (30 человек) возрасту (24–34 года) и полу группы, соответствующие исследуемым видам астиопии. В качестве базового метода обследования КЖ применялся оригинальный опросник «КЗС-22», разработанный в соответствии с рекомендациями ведущего в Российской Федерации учреждения, занимающегося исследованием КЖ в медицинской практике («Международный центр исследования качества жизни», Санкт-Петербург) [14], а также с учетом совершенствования оценки КЖ пациента с КЗС на основании участия в разработке опросника экспертами-офтальмологами. Проведенный предварительный анализ показал, что разработанный опросник обеспечивает требуемый уровень содержательной и конструктивной валидности. Опросник включал в себя 22 вопроса, отражающих основные возможные жалобы пациента. Пациент выбирал в каждом вопросе анкеты один из вариантов ответа с позиции частоты возникновения (постоянно; один-два раза в день; один-два раза в неделю; один-два раза в месяц; никогда), при этом каждый ответ (в соответствии с экспертной оценкой) соответствовал определенному числу баллов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием прикладной компьютерной программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США) на основе применения стандартных параметрических методов оценки среднего и ошибки среднего значения показателя ( $M \pm m$ ), а также критерия Стьюдента. При этом оценка выполнялась как по общему показателю тестирования, так и по отдельным вопросам.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная оценка общего показателя тестирования не выявила существенных различий между группами пациентов с ПИНА (КЖ =  $40,2 \pm 1,2$  балла) и с АФАА (КЖ =  $42,2 \pm 1,0$  балла,  $p > 0,05$ ). Более детальный анализ полученных данных показал, что по 18 вопросам (из 22) значимых различий между группами также не было. В то же время установлены статистически значимые различия по 4 вопросам анкеты (таблица).

**Таблица.** Вопросы анкеты, по которым определены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между группами пациентов ( $M \pm m$ , баллы)

**Table.** Questionnaire questions for which statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) were determined between patients groups ( $M \pm m$ , points)

Вопрос анкеты Questionnaire questions	Привычное избыточное напряжение аккомодации Habitual excessive tension of accommodation	Астеническая форма аккомодационной астиопии Asthenic form of accommodative asthenopia
Отмечаете ли вы изменение остроты зрения и (или) потерю четкости изображения на экране в течение рабочего дня? Do you notice changes in visual acuity and / or clarity loss on the screen during the working day?	$1,1 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$
Испытываете ли вы желание остановить нагрузку, сделать перерыв в связи с потерей зрительной концентрации во время работы? Do you feel like stopping the load, taking a break due to loss of visual concentration during work?	$1,7 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,2$
Возникает ли у вас чувство «усталости» зрения? Do you have “tired” of sight?	$2,4 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$
Возникает ли у вас чувство тяжести в глазах, на веках? Do you have heaviness in the eyes, on the eyelids?	$1,6 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,2$

**Примечание.** В соответствии с методикой опросника «КЗС-22» больший балл соответствует более высокому значению КЖ.

**Note.** In accordance with the methodology of the questionnaire CVS-22, a higher score corresponds to a higher quality of life (QOL) value.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты в целом свидетельствуют об отсутствии существенных различий показателя КЖ у пациентов обеих групп. Представленные в таблице данные в определенной степени связаны с различным патогенезом ПИНА и АФАА, однако, по-нашему мнению, не отражают в полном объеме специфику основных видов аккомодационной астиопии. Необходимо отметить, что проведенное нами исследование согласуется с данными литературы, указывающими на достаточно широкий спектр субъективных проявлений (жалоб) у пациентов с явлениями КЗС [15, 16].

В этой связи, с нашей точки зрения, следует более подробно остановиться на терминологических аспектах. Хорошо известно, что собственно термин «компьютерный зрительный синдром» (computer vision syndrome) был впервые разработан группой американских ученых и определен в 1997 г. Всемирной организацией здравоохранения как «профессиональная офтальмопатия, связанная с длительным наблюдением экрана персонального компьютера». В 2000 г. термин «КЗС» был введен Американской ассоциацией оптометристов для обозначения комплекса отрицательных проявлений зрительного утомления, связанного с работой пользователя на персональном компьютере [17]. Аналогичная терминология была разработана отечественными учеными из МНИИ ГБ им. Гельмгольца [18]. В то же время следует подчеркнуть, что симптоматика КЗС не в полном объеме соответствует традиционным для медицины представлениям о синдроме. К примеру, классический для медицинской практики синдром Горнера включает в себя следующие симптомы: птоз, миоз и энофтальм. Применительно к КЗС выделяют «глазные» (жжение в глазах, чувство песка под веками и др.), «зрительные» (затуманивание зрения, замедленная фокусировка и др.), «соматические» (головная боль, болевые ощущения в области шеи), «профессиональные» (желание остановить нагрузку, сделать перерыв и др.) и «медико-психологические» (чувство тревоги, раздражения после работы за компьютером и др.) жалобы [16, 17, 19–20], что в целом свидетельствует об отсутствии достоверных субъективных диагностических критериев КЗС.

По-нашему мнению, изложенная ситуация объясняется двумя положениями. Первое определяет широкий спектр факторов риска развития функциональных нарушений организма в целом и зрительной системы в частности при



работе с электронными системами отображения информации, основными из которых являются:

- особенности экранного изображения, отличающие его от традиционного бумажного текста (самосветящийся характер, дискретность, мерцание, дрожание, наличие бликов);
- особенности наблюдения во время работы, связанные с двумя взаимодополняющими (для возникновения зрительного утомления) факторами: длительной фиксацией взгляда на экран монитора и периодической интенсивной перефокусировкой глаза с клавиатуры (бумаги) на экран и обратно;
- особенности собственно деятельности, имеющей монотонный, длительный характер, нередко в условиях дефицита времени и нервно-эмоциональных нагрузок вследствие высокой «цены» за допущенную ошибку;
- особенности двигательной активности, связанные со статичностью позы и постоянным напряжением небольшой группы мышц.

Второе положение определяет возникновение характерных для КЗС жалоб с позиций физиологии труда. К примеру, если лесоруб (использующий топор) занимается своей профессиональной деятельностью, то представляется очевидным в конце рабочей смены появление характерных жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата. В то же время применительно к пациенту зрительно-напряженного труда возникновение после длительной работы за персональным компьютером характерных жалоб рассматривается как КЗС. С нашей точки зрения, целесообразно понимать, что симптоматика КЗС является закономерной реакцией организма в целом (и органа зрения, в частности) на интенсивную зрительную работу. Изложенные положения достаточно аргументированно, с нашей точки зрения, объясняют разнообразие субъективной симптоматики пациента с КЗС с позиций многофакторности его развития. При этом следует подчеркнуть, что проведение комплексного офтальмологического обследования, особенно с использованием объективных методов исследования аккомодации, обеспечивает достаточно информативную диагностику различных видов астенопии [5, 21, 22], а практическое применение мультидисциплинарного подхода [23] существенно повышает уровень лечебно-восстановительных мероприятий у пациентов с явлениями КЗС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительная оценка КЖ (на основании применения оригинального опросника «КЗС-22») у пациентов с явлениями КЗС и сопутствующей ПИНА или АФАА не выявила статистически значимых различий по общему показателю тестирования. Установленные различия по некоторым вопросам (жалобам) в определенной степени связаны с патогенезом ПИНА и АФАА, однако не отражают в полном объеме специфичность основных видов аккомодационной астенопии. Полученные результаты, а также данные литературы свидетельствуют об отсутствии достоверных субъективных диагностических критериев КЗС. Данное положение связано с широким диапазоном факторов риска развития функциональных нарушений организма в целом и зрительной системы в частности при работе с электронными системами отображения информации.

## Литература/References

1. Уиггинс Н.П., Даум К.М. Зрительный дискомфорт и астигматизм при работе за мониторами. Современная оптометрия. 2016; 1: 33–40. [Wiggins N.P., Daum K.M. Visual discomfort and astigmatism when working at monitors. Modern optometry. 2016; 1: 33–40 (In Russian)].
2. González-Pérez M., Susi R., Antona B., Barrio A., González E. The Computer-Vision Symptom Scale (CVSS17): development and initial validation. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014; 55 (7): 4504–11. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13818>
3. Миронов А.В., Овечкин И.Г. Сравнительная оценка объективных и субъективных показателей аккомодационной системы глаза у лиц зрительно-напряженного труда. Современная оптометрия. 2015; 6: 16–9. [Mironov A.V., Ovechkin I.G. Comparative assessment of objective and subjective indicators of the eye accommodative system in persons with visually intense work. Modern optometry. 2015; 6: 16–9 (In Russian)].
4. Емельянов Г.А. Состояние аккомодации как индикатор синдрома хронической усталости у пациентов зрительно-напряженного труда. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2013; 1: 23–5. [Emelyanov G.A. The state of accommodation as an indicator of chronic fatigue syndrome in patients with visually strenuous work. Cataract and refractive surgery. 2013; 1: 23–5 (In Russian)].
5. Шакула А.В., Емельянов Г.А. Эффективность метода объективной аккомодографии при оценке функциональных нарушений аккомодации у пациентов зрительно-напряженного труда. Вестник восстановительной медицины. 2013; 2: 32–5. [Shakula A.V., Emelyanov G.A. The effectiveness of the method of objective accommodation in the assessment of functional disorders of accommodation in patients with visually strenuous work. Journal of restorative medicine and rehabilitation. 2013; 2: 32–5 (In Russian)].
6. Mirafabi A., Coleman A.L., Nilforushan N., et al. Vision-related quality of life in patients with a history of congenital glaucoma. Eur. J. Ophthalmol. 2020; Dec. 21. <https://doi.org/10.1177/1120672120977354>
7. Azoulay-Sebban L., Zhao Z., Zenouda A., Lombardi M. Correlations between subjective evaluation of quality of life, visual field loss, and performance in simulated activities of daily living in glaucoma patients. J. Glaucoma. 2020; 29 (10): 970–4. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001597>
8. Marino P.F., Rossi M., Campagna G., Capobianco D., Costagliola C. Effects of Citicoline, Homotaurine, and Vitamin E on contrast sensitivity and visual-related quality of life in patients with primary open-angle glaucoma: A Preliminary Study. Molecules. 2020; 25 (23): 5614. <https://doi.org/10.3390/molecules25235614>
9. Катаргина Л.А., ред. Аккомодация: руководство для врачей. Москва: Апрель; 2012. [Katargina L.A., ed. Accommodation: a guide for doctors. Moscow: April; 2012 (In Russian)].
10. Овечкин И.Г., Гаджиев И.С., Кожухов А.А. и др. Оптико-рефлекторное лечение близорукости и астенической формы аккомодационной астенопии с позиций применяемых методов, эффективности и этапности. Офтальмология. 2020; 17 (3): 422–8. [Ovechkin I.G., Gadzhiev I.S., Kozhukhov A.A., et al. Optical reflex treatment of myopia and asthenic forms of accommodative asthenopia from the standpoint of the methods used, efficiency and staging. Ophthalmology in Russia. 2020; 17 (3): 422–8 (In Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-422-428>
11. Проскурина О.В., Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н. и др. Актуальная классификация астенопии: клинические формы и стадии. Российский офтальмологический журнал. 2016; 4: 69–73. [Proskurina O.V., Tarutta E.P., Iomdina E.N., et al. A modern classification of asthenopias: clinical forms and stages. Russian ophthalmological journal. 2016; 4: 69–73 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-4-69-73>
12. Жаров В.В., Егорова А.В. Методические рекомендации по компьютерной аккомодографии. Уфа; 2007. [Zharov V.V., Egorova A.V. Methodical recommendations on computer accommodation. Ufa; 2007 (In Russian)].
13. Овечкин И.Г., Гаджиев И.С., Кожухов А.А. и др. Диагностические критерии астенической формы аккомодационной астенопии у пациентов с компьютерным зрительным синдромом. Российский медицинский журнал «Клиническая офтальмология». 2020; 20 (4): 169–74. [Ovechkin I.G., Gadzhiev I.S., Kozhukhov A.A., et al. Diagnostic criteria for the asthenic form of accommodative asthenopia in patients with computer visual syndrome. Russian medical journal “Clinical Ophthalmology”. 2020; 20 (4): 169–74 (In Russian)]. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-4-169-174>
14. Новик А.А., Ионова Т.И. Методологические стандарты разработки новых инструментов оценки симптомов в клинической медицине. Вестник международного центра исследования качества жизни. 2010; 15–16: 6–11. [Novik A.A., Ionova T.I. Methodological standards for the development of new symptom assessment tools in clinical medicine. Bulletin of the multinational center of the quality of life research. 2010; 15–16: 6–11 (In Russian)].
15. Munshi S., Varghese A., Dhar-Munshi S. Computer vision syndrome-A common cause of unexplained visual symptoms in the modern era. Int. J. Clin. Pract. 2017; 71 (7): e12962. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12962>
16. Коротких С.А., Никуфорова А.А. Исследование надежности и валидности анкеты количественной оценки астенопических жалоб компьютерного зрительного синдрома. Современная оптометрия. 2017; 8: 18–22. [Korotkikh S.A., Nikuforova A.A. Investigation of the reliability and validity of the questionnaire for the quantitative assessment of asthenopic complaints of computer visual syndrome. Modern optometry. 2017; 8: 18–22 (In Russian)].
17. Rosenfield M. Computer Vision Syndrome: A review of ocular causes and potential treatments. Ophthalmic Physiol Opt. 2011; 31 (5): 502–15. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2011.00834.x>
18. Розенблюм Ю.З., Корнюшина Т.А., Фейгин А.А. Профессиональная офтальмопатия. Медицина труда и промышленная экология. 1995; 4: 14–6.

- [Rosenblum Yu.Z., Kornyushina T.A., Feigin A.A. Professional ophthalmopathy. Occupational medicine and industrial ecology. 1995; 4: 14–6 (In Russian)].
19. Jaiswal S., Asper L., Long J., et al. Ocular and visual discomfort associated with smartphones, tablets and computers: what we do and do not know. Clin. Exp. Optom. 2019; 102 (5): 463–77. <https://doi.org/10.1111/cxo.12851>
  20. Ranasinghe P., Wathurapatha W.S., Perera Y.S., Lamabadusuriya D.A. Computer Vision Syndrome among computer office workers in a developing country: an evaluation of prevalence and risk factors. BMC Res Notes. 2016; 9: 150. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-1962-1>
  21. Махова М.В., Страхов В.В. Взаимосвязь аккомодационных и субъективных диагностических критериев различных нарушений аккомодации. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 13–9. [Makhova M.V., Strakhov V.V. Interaction of accommodative and subjective diagnostic criteria of accommodation disorders. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 13–9 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-13-19>
  22. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Исследование прямой и содружественной аккомодации парных глаз при различной клинической рефракции. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (3): 81–3. [Tarutta E.P., Tarasova N.A. Investigation of direct and friendly accommodation of paired eyes with different clinical refraction. Russian ophthalmological journal. 2013; 6 (3): 81–3 (In Russian)].
  23. Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Емельянов Г.А., Миронов А.В. Мультидисциплинарный подход к коррекции аккомодационно-рефракционных нарушений у пациентов зрительно-напряженного труда. Офтальмология. 2015; 12 (2): 68–73. [Ovechkin I.G., Yudin V.E., Emelyanov G.A., Mironov A.V. A multidisciplinary approach to the correction of accommodative refractive disorders in visually strenuous labor patients. Ophthalmology in Russia. 2015; 12 (2): 68–73 (In Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2015-2-68-73>

**Вклад авторов в работу:** И.Г. Овечкин, М.Е. Коновалов, В.Е. Юдин — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, финальная подготовка проекта статьи к публикации; Е.И. Ковригина — значимое участие в сборе данных, написание статьи; О.Г. Лексун — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, написание статьи.

**Author's Contribution:** I.G. Ovechkin, M.E. Konovalov, V.E. Yudin — significant participation in the development of the concept and of the study design, the final preparation of the article for publication; E.I. Kovrigina — significant participation in data collection, writing of the article; O.G. Leksunov — significant participation in the development of the concept and the study design, writing of the article.

Поступила: 22.07.2021. Переработана: 16.08.2021. Принята к печати: 10.09.2021

Originally received: 22.07.2021. Final revision: 16.08.2021. Accepted: 10.09.2021

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, 125371, Россия

**Игорь Геннадьевич Овечкин** — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии

**Михаил Егорович Коновалов** — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии

Офтальмологический центр Карелии, наб. Варкауса, д. 1б, Петрозаводск, 185031, Республика Карелия, Россия

**Екатерина Игоревна Ковригина** — врач-офтальмолог

**Олег Геннадьевич Лексун** — канд. мед. наук, заведующий офтальмологическим отделением, генеральный директор

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Волоколамское ш., д. 11, Москва, 125080, Россия

**Владимир Егорович Юдин** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицинской помощи

**Для контактов:** Игорь Геннадьевич Овечкин,  
doctoro@mail.ru

Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 91, Volokolamskoye highway, Moscow, 125371, Russia

**Igor G. Ovechkin** — Dr. of Med. Sci., professor, professor of chair of ophthalmology

**Mikhail E. Konovalov** — Dr. of Med. Sci., professor, professor of chair of ophthalmology

Ophthalmological Center of Karelia, 1b, nab. Varkausa, Republic of Karelia, Petrozavodsk, 185031, Russia

**Ekaterina I. Kovrigina** — ophthalmologist

**Oleg G. Leksunov** — Cand. of Med. Sci., head of the ophthalmology department, general director

FGBOU VO "Moscow State University of Food Production", 11, Volokolamskoe sh., Moscow, 125080, Russia

**Vladimir E. Yudin** — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of medical rehabilitation and physical methods of treatment with courses of osteopathy and palliative care

**Contact information:** Igor G. Ovechkin,  
doctoro@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-79-84>



# Оценка гипотензивной эффективности и безопасности бесконсервантной фиксированной комбинации травопроста и тимолола в стартовой терапии первичной глаукомы

С.Ю. Петров✉, Л.В. Якубова, Л.В. Василенкова, О.М. Филиппова, А.Н. Журавлева, В.И. Котелин

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

**Цель работы** — оценка эффективности и безопасности применения препарата Травапресс Дуо по степени гипотензивного действия, динамике функциональных показателей и выраженности нежелательных явлений. **Материал и методы.** Тридцати пациентам в возрасте 65–75 лет (в среднем  $71,3 \pm 3,2$  года) с впервые выявленной развитой и далеко зашедшей первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) был назначен Травапресс Дуо в режиме один раз в сутки в вечернее время. Тонометрию по Гольдману проводили при включении в исследование, а также через неделю, 1 и 3 мес лечения. Статическую компьютерную периметрию и оптическую когерентную томографию (ОКТ) проводили до и в конце 3-го месяца лечения. Нежелательные явления фиксировали на каждом этапе исследования. **Результаты.** В результате 3-месячной терапии препаратом Травапресс Дуо отмечено достоверное снижение офтальмотонуса, начиная с 1-й недели инстилляций на 34 %, спустя месяц — на 35 % и 3 мес — на 36 %. К концу 3-го месяца лечения отмечено недостоверное повышение остроты зрения, положительная динамика периметрических индексов — стандартного отклонения и паттерна стандартного отклонения, показателей ОКТ — средней толщины слоя нервных волокон сетчатки и слоя ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) в макуле, а также стабилизация толщины комплекса слоя ГКС и внутреннего плексиформного слоя. В одном случае пациент предъявил жалобы на дискомфорт и гиперемию к окончанию 1-й недели инстилляций препарата. Системных побочных эффектов в процессе динамического наблюдения не отмечено. Ни в одном случае не потребовалось отменить препарат. **Заключение.** Бесконсервантный препарат Травапресс Дуо продемонстрировал высокую гипотензивную эффективность, снижая офтальмотонус до 36 % от исходного значения. Гипотензивный эффект сопровождался непрямым нейропротекторным действием, выражающимся в положительной динамике результатов функциональных и морфометрических исследований с различной степенью достоверности. Травапресс Дуо характеризуется низким уровнем местных побочных эффектов и может быть рекомендован как для стартовой, так и для длительной терапии развитой и далеко зашедшей ПОУГ.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома; гипотензивная терапия; травопрост; тимолол; фиксированная комбинация

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Петров С.Ю., Якубова Л.В., Василенкова Л.В., Филиппова О.М., Журавлева А.Н., Котелин В.И. Оценка гипотензивной эффективности и безопасности бесконсервантной фиксированной комбинации травопроста и тимолола в стартовой терапии первичной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 79-84. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-79-84>

# Preservative free travoprost and timolol fixed combination in the initial treatment of primary glaucoma: an assessment of hypotensive efficiency and safety

Sergey Yu. Petrov<sup>✉</sup>, Liya V. Yakubova, Lyubov V. Vasilenkova, Olga M. Filippova, Anastasia N. Zhuravleva, Vladislav I. Kotelin

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia  
glaucomatosis@gmail.com

**Purpose.** To evaluate the efficacy and safety of Travapress Duo with respect to hypotensive results, changes in functional parameters, and adverse reactions. **Material and methods.** 30 patients aged 65–75 (averagely  $71.3 \pm 3.2$  years) with a newly diagnosed primary open-angle glaucoma (POAG) received Travapress Duo in the evening, once a day. Goldman tonometry was performed during the screening, then 1 week, 1 month and 3 months from the treatment start. Static perimetry and optical coherence tomography (OCT) were performed before treatment and at the end of the 3rd month since the treatment start. Adverse events were recorded at each stage of the study. **Results.** As a result of a 3 month long therapy with Travapress Duo, a significant decrease in IOP was noted starting from the 1st week of instillations (by 34 %), after 1 month, by 35 % and after 3 months of observation by 36 %. By the end of the 3rd month of treatment, we noted an insignificant increase in visual acuity, a positive dynamic of the standard deviation and the standard deviation pattern, as well as OCT indicators, such as average thickness of the layer of retinal nerve fibers and the layer of retinal ganglion cells in the macula, stabilization of the thickness of the retinal ganglion cell complex layer and the size of the inner plexiform layer. One patient complained of discomfort and hyperemia by the end of the 1st week of drug instillation. No systemic side effects were noted during the follow-up, and in no case drug withdrawal was require. **Conclusion.** The preservative-free Travapress Duo drug displayed a high hypotensive efficacy, reducing the IOP to 36% of the initial value. The hypotensive effect was accompanied by indirect neuroprotection, which manifested itself in the positive changes observable in the results of functional studies with varying degrees of reliability. Travapress Duo is characterized by a low level of local side effects and can be recommended for both for the initial and long-term therapy of primary glaucoma of developed and advanced stages.

**Keywords:** primary open-angle glaucoma; hypotensive therapy; travoprost; timolol; fixed combination

**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:** Petrov S.Yu., Yakubova L.V., Vasilenkova L.V., Filippova O.M., Zhuravleva A.N., Kotelin V.I. Preservative free travoprost and timolol fixed combination in the initial treatment of primary glaucoma: an assessment of hypotensive efficiency and safety. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 79–84 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-79-84>

Среди причин слепоты глаукома в мире продолжает занимать второе место, в 2020 г. численность пациентов с глаукомой составила около 80 млн [1]. Актуальность этой проблемы возрастает ввиду старения населения. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является наиболее распространенной формой у представителей европеоидной и негроидной рас, в то время как закрытоугольная глаукома более распространена в азиатских странах [2, 3].

Доказанным и терапевтически регулируемым фактором риска в развитии и прогрессии глаукомной оптической нейропатии (ГОН) остается высокое внутриглазное давление (ВГД) [4, 5]. Согласно современным глаукомным руководствам, снижение ВГД при глаукоме следует начинать с медикаментозной терапии [4, 6]. Основу современной гипотензивной терапии составляют местные инстилляционные формы препаратов, снижающих ВГД путем ингибирования синтеза внутриглазной жидкости (ВГЖ) и/или увеличения ее оттока [4]. Монотерапию начинают с одного из четырех классов препаратов:  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы карбоангидразы, агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов и аналоги простагландинов [7].

Несмотря на средний гипотензивный эффект, варьирующий в пределах 20–25 % от исходного уровня ВГД, наиболее назначаемым препаратом является 0,5 % раствор тимолола малеата [4]. Согласно исследованиям Н. McKee и соавт. [8], W. Moore, K.K. Nischal [9] в Великобритании лечение ПОУГ тимололом при начальной стадии начинают 32 % офтальмологов, при развитой — 29 % и далеко зашедшей — 18 %.

С учетом степени гипотензивной эффективности и выраженности местных и системных побочных эффектов руководствами рекомендованы в качестве стартовой терапии аналоги простагландинов, гипотензивный эффект которых варьирует в пределах 25–35 % от исходного уровня [4, 6]. По результатам упомянутого выше исследования [8], доля стартовой монотерапии простагландинами, представленными латанопростом, тафлупростом, травопростом и биматопростом, составляет 51–57 % в зависимости от стадии заболевания. Травопрост — аналог простагландина F2 $\alpha$ , разрешенный к клиническому применению с 2001 г., обладает несколько большим сродством к FP-рецепторам и сравнимым с латанопростом гипотензивным эффектом [10].



В соответствии с рекомендациями Европейского глаукомного общества лечение глаукомы следует начинать с монотерапии как наиболее предпочтительного варианта длительного лечения при сохранении качества жизни. В то же время, по данным исследования, посвященного лечению офтальмогипертензии, у 40 % глаукомных пациентов монотерапия не позволяет достичь адекватного контроля офтальмотонуса [11]. Последнее обстоятельство определяет необходимость назначения двух и более препаратов, что, безусловно, сказывается на качестве жизни пациентов, увеличивает стоимость лечения, ведет к снижению комплаентности, развитию синдрома сухого глаза [12, 13].

В связи с этим все большую актуальность приобретает назначение фиксированных комбинированных (ФК) гипотензивных лекарственных средств. Это позволяет не только уменьшить кратность инстилляций, но и выраженность местных и общих побочных эффектов. Наиболее логичной представляется комбинация препаратов, оказывающих влияние на различные факторы повышения офтальмотонуса при минимальной выраженности побочных эффектов и сохранении высокого качества жизни пациента. В этом смысле одним из наиболее эффективных следует признать сочетание бета-блокаторов и аналогов простагландинов, поскольку первые подавляют выработку водянистой влаги, а вторые — улучшают ее отток. Подобное сочетание выгодно еще и потому, что позволяет добиться выраженного гипотензивного эффекта при применении капель один раз в сутки.

В исследовании F. Torouzis и соавт. [14], посвященном сравнению таких препаратов, установлено, что при схожем профиле безопасности более выраженный гипотензивный эффект оказывает ФК травопрост 0,004 % + тимолол 0,5 %. В рамках крупного многоцентрового клинического исследования была подтверждена высокая гипотензивная эффективность этой ФК: доказано, что однократная инстиляция в сутки обеспечивает снижение ВГД на 8,4–9,4 мм рт. ст. [15]. Интересные данные получены в рамках исследований, сравнивающих эффективность ФК травопрост 0,004 % / тимолол 0,5 % с эффективностью раздельного или совместного использования ее компонентов. Обнаружено, что ФК оказывает более выраженное гипотензивное действие, обладает меньшей частотой развития побочных эффектов и лучшей переносимостью. Кроме того, снижение числа инстилляций до одной в сутки повышает комплаентность и качество жизни пациентов [15, 16].

К данному виду ФК относится широко представленный в Европе и России бесконсервантный препарат европейского производства — Травопресс Дуо («К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.», Румыния). Препарат выпускается во флаконах 2,5 мл № 1 и в монодозах № 15 и № 30 по 0,3 мл. В рамках данного наблюдения пациенты получали капли во флаконе без консерванта. Благодаря взвешенной ценовой политике и европейским стандартам качества противоуглаукомные препараты данной фармацевтической компании завоевали доверие европейских и российских офтальмологов и пациентов. Однако в своих назначениях офтальмологи ориентируются на опыт применения препаратов в реальной клинической практике. В связи с этим **ЦЕЛЬЮ** исследования явилась оценка эффективности препарата Травопресс Дуо по степени гипотензивного эффекта, динамике зрительных функций и безопасности по выраженности нежелательных явлений.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 30 пациентов (38 глаз) в возрасте 65–75 лет (в среднем  $71,3 \pm 3,2$  года) с впервые выявленной ПОУГ развитой и далеко зашедшей стадий с декомпенсированным офтальмотонусом.

Критериями исключения из исследования стали:

- острота зрения ниже 0,6 с максимальной коррекцией;
- наличие ранее выставленного диагноза «глаукома» с применением в анамнезе местной гипотензивной терапии;
- наличие любой ретиальной патологии в анамнезе (макулярная дегенерация, отслойка сетчатки, хориоретинальная дистрофия и другие ретинопатии);
- наличие воспалительной офтальмопатологии острого или хронического характера;
- наличие в анамнезе кераторефракционной хирургии, препятствующей объективной тонометрии;
- любые другие состояния, затрудняющие, по мнению врача-исследователя, участие в клиническом исследовании.

**Характеристика препарата.** Травопресс Дуо, группировочное наименование травопрост + тимолол, лекарственная форма: глазные капли. Один мл препарата содержит: действующие вещества — травопрост 0,040 мг, тимолол 5,000 мг (в виде тимолола малеата 6,800 мг), вспомогательные вещества — борная кислота 3,000 мг, натрия хлорид 2,500 мг, маннитол 3,000 мг, макрогола глицерилгидроксистеарат (Коллифор RH40) 1,000 мг, пропиленгликоль 7,500 мг, 1 М раствор хлористоводородной кислоты или 1 М раствор натрия гидроксида до pH  $6,8 \pm 0,1$ , очищенная вода до 1,0 мл. Консерванты в состав не входят. Производителем является «К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.» (Румыния), представителем в Российской Федерации — ООО «Ромфарма» (Россия).

Остроту зрения оценивали стандартным методом с использованием проектора опто типов и набора корректирующих стекол. Уровень офтальмотонуса (Po) определяли с помощью тонометра Гольдмана. Стандартное отклонение светочувствительности (MD) и паттерн стандартного отклонения (PSD) определяли с помощью компьютерной статической периметрии методом порогового тестирования SITA-Standard по центральному «30/2» тесту (анализатор поля зрения Heidelberg Edge Perimeter, Германия).

По результатам проведения оптической когерентной томографии (ОКТ, Spectralis SD-OCT, Heidelberg Engineering, Германия) с программным модулем GMPE (Glaucoma Module Premium Edition) по стандартному протоколу Optic Disc/Optic Nerve Head) определяли:

- среднюю толщину слоя нервных волокон сетчатки перипапиллярно (пCHBC, RNFL thickness);
- минимальную ширину нейроретинального пояса (НРП, MRW);
- толщину слоев комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС): CHBC в макуле (NFL); слоя ганглиозных клеток (GCL); внутреннего плексиформного слоя (IPL).

Основные показатели функциональных исследований представлены в таблице 1.

Степень тяжести нежелательных явлений устанавливали в соответствии с нижеприведенной классификацией:

- степень I — легкое: нежелательное явление, легко переносимое пациентом, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее его повседневной деятельности;
- степень II — среднее: нежелательное явление, причиняющее дискомфорт, мешающее повседневной деятельности;
- степень III — тяжелое: нежелательное явление, препятствующее нормальной повседневной деятельности.

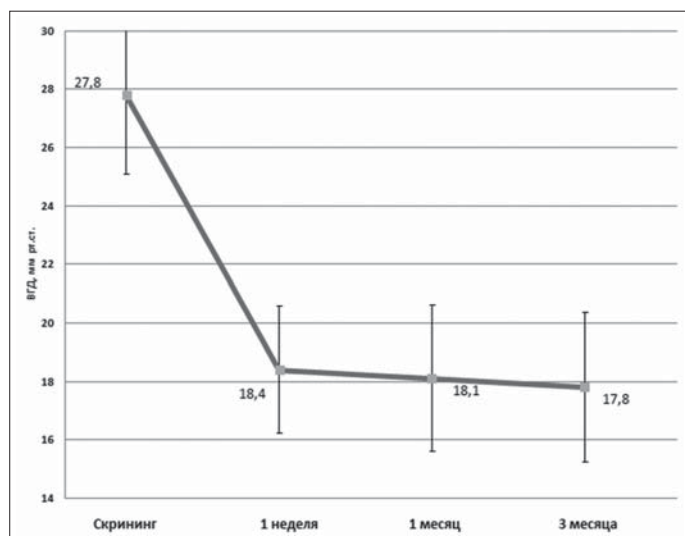
Общая продолжительность исследования составила 3 мес. Оценку офтальмотонуса проводили в сроки одна неделя, 1 и 3 мес, оценку зрительных функций и морфометрии сетчатки — при включении в исследование и спустя 3 мес терапии.

**Таблица 1.** Основные исходные показатели в исследуемой группе  
**Table 1.** Main indicators in the study group

Метод диагностики Diagnostic method	Значение Values
Острота зрения Visual acuity	$0,72 \pm 0,10$
Пневмотонометрия, мм рт. ст. Pneumotonometry, mm Hg	$27,9 \pm 2,3$
Статическая периметрия Automated static perimetry — стандартное отклонение, MD, дБ — standard deviation, MD, dB — паттерн стандартного отклонения, PSD, дБ — pattern std. deviation, PSD, dB	$-11,9 \pm 2,7$ $10,6 \pm 2,6$
Оптическая когерентная томография Optical coherence tomography — средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки перипапиллярно, мкм — average thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) peripapillary, $\mu\text{m}$	$45,4 \pm 6,2$
— минимальная ширина нейроретинального пояса, MRW, мкм — minimum rim width, MRW, $\mu\text{m}$	$172,9 \pm 10,2$
— толщина слоев комплекса ганглиозных клеток сетчатки: — thickness of the layers of the retinal ganglion cell complex: — слой нервных волокон сетчатки в макуле, NFL, мкм — retinal nerve fiber layer in the macula, NFL, $\mu\text{m}$ — слой ганглиозных клеток в макуле, GCL, мкм — ganglion cell layer in the macula, GCL, $\mu\text{m}$ — внутренний плексиформный слой, IPL, мкм — inner plexiform layer, IPL, $\mu\text{m}$	$11,4 \pm 0,3$ $14,9 \pm 1,5$ $17,9 \pm 3,7$

**Таблица 2.** Показатели ВГД ( $M \pm \sigma$ ) в разные сроки наблюдения (мм рт. ст.)  
**Table 2.** Average IOP values ( $M \pm \sigma$ ) at different follow-up periods (mm Hg)

Скрининг Screening	1 неделя 1 week		1 месяц 1 month		3 месяца 3 month	
	Po	$\Delta\text{Po}$ от исх. значения From initial level	Po	$\Delta\text{Po}$ от исх. значения From initial level	Po	$\Delta\text{Po}$ от исх. значения From initial level
$27,9 \pm 2,3$	$18,4 \pm 2,2$	$9,5 \pm 0,8$ (34 %)	$18,1 \pm 2,5$	$9,8 \pm 0,6$ (35 %)	$17,8 \pm 2,6$	$10,1 \pm 1,1$ (36 %)



**Рис. 1.** Динамика уровня офтальмотонуса в исследуемой группе. На диаграмме представлены средние значения и проиллюстрирован доверительный интервал для выборочных данных по срокам наблюдений

**Fig. 1.** Dynamics of the IOP level in the study group. The diagram shows the mean values and illustrates the confidence interval for sample data at observations terms

Статистическая обработка выполнена в программах MS Excel 2010 и Statistica 8.0. Так как большинство выборочных данных соответствовало нормальному распределению (по критерию Шапиро — Уилка), то для их описания использованы среднее и стандартное отклонение; для качественных и порядковых данных использовали % и число наблюдений. Для порангового сравнения использовался t-критерий Стьюдента, различия в выборочных данных считались значимыми при уровне значимости меньше 5 % ( $p < 0,05$ ).

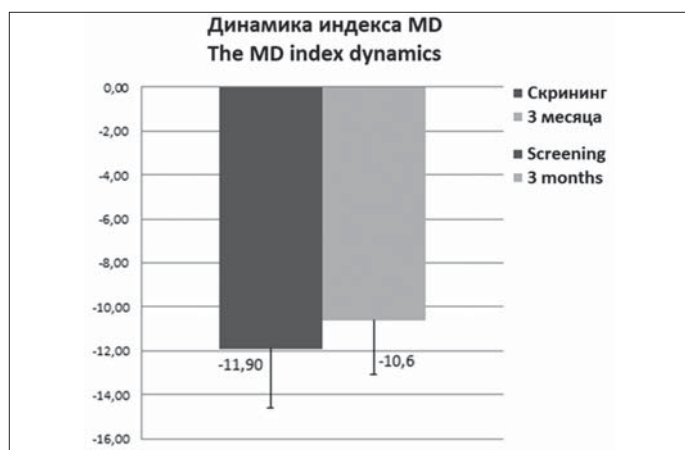
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Внутриглазное давление.** На этапе скринингового исследования среднее значение офтальмотонуса до назначения Травапресса Duo оказалось достаточно высоким и составило  $27,8 \pm 2,3$  мм рт. ст., что, вероятно, можно объяснить включением в исследовательскую группу пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ, ранее не применявших гипотензивных препаратов. Принято считать, что максимальное снижение ВГД наблюдается в относительно раннем периоде, к 3–7-му дню. Затем уровень офтальмотонуса стабилизируется с недоверенным, как правило, повышением, выходя на гипотензивное плато. Авторы ряда упомянутых ранее исследований ФК травопрост/тимолол отмечают иное поведение гипотензивной эффективности: постепенное увеличение эффекта препарата в течение 2–3 мес его применения.

Результаты нашей работы также демонстрируют подобную тенденцию: спустя 2 нед ВГД снизилось на 9,5 мм рт. ст. (34 %) от исходного уровня, составив в среднем 18,4 мм рт. ст. Далее к 1-му и 3-му месяцам, уже на 9,8 мм рт. ст. (35 %) и 10,1 мм рт. ст. (36 %) соответственно. Таким образом, максимальный гипотензивный эффект отмечали к концу срока наблюдения (табл. 2, рис. 1). Снижение ВГД относительно скринингового значения для каждого срока наблюдения было статистически достоверным ( $p < 0,05$ ).

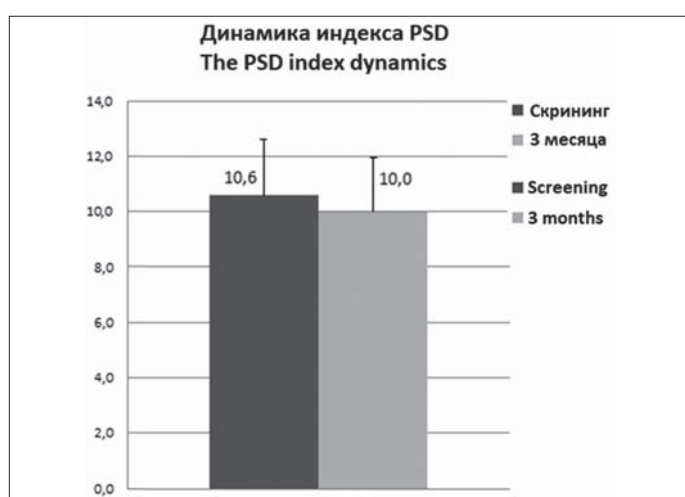
**Динамика функциональных показателей.** В исследуемой группе к концу наблюдения (3 мес) отмечено улучшение остроты зрения в сравнении с исходными данными: с  $0,72 \pm 0,10$  до  $0,75 \pm 0,10$ . Принято считать, что оценка динамики остроты зрения в исследованиях гипотензивной терапии при глаукоме не показательна и достаточно субъективна, а разница не превышает сотых значений. Однако существенное снижение офтальмотонуса, являющееся фактором непрямо́й нейропротекции, а также включение пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы, повышающее объективность исследования, может усилить динамику показателя, что и наблюдается в данном исследовании ( $p > 0,05$ ).

**Динамика периметрических индексов.** К концу срока наблюдения отмечено увеличение среднего значения стандартного отклонения: с  $-11,9 \pm 2,7$  до  $-10,6 \pm 2,4$  дБ (рис. 2). Среднее значение паттерна стандартного отклонения снизилось с  $10,6 \pm 2,3$  до  $10,0 \pm 1,7$  дБ ( $p < 0,05$ ) (рис. 3). Достоверная



**Рис. 2.** Динамика показателей средней величины стандартного отклонения, дБ

**Fig. 2.** Dynamics of the average value of the standard deviation, dB



**Рис. 3.** Динамика показателей среднего значения паттерна стандартного отклонения, дБ

**Fig. 3.** Dynamics of the mean value of the standard deviation pattern, dB

положительная динамика периметрических индексов в обеих группах к концу срока наблюдения может быть объяснена реакцией ганглионарных клеток на существенное снижение офтальмотонуса, т. е. эффектом не прямой нейропротекции.

**Динамика показателей ОКТ.** К концу 3-го месяца на фоне инстилляций Травапресс Дуо отмечена достоверная слабopоложительная динамика показателя средней толщины пСНВС: с  $45,4 \pm 6,2$  до  $45,7 \pm 5,6$  мкм ( $p < 0,05$ ). Отмечена также недостоверная слабopоложительная динамика показателя минимальной ширины НРП: с  $172,9 \pm 10,2$  до  $175,8 \pm 11,4$  мкм ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

**Толщина слоев комплекса ГКС.** Зафиксированное недостоверное изменение толщины СНВС в макуле может быть трактовано как стабилизация исследуемого параметра. Толщина слоя ГКС в макуле также недостоверно увеличилась с  $14,9 \pm 1,5$  до  $15,1 \pm 0,7$  мкм ( $p > 0,05$ ). При этом отмечена стабилизация толщины внутреннего плексиформного слоя: с  $17,9 \pm 3,7$  до  $18,1 \pm 3,2$  мкм (табл. 3).

Таким образом, в результате 3-месячной местной гипотензивной терапии препаратом Травапресс Дуо отмечено достоверное снижение офтальмотонуса начиная с 1-й недели инстилляций на 34 %, спустя месяц — на 35 % и на 36 % к 3-му месяцу наблюдения.

**Таблица 3.** Динамика показателей толщины НРП, пСНВС и внутренних слоев сетчатки в макуле (мкм)

**Table 3.** Dynamics of MRW, RNFL thickness and GCC ( $\mu\text{m}$ )

Показатели Parameters	При скрининге Screening	Через 3 мес In 3 months
Средняя толщина пСНВС Average RNFL thickness (peripapillary)	$45,4 \pm 6,2$	$45,7 \pm 5,6$
Минимальная ширина НРП Minimum rim width, MRW	$172,9 \pm 10,2$	$175,8 \pm 11,4$
Толщина слоев комплекса ганглиозных клеток сетчатки Thickness of the retinal ganglion cell complex layers		
Слой нервных волокон сетчатки в макуле, NFL Retinal nerve fiber layer in the macula, NFL	$11,4 \pm 0,3$	$11,5 \pm 0,4$
Слой ганглиозных клеток в макуле, GCL Ganglion cell layer in the macula, GCL	$14,9 \pm 1,5$	$15,1 \pm 0,7$
Внутренний плексиформный слой, IPL Inner plexiform layer, IPL	$17,9 \pm 3,7$	$18,1 \pm 3,2$

Среди функциональных показателей к концу 3-го месяца следует отметить недостоверное повышение остроты зрения, а также положительную динамику стандартного отклонения и паттерна стандартного отклонения. Вышеуказанные периметрические индексы, несмотря на определенную субъективность, являются достаточно тензиочувствительными показателями, реагируя на снижение ВГД более чем на 30 % достоверной положительной динамикой как результат не прямой нейропротекции.

Среди показателей диска зрительного нерва — НРП и пСНВС — следует отметить положительную динамику средней толщины СНВС и слоя ГКС в макуле. Установлена стабилизация толщины слоя комплекса ГКС и внутреннего плексиформного слоя.

**Нежелательные явления.** В одном случае пациент предъявил жалобы на дискомфорт и гиперемия бульбарной конъюнктивы к окончанию 1-й недели инстилляций препарата, что трактовалось как нежелательное явление I степени, поскольку легко переносилось пациентом, не препятствовало его повседневной деятельности и перестало беспокоить больного к концу 1-го месяца наблюдения. Системных побочных эффектов в процессе динамического наблюдения не отмечено. Ни в одном случае не потребовалось отмены препаратов. Низкий уровень местных побочных эффектов связан в том числе и с отсутствием консерванта в составе Травапресс Дуо.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемый бесконсервантный препарат Травапресс Дуо продемонстрировал высокую гипотензивную эффективность, снижая офтальмотонус до 36 % от исходного значения. Достижимый гипотензивный эффект сопровождается непрямым нейропротекторным эффектом, выражающимся в положительной динамике результатов функциональных и морфометрических исследований с различной степенью достоверности. Травапресс Дуо характеризуется низким уровнем местных побочных эффектов и может быть рекомендован как для стартовой, так и для длительной терапии первичной глаукомы развитой и далеко зашедшей стадий.

## Литература/References

1. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ. 2004; 82 (11): 844–51. doi: /S0042-96862004001100009



2. *Bonomi L.* Epidemiology of angle-closure glaucoma. *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl.* 2002; 236: 11–13. doi:10.1034/j.1600-0420.80.s236.2.x
3. *Tielsch J.M., Sommer A., Katz J., et al.* Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA.* 1991; 266 (3): 369–74.
4. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4<sup>th</sup> edition ed: Savona, Italy PubliComm; 2014.
5. *Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014; 121 (11): 2081–90. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
6. *Prum B.E., Jr., Rosenberg L.F., Gedde S.J., et al.* Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern<sup>®</sup> guidelines. *Ophthalmology.* 2016; 123 (1): 41–111. doi:10.1016/j.ophtha.2015.10.053
7. *Li T., Lindsley K., Rouse B., et al.* Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123 (1): 129–40. doi:10.1016/j.ophtha.2015.09.005
8. *McKee H.D., Gupta M.S., Ahad M.A., Saldana M., Innes J.R.* First-choice treatment preferences for primary open-angle glaucoma in the United Kingdom. *Eye (Lond).* 2005; 19 (8): 923–4. doi:10.1038/sj.eye.6701674
9. *Moore W., Nischal K.K.* Pharmacologic management of glaucoma in childhood. *Paediatr. Drugs.* 2007; 9 (2): 71–9.
10. *Quaranta L., Riva I., Katsanos A., et al.* Safety and efficacy of travoprost solution for the treatment of elevated intraocular pressure. *Clin. Ophthalmol.* 2015; 9: 633–43. doi:10.2147/OPHT.S61444
11. *Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2002; 120 (6): 701–13; discussion 829–30. doi:10.1001/archophth.120.6.701
12. *Erb C., Gast U., Schremmer D.* German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2008; 246 (11): 1593–601. doi:10.1007/s00417-008-0881-9
13. *Tsai J.C., McClure C.A., Ramos S.E., Schlundt D.G., Pichert J.W.* Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification. *J. Glaucoma.* 2003; 12 (5): 393–8. doi:10.1097/00061198-200310000-00001
14. *Topouzis F., Melamed S., Danesh-Meyer H., et al.* A 1-year study to compare the efficacy and safety of once-daily travoprost 0.004%/timolol 0.5% to once-daily latanoprost 0.005%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Eur. J. Ophthalmol.* 2007; 17 (2): 183–90. doi:10.1177/112067210701700206
15. *Hughes B.A., Bacharach J., Craven E.R., et al.* A three-month, multicenter, double-masked study of the safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution compared to travoprost 0.004% ophthalmic solution and timolol 0.5% dosed concomitantly in subjects with open angle glaucoma or ocular hypertension. *J. Glaucoma.* 2005; 14 (5): 392–9. doi:10.1097/01.ijg.0000176935.08392.14
16. *Barnebey H.S., Orengo-Nania S., Flowers B.E., et al.* The safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed combination ophthalmic solution. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 140 (1): 1–7. doi:10.1016/j.ajo.2005.02.043

**Вклад авторов в работу:** С.Ю. Петров — обследование пациентов, финальная подготовка проекта статьи к публикации; Л.В. Якубова, Л.В. Василенкова — обследование пациентов; О.М. Филиппова, А.Н. Журавлева — обследование пациентов, участие в сборе данных и их интерпретации, написание статьи; В.И. Котелин — обсуждение материала, редактирование.

**Author's contribution:** S.Yu. Petrov — patients examination, final preparation of the article for publication; L.V. Yakubova, L.V. Vasilenkova — patients examination; O.M. Filippova, A.N. Zhuravleva — patients examination, data collection and interpretation, writing of the article; V.I. Kotelin — data interpretation, editing of the article.

*Поступила: 30.09.2021. Переработана: 21.10.2021. Принята к печати: 22.10.2021*

*Originally received: 30.09.2021. Final revision: 21.10.2021. Accepted: 22.10.2021*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Сергей Юрьевич Петров** — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы, ORCID ID: 0000-0001-6922-0464

**Лия Вагизовна Якубова** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID ID: 0000-0002-9991-5600

**Любовь Васильевна Василенкова** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID ID: 0000-0002-0287-0064

**Ольга Маратовна Филиппова** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID ID: 0000-0001-9082-4537

**Анастасия Николаевна Журавлева** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID ID: 0000-0001-8381-2124

**Владислав Игоревич Котелин** — аспирант отдела глаукомы, ORCID ID: 0000-0003-4675-9648

**Для контактов:** Сергей Юрьевич Петров, glaucomatosis@gmail.com

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

**Sergey Yu. Petrov** — Dr. of Med. Sci., head of glaucoma department

**Liya V. Yakubova** — Cand. of Med. Sci., senior researcher, glaucoma department

**Lyubov V. Vasilenkova** — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department

**Olga M. Filippova** — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department

**Anastasia N. Zhuravleva** — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department

**Vladislav I. Kotelin** — PhD student, glaucoma department

**Contact information:** Sergey Yu. Petrov, glaucomatosis@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-85-94>



# Влияние раствора фенилэфрина гидрохлорида 2,5 % и натрия гиалуроната на зрительные функции и аккомодацию у детей с миопией и его местная переносимость

Е.П. Тарутта, Н.А. Тарасова<sup>✉</sup>, С.В. Милаш, Г.А. Маркосян, Н.Ю. Кушнаревич, Т.Ю. Ларина

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

**Цель работы** — оценить зрительные функции, аккомодацию и местную переносимость инстилляций раствора фенилэфрина гидрохлорида 2,5 % и натрия гиалуроната 0,27 % (Стелфрин Супра) у детей. **Материал и методы.** Обследовано 30 детей (60 глаз) в возрасте 8–12 лет (в среднем  $10,04 \pm 0,24$  года) с миопией слабой (28 глаз) и средней (32 глаза) степени (в среднем  $-2,96 \pm 0,17$  дптр). Рефрактометрию, субъективную и объективную аккомодометрию, оптическую биометрию, исследование передней поверхности роговицы, пробу Норна и анкетирование проводили до, через 30 мин после однократного закапывания препарата Стелфрин Супра и через месяц его ежедневных инстилляций на ночь. **Результаты.** Отмечено достоверное снижение тонуса аккомодации в открытом поле на 90 % от исходного значения, приближение ближайшей точки ясного зрения на 27 %, увеличение объема абсолютной аккомодации на 57 % и объективной амплитуды аккомодации — на 20 %, что свидетельствует о повышении аккомодационной способности. Через 30 мин после однократного закапывания препарата увеличивалась ширина зрачка, и это совпадало с увеличением запасов относительной аккомодации (ЗОА) на 25 % от исходного. Через месяц ширина зрачка достоверно уменьшилась и ЗОА снизились до уровня, на 12 % превышающего исходный. Время разрыва слезной пленки достоверно повысилось на 0,89 с, единичные точечные прокрашивания роговицы исчезли у 2 пациентов из 6, слезотечение — у 6 из 10, боль — у 1 из 2, затуманивание — у 4 из 6, чувство «песка» — у 7 из 9 пациентов, отмечавших эти симптомы до закапывания. **Заключение.** Регулярные инстилляции препарата Стелфрин Супра снижают привычный тонус аккомодации, повышают аккомодационную способность, улучшают состояние глазной поверхности.

**Ключевые слова:** миопия; амплитуда аккомодации; аккомодационный ответ; тонус аккомодации; фенилэфрин

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Милаш С.В., Маркосян Г.А., Кушнаревич Н.Ю., Ларина Т.Ю. Влияние раствора фенилэфрина гидрохлорида 2,5 % и натрия гиалуроната на зрительные функции и аккомодацию у детей с миопией и его местная переносимость. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 85-94. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-85-94>

# The effect of phenylephrine hydrochloride 2.5 % and sodium hyaluronate solution on visual functions and accommodation in children with myopia and its local tolerability

Elena P. Tarutta, Natalia A. Tarasova✉, Sergei V. Milash, Gayane A. Markosian, Nina Yu. Kushnarevich, Tatiana Yu. Larina

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia  
tar221@yandex.ru

**Purpose:** to evaluate visual functions, accommodation, and local tolerance in children instilled with Phenylephrine hydrochloride 2.5 % and sodium hyaluronate solution (Stelphrin Supra). **Material and methods.** 30 children (60 eyes) aged 8 to 12 (ave.  $10.04 \pm 0.24$ ) with low (28 eyes) and moderate (32 eyes) myopia (ave.  $-2.96 \pm 0.17$  D) were tested. Refractometry, subjective and objective accommodation, optical biometry, anterior corneal surface examination, Norn test, and polling were performed prior to one-time instillation, 30 minutes after it, and after 1 month of daily bedtime instillations of Stelphrin Supra. **Results.** We noted a significant decrease in the tone of accommodation in the open field by 90 % from the initial value, an approximation of the nearest point of clear vision by 27 %, an increase in the volume of absolute accommodation by 57 % and the objective amplitude of accommodation by 20 %, which indicates an increase in the accommodation ability. The pupil width increased 30 minutes after a single instillation of Stelphrin Supra, which coincided with an increase in the relative accommodation reserve by 25 % from the initial one. After a month, the pupil width significantly decreased, and the positive relative accommodation reserve decreased to a level only 12 % higher than the original one. Tear film break time significantly increased by 0.89 sec, singular spot stainings disappeared in 2 out of 6 patients, lacrimation — in 6 out of 10, pain — in 1 out of 2, blurring in 4 out of 6, feeling of “sand” — in 7 out of 9 patients who had these symptoms before instillations. **Conclusion.** Regular instillations of Stelphrin Supra reduce the habitual tone of accommodation, increase the accommodation ability, and improve the condition of the eye surface.

**Keywords:** myopia; accommodation amplitude; accommodation response; accommodation tone; phenylephrine

**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:** Tarutta E.P., Tarasova N.A., Milash S.V., Markosyan G.A., Kushnarevich N.Yu., Larina T.Yu. The effect of phenylephrine hydrochloride 2.5 % and sodium hyaluronate solution on visual functions and accommodation in children with myopia and its local tolerability. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 85-94 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-85-94>

Раствор фенилэфрина гидрохлорида для местного применения — один из самых часто используемых препаратов в офтальмологической практике. Фенилэфрин (ФЭ) — симпатомиметический амин, который действует как агонист альфа-1-адренорецепторов [1]. При местном применении вызывает расширение зрачка, улучшает отток водянистой влаги и сужает сосуды конъюнктивы. Область применения ФЭ в офтальмологии можно разделить на диагностическую и терапевтическую. Препарат используется для расширения зрачка с диагностической целью, мириаза возникает без циклоплегии. ФЭ помогает в дифференциальной диагностике склерита и эписклерита [2]. Тест с ФЭ входит в алгоритм обследования пациентов перед хирургией блефароптоза [3]. ФЭ используют в комплексе лечения увеита и синдрома «красного глаза». В работах разных авторов показана высокая эффективность ФЭ 2,5 % в лечении привычно-избыточного напряжения аккомодации (ПИНА), спазма аккомодации, астиопии, компьютерного зрительного синдрома [4–6].

Механизм влияния ФЭ на функцию аккомодации является предметом споров и дискуссий [7, 8]. В одних работах сообщают, что ФЭ, оказывая прямое стимулирующее воздействие на радиальные волокна цилиарной мышцы, может по принципу обратной связи влиять и на меридиональные и циркулярные волокна [9]. Данное мнение опирается на

гипотезу о двойной антагонистической иннервации аккомодационного процесса, где, с одной стороны, парасимпатический нерв иннервирует циркулярную порцию цилиарной мышцы и обеспечивает положительную аккомодацию (аккомодация для близи), а с другой стороны, симпатический нерв иннервирует радиальную часть цилиарной мышцы и обеспечивает отрицательную аккомодацию (аккомодация для дали). Увеличение тонуса радиальной мышцы Иванова приводит к ослаблению тонуса мышц Мюллера и Брюкке и, как следствие, к устранению ПИНА [7]. При этом отмечено некоторое повышение аккомодационной способности. Авторы других работ считают, что влияние ФЭ на аккомодацию является вторичным по отношению к изменению оптики глаза, вызываемому мириазом [8, 10]. Расширение зрачка значительно повышает уровень аберраций высшего порядка, прежде всего за счет положительной сферической аберрации (СА). Хорошо известно, что положительная СА повышает субъективные параметры аккомодации за счет эффекта псевдоаккомодации, но при этом уменьшает аккомодационный ответ (увеличивает отставание (Lag) аккомодации) [11].

Экспериментальные исследования на животных не подтвердили влияния ФЭ на амплитуду стимулированной аккомодации [12]. Исследования цилиарной мышцы человека *in vivo* с помощью оптической когерентной томографии

(ОКТ) не выявили изменений ее размеров при трансклеральном измерении и сократительной способности в ответ на инстилляцию 2,5 % ФЭ [13].

Длительное регулярное использование препаратов, содержащих консерванты, может приводить к изменению глазной поверхности, нарушению стабильности слезной пленки и, как следствие, развитию синдрома сухого глаза. Для более комфортного лечения различных нарушений аккомодации разработан комбинированный препарат, содержащий фенилэфрина гидрохлорид 2,5 % и натрия гиалуронат (ФЭ НГ — Стелфрин Супра). Но его влияние на функциональные показатели глаз и местную переносимость до сих пор не было изучено.

**ЦЕЛЬ** работы — оценить зрительные функции, аккомодацию и местную переносимость у детей инстилляцией раствора 2,5 % ФЭ НГ (Стелфрин Супра).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 30 детей (60 глаз) с близорукостью слабой и средней степени (в среднем  $-2,96 \pm 0,17$  дптр) в возрасте от 8 до 12 лет (в среднем  $10,04 \pm 0,24$  года). Пациенты разделены на 2 группы: 1-я — 28 глаз с миопией слабой степени (в среднем  $-1,75 \pm 0,1$  дптр), 2-я — 32 глаза с миопией средней степени (в среднем  $-4,02 \pm 0,15$  дптр). Обследование проводили до, через 30 мин после однократного закапывания и через месяц ежедневных инстилляций на ночь раствора 2,5 % ФЭ НГ.

Исследование проводилось в строгом соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. Пациенты и их родители / законные представители были информированы об участии в исследовании. Информированное письменное согласие было получено от родителей / законных представителей всех участников исследования.

Пациентам определяли остроту зрения без коррекции, с оптимальной коррекцией и в своих очках. Определяли запасы относительной (ЗОА), объем абсолютной (ОАА) аккомодации; дальнейшую (ДТЯЗ) и ближайшую (БТЯЗ) точки ясного зрения определяли с помощью аппарата для экспресс-диагностики аккомодации «Иксар» (Россия). Вычисление ОАА производили по формуле:

$$A = A_p - A_r,$$

где  $A$  — объем абсолютной аккомодации,  $A_p$  — среднее значение БТЯЗ,  $A_r$  — среднее значение ДТЯЗ.

Объективное измерение рефракции и аккомодационного ответа (ОАО) проводили на аппарате Grand Seiko Binocular Open Field Autorefractometer WR-5500K (Япония) по известной методике [14], на расстоянии 33 см в условиях бинокулярной (БАО) и монокулярной (МАО) фиксации. Во время исследования прибор выполняет 60 измерений рефракции в течение 10 с и затем высчитывает среднее значение. Эта величина и есть средний аккомодационный ответ (БАО или МАО в зависимости от условий измерения). Минимальное и максимальное значения из 60 измерений, соответственно, принимаются за БАО (МАО) min и БАО (МАО) max. При каждом измерении аккомодационного ответа одновременно измеряется ширина зрачка.

Объективное измерение амплитуды аккомодации (АА) проводили на автоматическом рефрактокератонопахиметре TONOREF III (Nidek, Япония). Измерение АА продолжается 30 с. Пациент непрерывно смотрит на таблицу. В то время как таблица передвигается из начального положения, последовательно выполняются измерения рефракции и размера зрачка. Если пациент не может адаптироваться к

положению таблицы в течение 6 с, измерение завершается. Отображается подробный график с величиной амплитуды аккомодации, минимальным ( $A_{\min}$ ) и максимальным ( $A_{\max}$ ) значениями аккомодации и минимальным и максимальным размерами зрачка.  $A_{\min}$  соответствует объективно измеренной ДТЯЗ, выраженной в диоптриях, или клинической рефракции.  $A_{\max}$  соответствует динамической рефракции при максимальном напряжении аккомодации и соответствует БТЯЗ, выраженной в диоптриях. Таким образом, АА — это разница между  $A_{\max}$  и  $A_{\min}$  ( $AA = A_{\max} - A_{\min}$ ). Прерывания на графике указывают на то, что в определенные периоды результаты измерений не были получены из-за моргания, ошибки, выравнивания и т. п. во время измерения.

Привычный тонус аккомодации (ПТА) определяли как разницу показаний авторефрактометра до и после циклоплегии. Помимо этого всем пациентам вычисляли разницу показаний авторефрактометра открытого поля Grand Seiko WR-5500K при взгляде вдаль до и после циклоплегии. Полученный показатель обозначали как привычный тонус аккомодации в открытом поле (ПТА ОП).

Тонус аккомодации считали положительным, если рефракция до циклоплегии сильнее (более миопическая), чем рефракция в условиях циклоплегии, и наоборот. Положительный тонус аккомодации обозначали знаком «минус», отрицательный — знаком «плюс».

Глубину передней камеры (ГПК), толщину хрусталика (ТХ) и длину передне-задней оси (ПЗО) глаза измеряли с помощью оптического биометра на основе низкокогерентной интерферометрии (длина волны — 880 нм) Galilei G6 Lens professional (Ziemer Ophthalmic Systems, Швейцария).

Измерение центральной толщины роговицы (ЦТР) и толщины эпителия (ТЭ) проводили с помощью спектральной ОКТ Avanti RVue XR (Optovue Inc., Fremont, CA, USA) с использованием роговичного адаптера (corneal lens adapter). Измерение проводили в режиме сканирования «Пахиметрия» по 8 радиальным сканам диаметром 9 мм. Карта ТЭ автоматически генерируется программным обеспечением и делится системой на 4 зоны и 25 секторов с указанием среднего значения ЦТР и ТЭ.

Время разрыва слезной пленки (ВРСП) определяли с использованием диагностических полосок с флуоресцеином (Contacare Ophthalmics & Diagnostics, Индия) по известной методике [15].

Все пациенты заполняли анкету, отражающую субъективный статус.

Статистическую обработку осуществляли при помощи программы Microsoft Excel, в качестве основных показателей для сравнительного анализа определяли среднее значение ( $M$ ) и среднюю ошибку среднего арифметического ( $m$ ). Уровень достоверности различий определяли по стандартному критерию Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Острота зрения без коррекции и с коррекцией, сила корригирующего стекла (субъективная рефракция) на фоне инстилляций не изменились (табл. 1). Не отмечено также изменений манифестной и циклоплегической рефракции и ПТА (табл. 1).

Рефракция, измеренная на авторефрактометре открытого поля, до инстилляций в среднем составила  $-3,01 \pm 0,16$  дптр. Через 30 мин после инстилляций препарата Стелфрин Супра рефракция практически не изменилась и составила в среднем  $-3,05 \pm 0,16$  дптр. Через месяц ежедневных инстилляций рефракция имела тенденцию к ослаблению на 0,1 дптр и составила в среднем  $-2,91 \pm 0,17$  дптр.

**Таблица 1.** Показатели остроты зрения, рефракции и тонуса аккомодации до и после инстилляций раствора ФЭ 2,5 %  
**Table 1.** Indicators of visual acuity and refraction before and after instillation of a solution of Phenylephrine 2.5 %

Группы Groups	Некорригированная острота зрения Uncorrected visual acuity		Субъективная рефракция, дптр Subjective refraction, D		Манифестная рефракция (Nidek), дптр Manifest refraction (Nidek), D			Рефракция (Grand Seiko), дптр Refraction (Grand Seiko), D			ПТА, дптр Habitual tone of accommodation, D			ПТА ОП, дптр Habitual tone of open field accommodation, D		
	до before	через месяц after month	до before	через месяц after month	до before	через 30 мин in 30 minutes	через месяц after month	до before	через 30 мин in 30 minutes	через месяц after month	до before	через 30 мин in 30 minutes	через месяц after month	до before	через 30 мин in 30 minutes	через месяц after month
В среднем по всей группе On average in the group n = 60	0,14 ± 0,01	0,15 ± 0,01	-2,91 ± 0,17	-2,82 ± 0,16	-3,13 ± 0,16	-3,19 ± 0,16	-3,13 ± 0,17	-3,01 ± 0,16	-3,05 ± 0,16	-2,91 ± 0,17	-0,17 ± 0,02	-0,23 ± 0,02	-0,17 ± 0,03	-0,11 ± 0,02	-0,15 ± 0,02	-0,01* ± 0,03
Миопия слабой степени Low myopia n = 28	0,17 ± 0,02	0,18 ± 0,02	-1,78 ± 0,1	-1,69 ± 0,1	-1,97 ± 0,12	-2,05 ± 0,12	-1,99 ± 0,13	-1,87 ± 0,12	-1,96 ± 0,12	-1,77 ± 0,12	-0,22 ± 0,03	-0,3 ± 0,03	-0,24 ± 0,05	-0,1 ± 0,04	-0,19 ± 0,03	0,01* ± 0,05
Миопия средней степени Mild myopia n = 32	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,01	-3,9 ± 0,16	-3,8 ± 0,14	-4,14 ± 0,13	-4,2 ± 0,13	-4,13 ± 0,14	-4,01 ± 0,14	-4,01 ± 0,14	-3,92 ± 0,14	-0,12 ± 0,04	-0,18 ± 0,04	-0,11 ± 0,03	-0,12 ± 0,03	-0,12 ± 0,03	-0,03* ± 0,04

**Примечание.** n — число глаз; \* —  $p < 0,05$  — достоверно по сравнению с ПТА ОП до инстилляций и через 30 мин после инстилляций.  
**Note.** n — is the number of eyes; \* —  $p < 0,05$  — significantly as compared to habitual tone of open field accommodation before and 30 minutes after instillations.

Циклоплегическая рефракция на этом приборе в среднем равнялась  $-2,9 \pm 0,16$  дптр. Таким образом, ПТА ОП до инстилляций составил в среднем  $-0,11 \pm 0,02$  дптр, через 30 мин —  $-0,15 \pm 0,02$  дптр, через месяц —  $-0,01 \pm 0,03$  дптр (имел тенденцию к снижению на 0,1 дптр) (см. табл. 1). БАО до инстилляций в среднем составил  $-1,93 \pm 0,04$  дптр. Через 30 мин после инстилляций препарата Стелфрин Супра БАО практически не изменился и составил  $-1,87 \pm 0,05$  дптр, через месяц —  $-1,93 \pm 0,06$  дптр (табл. 2).

Минимальное значение БАО до инстилляций в среднем составило  $-1,38 \pm 0,06$  дптр, максимальное —  $-2,49 \pm 0,04$  дптр. Через 30 мин после инстилляций минимальное значение не изменилось и в среднем составило  $-1,35 \pm 0,07$  дптр, максимальное —  $-2,41 \pm 0,05$  дптр. Через месяц инстилляций минимальное значение БАО имело тенденцию к увеличению и составило в среднем  $-1,45 \pm 0,06$  дптр, а максимальное значение не изменилось и составило в среднем  $-2,47 \pm 0,04$  дптр (табл. 2).

Ширина зрачка при измерении БАО до инстилляций в среднем составила  $4,86 \pm 0,11$  мм: минимальная ширина —  $4,24 \pm 0,12$  мм, максимальная —  $5,48 \pm 0,11$  мм. Через 30 мин после инстилляций ширина зрачка увеличилась и составила в среднем  $5,22 \pm 0,12$  мм: минимальная —  $4,68 \pm 0,14$  мм, максимальная —  $5,76 \pm 0,10$  мм.

Через месяц после инстилляций ширина зрачка достоверно уменьшилась по сравнению с исходными значениями и составила в среднем  $4,48 \pm 0,09$  мм: минимальная —  $3,91 \pm 0,09$  мм ( $p < 0,05$ ), максимальная —  $5,06 \pm 0,08$  мм ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

МАО до инстилляций в среднем составил  $-1,86 \pm 0,05$  дптр. Через 30 мин после инстилляций препарата Стелфрин Супра МАО практически не изменился и составил  $-1,91 \pm 0,05$  дптр. Через месяц МАО увеличился и составил в среднем  $-2,00 \pm 0,05$  дптр ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Минимальное значение МАО до инстилляций в среднем составило  $-1,28 \pm 0,07$  дптр, максимальное —  $-2,39 \pm 0,09$  дптр. Через 30 мин после инстилляций минимальное значение не изменилось и в среднем составило  $-1,27 \pm 0,08$  дптр, максимальное —  $-2,45 \pm 0,09$  дптр. Через месяц инстилляций минимальное значение МАО имело тенденцию к увеличению и составило в среднем  $-1,45 \pm 0,06$  дптр, а максимальное —  $-2,49 \pm 0,05$  дптр (см. табл. 2).



**Таблица 2.** Показатели объективной аккомодометрии на аппарате Grand Seiko Binocular Open Field Autorefractometer WR-5500K (Япония)  
**Table 2.** Indicators of objective accommodation on the Grand Seiko Open Field Autorefractometer WR-5500K (Japan)

Группы Groups	Показатели до инстилляций Indicators before instillations			Показатели через 30 мин после инстилляций Indicators 30 min after instillation			Показатели через месяц после инстилляций Indicators month after instillations			Ширина зрачка до инстилляций, мм Pupil width before instillations, mm			Ширина зрачка через 30 мин после инстилляций, мм Pupil width 30 min after instillation, mm			Ширина зрачка через месяц после инстилляций, мм Pupil width month after instillation, mm		
	в среднем on average	min	max	в среднем on average	min	max	в среднем on average	min	max	в среднем on average	min	max	в среднем on average	min	max	в среднем on average	min	max
БАО BAR n = 60	-1,93 ± 0,04	-1,38 ± 0,06	-2,49 ± 0,04	-1,87 ± 0,05	-1,35 ± 0,07	-2,41 ± 0,05	-1,93 ± 0,06	-1,45 ± 0,06	-2,47 ± 0,04	4,24* ± 0,12	5,48 ± 0,11	4,86 ± 0,11	4,68 ± 0,14	5,76 ± 0,1	5,22 ± 0,12	3,91** ± 0,09	5,06 ± 0,08	4,48 ± 0,09
БАО миопия слабой степени BAR Low myopia n = 28	-2,09 ± 0,06	-1,57 ± 0,07	-2,58 ± 0,06	-2,05 ± 0,07	-1,51 ± 0,10	-2,56 ± 0,06	-2,03 ± 0,07	-1,55 ± 0,1	-2,50 ± 0,06	3,92 ± 0,13	5,16 ± 0,13	4,54 ± 0,13	4,6 ± 0,11	5,67 ± 0,12	5,13 ± 0,12	3,91 ± 0,13	5,10 ± 0,12	4,50 ± 0,12
БАО миопия средней степени BAR Mild myopia n = 32	-1,80 ± 0,06	-1,22 ± 0,09	-2,40 ± 0,05	-1,72 ± 0,07	-1,21 ± 0,10	-2,27 ± 0,07	-1,85 ± 0,06	-1,36 ± 0,08	-2,42 ± 0,05	4,52 ± 0,20	5,77 ± 0,16	5,14 ± 0,18	4,75 ± 0,24	5,85 ± 0,16	5,3 ± 0,2	3,92 ± 0,14	5,03 ± 0,12	4,47 ± 0,13
МАО MAR n = 60	-1,86 ± 0,05	-1,28 ± 0,07	-2,39 ± 0,09	-1,91 ± 0,05	-1,27 ± 0,08	-2,45 ± 0,09	-2,00 ± 0,05	-1,45 ± 0,06	-2,49 ± 0,05	4,64 ± 0,12	5,68 ± 0,12	5,16 ± 0,12	5,2* ± 0,12	6,12 ± 0,12	5,66 ± 0,12	4,32 ± 0,12	5,29** ± 0,10	4,80 ± 0,11
МАО миопия слабой степени MAR Low myopia n = 60	-1,97 ± 0,06	-1,44 ± 0,10	-2,38 ± 0,18	-1,99 ± 0,08	-1,41 ± 0,07	-2,54 ± 0,06	-2,10 ± 0,06	-1,52 ± 0,07	-2,61 ± 0,06	4,27 ± 0,17	5,35 ± 0,16	4,81 ± 0,16	5,04 ± 0,14	5,99 ± 0,17	5,51 ± 0,15	4,32 ± 0,20	5,28 ± 0,16	4,80 ± 0,18
МАО миопия средней степени MAR Mild myopia n = 32	-1,76 ± 0,07	-1,13 ± 0,10	-2,40 ± 0,08	-1,85 ± 0,07	-1,14 ± 0,13	-2,37 ± 0,16	-1,91 ± 0,08	-1,39 ± 0,09	-2,39 ± 0,07	4,96 ± 0,16	5,96 ± 0,16	5,46 ± 0,16	5,34 ± 0,19	6,24 ± 0,16	5,79 ± 0,17	4,32 ± 0,14	5,30 ± 0,13	4,81 ± 0,13

**Примечание.** n — число глаз; \* —  $p < 0,05$  — достоверно по сравнению с МАО до инстилляций; \*\* —  $p < 0,05$  — достоверно по сравнению с показателями до и через 30 мин после инстилляций.

**Note.** n — number of eyes; \* —  $p < 0,05$  — significantly compared to MAR before instillation; \*\* —  $p < 0,05$  — significantly compared to the values before and 30 minutes after instillation. Indicators of the nearest and farthest points of clear vision and volume of absolute accommodation, diopters

Ширина зрачка при измерении МАО до инстилляций в среднем составила  $5,16 \pm 0,12$  мм: минимальная —  $4,64 \pm 0,12$  мм, максимальная —  $5,68 \pm 0,12$  мм. Через 30 мин после инстилляций ширина зрачка увеличилась и составила в среднем  $5,66 \pm 0,12$  мм: минимальная —  $5,20 \pm 0,12$  мм ( $p < 0,05$ ), максимальная —  $6,12 \pm 0,12$  мм ( $p < 0,05$ ). Через месяц инстилляций ширина зрачка достоверно уменьшилась по сравнению с исходными значениями и составила в среднем  $4,80 \pm 0,11$  мм, минимальная —  $4,32 \pm 0,12$  мм, максимальная —  $5,29 \pm 0,10$  мм ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 2).

ЗОА до инстилляций в среднем составил  $1,50 \pm 0,16$  дптр (при норме 3,0 дптр). Через 30 мин и через месяц после инстилляций раствора 2,5 % ФЭ НГ ЗОА недостоверно увеличился и составил  $1,85 \pm 0,16$  и  $1,68 \pm 0,18$  дптр соответственно.

ДТЯЗ до инстилляций в среднем составила  $-3,77 \pm 0,26$  дптр, через 30 мин после инстилляций ДТЯЗ отдалась от глаза на  $0,26$  дптр и составила в среднем  $-3,51 \pm 0,25$  дптр, что указывает на повышение резервов отрицательной аккомодации ( $p > 0,05$ ). Через месяц это значение сохранилось (табл. 3).

БТЯЗ до инстилляций в среднем составила  $-7,94 \pm 0,59$  дптр, через 30 мин после инстилляций БТЯЗ приблизилась к глазу на  $1,03$  дптр и составила в среднем  $-8,97 \pm 0,67$  дптр, что говорит об увеличении аккомодационной способности. Через месяц БТЯЗ еще приблизилась к глазу на  $1,12$  дптр и составила  $-10,09 \pm 0,56$  дптр ( $p < 0,05$ ) (27 %) (табл. 3).

ОАА до инстилляций в среднем составил  $4,17 \pm 0,43$  дптр (при норме в 5–9 лет — 6–10 дптр; 10–14 лет — 7–11 дптр), через 30 мин после инстилляций ОАА увеличился на  $1,29$  дптр и составил в среднем  $5,46 \pm 0,5$  дптр ( $p < 0,05$ ). Через месяц ОАА еще увеличился на  $1,12$  дптр (на 58 %) за счет приближения БТЯЗ к глазу и составил  $6,58 \pm 0,47$  дптр ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Объективно измеренная АА до инстилляций в среднем составила  $5,25 \pm 0,40$  дптр, минимальное значение составило  $-2,86 \pm 0,16$  дптр, а максимальное —  $-8,11 \pm 0,46$  дптр. При этом нециклоплегическая рефракция по минимальному значению аккомодации была на  $0,1$  дптр слабее, чем циклоплегическая ( $-2,96$  дптр), что говорит о наличии отрицательной аккомодации. Тринадцать пациентов (18 глаз) не смогли адаптироваться к положению таблицы в течение 6 с и вместо 30 с фиксировали перемещающийся объект в среднем  $18,22$  с (от 11 до 27 с), далее измерение прекратилось автоматически. Показатели АА у этих пациентов составили в среднем  $2,19 \pm 0,50$  дптр, что говорит о крайнем их снижении (табл. 4).

Ширина зрачка во время аккомодации в среднем составила  $5,67 \pm 0,10$  мм: минимальная —  $4,97 \pm 0,10$  мм (от 2,5 до 7,6 мм), максимальная —  $6,36 \pm 0,10$  мм (от 2,6 до 8,8 мм). Ширина зрачка при виртуальном зрении вдаль в среднем составила  $6,36 \pm 0,09$  мм (табл. 4).

Объективно измеренная АА через 30 мин после инстилляций в среднем недостоверно увеличилась на  $0,7$  дптр и составила  $5,95 \pm 0,40$  дптр ( $p > 0,05$ ). Минимальное значение аккомодации не изменилось и в среднем составило  $-2,87 \pm 0,16$  дптр (на 34 глазах увеличилось, на 21 — уменьшилось и на 5 — не изменилось), а максимальное увеличилось на  $0,66$  дптр и в среднем составило  $-8,77 \pm 0,47$  дптр (на 35 глазах увеличилось, на 21 — уменьшилось и на 4 — не изменилось). Тринадцать пациентов (19 глаз) не смогли адаптироваться к положению таблицы в течение 6 с и вместо 30 с фиксировали перемещающийся объект в среднем  $18,73$  с (от 11 до 28 с), далее измерение прекратилось автоматически.

Таблица 3. Показатели дальнейшей и ближайшей точек ясного зрения и объема абсолютной аккомодации, дптр  
Table 3. Indicators of the further and nearest points of clear vision and the volume of absolute accommodation, D

Группы Groups	Циклоплегическая рефракция Cycloplegic refraction	Показатели до инстилляций, дптр Indicators before instillations, D			Показатели через 30 мин после инстилляций, дптр Indicators 30 min after instillation, D			Показатели через месяц после инстилляций, дптр Indicators month after instillations, D		
		ДТЯЗ	БТЯЗ	ОАА	ДТЯЗ	БТЯЗ	ОАА	ДТЯЗ	БТЯЗ	ОАА
В среднем по всей группе On average in the group n = 60	$-2,96 \pm 0,17$	$-3,77 \pm 0,26$	$-7,94 \pm 0,59$	$4,17 \pm 0,43$	$-3,51 \pm 0,25$	$-8,97 \pm 0,67$	$5,46 \pm 0,50$	$-3,50 \pm 0,18$	$-10,09 \pm 0,56$	$6,58^{**} \pm 0,47$
Миопия слабой степени Low myopia n = 28	$-1,75 \pm 0,10$	$-2,54 \pm 0,20$	$-6,54 \pm 0,72$	$4,00 \pm 0,63$	$-2,15 \pm 0,19$	$-6,97 \pm 0,64$	$4,82 \pm 0,55$	$-2,30 \pm 0,12$	$-8,15 \pm 0,67$	$5,85^{*} \pm 0,61$
Миопия средней степени Mild myopia n = 32	$-4,02 \pm 0,15$	$-4,85 \pm 0,37$	$-9,17 \pm 0,87$	$4,32 \pm 0,58$	$-4,70 \pm 0,32$	$-10,73 \pm 1,05$	$6,03^{*} \pm 0,81$	$-4,56 \pm 0,16$	$-11,79 \pm 0,77$	$7,23^{*} \pm 0,70$

Примечание. n — число глаз; \* —  $p < 0,05$  — достоверно по сравнению с показателями до инстилляций; \*\* —  $p < 0,05$  — достоверно по сравнению с показателями до и через 30 мин после инстилляций.

Note. n — is the number of eyes; \* —  $p < 0,05$  — significantly as compared to the indicators before instillation; \*\* —  $p < 0,05$  — significantly as compared to the values before and 30 minutes after instillation.

Показатели АА у этих пациентов составили в среднем  $3,08 \pm 0,73$  дптр (табл. 4).

Ширина зрачка во время аккомодации в среднем составила  $5,88 \pm 0,11$  мм: минимальная —  $5,05 \pm 0,11$  мм (от 3,3 до 6,5 мм), максимальная —  $6,72 \pm 0,11$  мм (от 5,5 до 8,8 мм). Ширина зрачка вдаль увеличилась до  $7,01 \pm 0,10$  мм ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Объективно измеренная АА через месяц инстилляций в среднем увеличилась еще на 0,4 дптр и составила  $6,3 \pm 0,41$  дптр ( $p > 0,05$ ). Минимальное значение аккомодации не изменилось и в среднем составило  $-2,84 \pm 0,17$  дптр, что говорит о стабильности динамической рефракции, а максимальное — увеличилось еще на 0,37 дптр и в среднем составило  $-9,14 \pm 0,50$  дптр ( $p > 0,05$ ), что говорит о повышении аккомодационной способности. Одиннадцать пациентов (17 глаз) не смогли адаптироваться к положению таблицы в течение 6 с и вместо 30 с фиксировали перемещающийся объект в среднем 18,94 с (от 11 до 29 с), далее измерение прекратилось автоматически. В этой группе диагностировано резкое снижение устойчивости аккомодации, требующее специального лечения. Показатели АА у этих пациентов составили в среднем  $2,73 \pm 0,63$  дптр (табл. 4).

Ширина зрачка во время измерения АА через месяц в среднем составила  $5,19 \pm 0,09$  мм: минимальная —  $4,15 \pm 0,09$  мм (от 2,5 до 5,8 мм), максимальная —  $6,23 \pm 0,09$  мм (от 3,2 до 9,1 мм). Ширина зрачка вдаль в среднем составила  $5,75 \pm 0,07$  мм ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Длина ПЗО до, через 30 мин и через месяц после инстилляций не отличалась и составила в среднем  $24,60 \pm 0,11$  мм. Другие биометрические параметры также не изменились и составили: ГПК —  $3,92 \pm 0,01$  мм, ТХ —  $3,25 \pm 0,02$  мм, ЦТР —  $547,05 \pm 4,18$  мкн (табл. 5).

ТЭ до инстилляций в среднем составила  $53,43 \pm 0,4$  мкн, через месяц —  $53,93 \pm 0,46$  мкн, т. е. не изменилась.

ВРСП до инстилляций в среднем составило  $9,86 \pm 0,33$  с, через 30 мин —  $10,41 \pm 0,33$  с. Единичные точечные прокрашивания роговицы до инстилляций наблюдались у 6 детей. Через месяц ВРСП еще увеличилось на 0,34 и составило  $10,75 \pm 0,25$  с ( $p < 0,05$ ). Единичные точечные прокрашивания роговицы наблюдались у 4 детей. Увеличение ВРСП является благоприятным фактором и свидетельствует о повышении стабильности слезной пленки.

**Анализ анкет.** В начале исследования после однократной ин-

**Таблица 4.** Показатели объективной аккомодометрии на аппарате TONOREF III (Nidek, Япония)  
**Table 4.** Indicators of objective accommodation on the TONOREF III device (Nidek, Japan)

Группы Groups	Показатели до инстилляций, дптр Indicators before instillations, D			Показатели через 30 мин после инстилляций, дптр Indicators 30 min after instillation, D			Показатели через месяц после инстилляций, дптр Indicators month after instillation, D			Циклопегическая рефракция, дптр Cycloplegic refraction, D	Ширина зрачка до инстилляций, мм Pupil width before instillation, mm				Ширина зрачка через 30 мин после инстилляций, мм Pupil width 30 min after instillation, mm				Ширина зрачка через месяц инстилляций, мм Pupil width month after instillations, mm			
	Аmin	Аmax	АА	Аmin	Аmax	АА	Аmin	Аmax	АА		вдаль far away	мин min	max	в среднем on ave-	вдаль far away	мин min	max	в среднем on ave-	вдаль far away	мин min	max	в среднем on ave-
В среднем по всей группе On average in the group n = 60	$-2,86 \pm 0,16$	$-8,11 \pm 0,46$	$5,25 \pm 0,40$	$-2,87 \pm 0,16$	$-8,77 \pm 0,47$	$5,95 \pm 0,40$	$-2,84 \pm 0,17$	$-9,14 \pm 0,50$	$6,30 \pm 0,41$	$-2,96 \pm 0,17$	$6,36 \pm 0,09$	$4,97 \pm 0,10$	$6,36 \pm 0,10$	$5,67 \pm 0,10$	$7,01^* \pm 0,10$	$5,05 \pm 0,11$	$6,72 \pm 0,11$	$5,88 \pm 0,11$	$5,75^* \pm 0,07$	$4,15 \pm 0,09$	$6,23 \pm 0,09$	$5,19^* \pm 0,09$
Миопия слабой степени Low myopia n = 28	$-1,76 \pm 0,11$	$-6,49 \pm 0,64$	$4,73 \pm 0,58$	$-1,78 \pm 0,12$	$-6,76 \pm 0,61$	$5,10 \pm 0,55$	$-1,68 \pm 0,12$	$-6,59 \pm 0,59$	$4,90 \pm 0,54$	$-1,75 \pm 0,10$	$6,14 \pm 0,10$	$4,84 \pm 0,22$	$6,27 \pm 0,15$	$5,55 \pm 0,15$	$6,77^* \pm 0,15$	$4,98 \pm 0,25$	$6,51 \pm 0,14$	$5,74 \pm 0,14$	$5,83 \pm 0,11$	$4,33 \pm 0,24$	$6,4 \pm 0,16$	$5,40 \pm 0,13$
Миопия средней степени Milde myopia n = 32	$-3,82 \pm 0,15$	$-9,52 \pm 0,56$	$5,70 \pm 0,54$	$-3,82 \pm 0,15$	$-10,52 \pm 0,55$	$6,70 \pm 0,54$	$-3,85 \pm 0,15$	$-11,38 \pm 0,54$	$7,53 \pm 0,53$	$-4,02 \pm 0,15$	$6,60 \pm 0,14$	$5,12 \pm 0,23$	$6,45 \pm 0,16$	$5,78 \pm 0,15$	$7,22^* \pm 0,13$	$5,15 \pm 0,22$	$7,04 \pm 0,15$	$6,09 \pm 0,16$	$5,68^* \pm 0,09$	$3,92^* \pm 0,15$	$5,91 \pm 0,15$	$4,91^* \pm 0,14$

**Примечание.** n — число глаз; \* —  $p < 0,05$  — достоверно по сравнению с показателями до инстилляций.  
**Note.** n — number of eyes; \* —  $p < 0,05$  — significantly as compared to indicators before instillations.

стилляции препарата Стелфрин Супра чувство жжения отмечали 6 больных, слезотечение — 10 (умеренное — 8, выраженное — 2), 2 пациента пожаловались на боль в глазах, 6 отметили затуманивание зрения, покраснения не было ни в одном случае, чувство «песка» в глазах по утрам ощущали 9 человек (умеренное — 5, выраженное — 4). Через

месяц регулярных инстилляций чувство жжения исчезло у 3 пациентов, слезотечение — у 6, боль — у одного (из 2), затуманивание зрения — у 4, покраснения не отмечал ни один пациент, ощущение «сухости», «песка» в глазах исчезло у 7 пациентов из 9, отмечавших этот симптом изначально (табл. 6, 7).

**Таблица 5.** Толщина эпителия, центральная толщина роговицы, время разрыва слезной пленки до, через 30 мин и через месяц после инстилляций

**Table 5.** Epithelial thickness, central corneal thickness, tear film rupture time before, 30 min and month after instillations

Группы Groups	Толщина эпителия в центре, мкн Central epithelial thickness, $\mu\text{m}$		Центральная толщина роговицы, мкн Central corneal thickness, $\mu\text{m}$		Время разрыва слезной пленки, с Tear film break time, sec		
	до before	через месяц after month	до before	через месяц after 1 month	до before	через 30 мин in 30 minutes	через месяц after month
В среднем по всей группе On average n = 60	53,43 $\pm 0,40$	53,93 $\pm 0,46$	547,05 $\pm 4,18$	547,53 $\pm 4,15$	9,86 $\pm 0,33$	10,41 $\pm 0,33$	10,75* $\pm 0,25$
Миопия слабой степени Low myopia n = 28	54,42 $\pm 0,56$	55,53 $\pm 0,50$	553,54 $\pm 6,30$	553,25 $\pm 6,04$	9,82 $\pm 0,59$	10,64 $\pm 0,56$	11,14 $\pm 0,42$
Миопия средней степени Mild myopia n = 32	52,56 $\pm 0,54$	52,53 $\pm 0,67$	541,38 $\pm 5,47$	542,53 $\pm 5,66$	9,90 $\pm 0,34$	10,21 $\pm 0,39$	10,40 $\pm 0,29$

**Примечание.** n — число глаз; \* —  $p < 0,05$  — достоверно по сравнению с показателями до инстилляций.

**Note.** n — number of eyes; \* —  $p < 0.05$  — significantly as compared to the indicators before instillations.

**Таблица 6.** Анкетирование через 30 мин после инстилляций

**Table 6.** Questionnaire survey 30 minutes after instillation

Симптомы Symptoms	0	1	2	3
Жжение Burning sensation	24	6	0	0
Слезотечение Lacrimation	20	8	2	0
Боль Pain	28	2	0	0
Затуманивание зрения Blurred vision	24	6	0	0
Покраснение Redness	30	0	0	0
Сухость, «песок» в глазах по утрам или в течение дня Dryness, "sand" in the eyes in the morning or during the day	21	5	4	0

**Примечание.** Здесь и в таблице 7: 0 — отсутствуют симптомы; 1 — умеренно выраженные симптомы; 2 — выраженные симптомы; 3 — значительно выраженные симптомы.

**Note.** Here and in the table 7: 0 — no symptoms present; 1 — moderate symptoms; 2 — severe symptoms; 3 — significantly pronounced symptoms.

**Таблица 7.** Анкетирование через месяц после инстилляций

**Table 7.** Questionnaire survey month after instillation

Симптомы Symptoms	0	1	2	3
Жжение Burning sensation	27	3	0	0
Слезотечение Lacrimation	26	3	1	0
Боль Pain	29	1	0	0
Затуманивание зрения Blurred vision	28	2	0	0
Покраснение Redness	30	0	0	0
Сухость, «песок» в глазах по утрам или в течение дня Dryness, "sand" in the eyes in the morning or during the day	28	1	1	0



## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существуют анатомические, физиологические, фармакологические и клинические данные, подтверждающие наличие, наряду с парасимпатической, также и симпатической иннервации цилиарной мышцы. Это обосновывает назначение симпатомиметиков в лечении детей с ПИНА. Эффект симпатомиметиков связан с прямым стимулирующим воздействием на радиальную порцию цилиарной мышцы и конкурентным ослаблением функции мышц-антагонистов — циркулярной и меридиональной [7].

Эта точка зрения подкрепляется целым рядом клинических наблюдений, показавших ослабление рефракции, устранение ПИНА, улучшение аккомодации вдаль и вблизи, профиля аккомодационного ответа, запасов и объема аккомодации под действием ФЭ. Е.М. Волкова и В.В. Страхов [16], В.В. Страхов и соавт. [17] с помощью ультразвуковой биомикроскопии зафиксировали двигательную активность короны цилиарного тела как под воздействием инстилляций 1 % раствора пилокарпина, так и при закапывании 1 % адреналина, что подтверждает наличие симпатической иннервации и аккомодации вдаль.

В то же время, как уже упоминалось, исследования цилиарной мышцы человека *in vivo* с помощью ОКТ, проведенные К. Richdale и соавт. [13], не выявили изменений ее размеров и сократительной способности в ответ на инстилляцию 2,5 % ФЭ.

В ряде работ получено некоторое снижение аккомодации, хотя и клинически незначимое, в других — отсутствие влияния препарата на аккомодацию. С.Л. Шаповалов и Т.А. Корнюшина [18] установили, что закапывание симпатомиметиков (адреналина, норадреналина, мезатона) в глаз эмметропа уменьшает объем аккомодации на 30–40 % и степень миопии на 0,5–1,5 дптр вследствие так называемого симпатического пареза аккомодации.

Некоторые авторы подчеркивают, что ФЭ влияет на динамическую, но не статическую аккомодацию [19, 20]. Авторы одной работы изучали влияние ФЭ на статический аккомодационный ответ и на динамическую аккомодацию с помощью измерения волнового фронта [10]. Эти измерения проводились либо через весь зрачок, либо только через центральную часть зрачка. В первом случае на результаты измерения влияют как изменения оптической силы глаза за счет действия цилиарной мышцы, так и влияние аберраций за счет расширения зрачка. Во втором влияние мидриаза отсекается с помощью 3-мм диафрагмы. Статический аккомодационный ответ без диафрагмы достоверно изменился (увеличился!) в среднем на 0,51 дптр, при параксиальном — достоверно повысился на –0,20 дптр. Динамический ответ в обоих случаях изменился незначительно и недостоверно. Авторы делают вывод, что именно изменение уровня аберраций, особенно СА, оказывает влияние на результаты как субъективной, так и объективной аккомодометрии после инстилляций ФЭ и что препарат не снижает функцию цилиарной мышцы. При обычном измерении рефракции через весь зрачок, свойственным всем авторефрактометрам, аккомодация получается меньше, чем при параксиальном измерении. Именно это искажение, по мнению авторов, объясняет полученное в ряде работ снижение объективного статического и динамического аккомодационного ответа после инстилляций ФЭ.

В нашей работе после регулярных инстилляций препарата Стелфрин Супра в течение короткого периода (месяц) получено достоверное снижение тонуса аккомодации в открытом поле (ПТА ОП) на 90 % от исходного значения. Этот показатель имеет особое значение, поскольку рефракцию

измеряют в условиях предъявления объекта на расстоянии 5 м, что стимулирует отрицательную аккомодацию. Снижение ПТА ОП свидетельствует о снижении манифестной рефракции при взгляде вдаль, т. е. повышении отрицательной аккомодации, и косвенно подтверждает адренергический эффект ФЭ на симпатические рецепторы цилиарной мышцы. Об этом же свидетельствует выявленная тенденция к удалению ДТЯЗ. Эти результаты согласуются с вышеупомянутыми исследованиями других авторов.

Мы не обнаружили угнетающего влияния препарата Стелфрин Супра на аккомодацию вблизи. Напротив, достоверное приближение БТЯЗ (на 27 %), увеличение ОАА (на 57 %), объективной АА свидетельствует о повышении аккомодационной способности.

Несколько неожиданным на этом фоне выглядит совсем незначительное и недостоверное повышение ЗОА. Это субъективный показатель, и его значения, безусловно, складываются из истинной аккомодации (изменения динамической рефракции при работе вблизи) и псевдоаккомодации вследствие аберраций волнового фронта (главным образом СА). Последняя, как известно, прямо коррелирует с шириной зрачка. В нашем исследовании ширина зрачка увеличивалась через 30 мин после однократного закапывания Стелфрин Супра, и это совпадало с увеличением ЗОА на 25 % от исходных. Через месяц ширина зрачка достоверно уменьшилась, и ЗОА снизилась до уровня, всего на 12 % превышающего исходный. По нашему мнению, эти результаты совпадают с описанными в работе [10] при исследовании параксиальной рефракции.

Очень важным результатом нашей работы нам представляется выявленное достоверное улучшение показателей слезопродукции, состояния глазной поверхности и субъективного статуса пациентов на фоне применения препарата Стелфрин Супра. ВРСП достоверно повысилось на 0,89 с, единичные точечные прокрашивания исчезли у 2 пациентов из 6, слезотечение — у 6 из 10, боль — у 1 из 2, затуманивание — у 4 из 6, чувство «песка» — у 7 из 9 пациентов, отмечавших эти симптомы до закапывания. Этот результат следует объяснить благоприятным воздействием гиалуроновой кислоты в составе препарата Стелфрин Супра в клинически значимой концентрации (0,27 %), которая обладает выраженным смягчающим и защитным действием, эффективно устраняя ощущение дискомфорта, увлажняет эпителий роговицы, препятствует развитию синдрома сухого глаза. Следует отметить, что большинство увлажняющих капель имеют концентрацию гиалуроновой кислоты от 0,1 до 0,3 %.

Отсутствие консерванта в составе препарата Стелфрин Супра также является одной из причин его хорошей переносимости. Препарат выпускается в специальном OSD-флаконе (Ophthalmic Squeeze Dispenser), в котором имеется специальный тефлоновый фильтр, очищающий воздух, поступающий во флакон в процессе закапывания. Это позволяет предотвратить бактериальную контаминацию препарата и гарантирует его стерильность без использования консервантов на протяжении всего срока годности после вскрытия флакона.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регулярные инстилляций 2,5 % ФЭ НГ (Стелфрин Супра) снижают привычный тонус аккомодации, повышают аккомодационную способность, улучшают состояние глазной поверхности. Препарат Стелфрин Супра удобен в применении и хорошо переносится, поэтому может быть рекомендован для терапии нарушений аккомодации у детей с 6 лет.

## Литература/References

1. Richards E., Lopez M.J., Maani C.V. Phenylephrine. [Updated 2021 Jul 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534801/>
2. Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology. Philadelphia: Saunders; 2015.
3. Потемкин В.В., Гольдман Е.В. Алгоритм объективного осмотра пациента с блефароптозом. Офтальмологические ведомости. 2019; 12 (1): 45–51. [Potyomkin V.V., Goltsman E.V. Algorithm of objective examination of a patient with blepharoptosis. Ophthalmology journal. 2019; 12 (1): 45–51 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17816/OV2019145-51>
4. Воронцова Т.Н. Результаты медикаментозной терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей и студентов. Российский офтальмологический журнал. 2016; 9 (2): 18–21. [Vorontsova T.N. Results of drug therapy of habitual excessive stress of accommodation in children and students. Russian ophthalmological journal. 2016; 9 (2): 18–21 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-18-21>
5. Ефимова Е.Л., Бржецкий В.В., Панова И.Е. и др. Эффективность препаратов Ирифрин 2.5 % и Ирифрин-БК в лечении компьютерного зрительного синдрома. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (1): 74–9. [Efimova E.L., Brzhesky V.V., Panova I.E., et al. The effectiveness of the drugs Irifrin 2.5% and Irifrin-BC in the treatment of computer visual syndrome. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (1): 74–9 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-1-74-79>
6. Маркова Е.Ю., Матвеев А.В., Ульшина Л.В., Венедиктова Л.В. Комплексный подход к терапии аккомодационных нарушений у детей. Обзор. Офтальмология. 2012; 9 (4): 27–30. [Markova E.Yu., Matveev A.V., Ulshina L.V., Venediktova L.V. Complex approach to the treatment of accommodation disorders in children. Review. Ophthalmology. 2012; 9 (4): 27–30 (in Russian)].
7. Воронцова Т.Н., Бржецкий В.В. К вопросу об обоснованности применения симпатомиметиков в лечении привычно-избыточного напряжения аккомодации. Российский офтальмологический журнал. 2016; 9 (4): 80–5. [Vorontsova T.N., Brzhesky V.V. On the question of the validity of the use of sympathomimetics in the treatment of habitual excessive stress of accommodation. Russian ophthalmological journal. 2016; 9 (4): 80–5 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-4-80-85>
8. Esteve-Taboada J.J., Del Águila-Carrasco A.J., Bernal-Molina P., et al. Effect of Phenylephrine on the accommodative system. J. Ophthalmol. 2016; 2016: 7968918. <https://doi.org/10.1155/2016/7968918>
9. Gilmartin B. A review of the role of sympathetic innervation of the ciliary muscle in ocular accommodation. Ophthalmic Physiol. Opt. 1986; 6 (1): 23–37.
10. Del Águila-Carrasco A.J., Lara F., Bernal-Molina P., et al. Effect of phenylephrine on static and dynamic accommodation. J. Optom. 2019; 12 (1): 30–7. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2018.01.005>
11. Gamba E., Sawides L., Dorronsoro C., Marcos S. Accommodative lag and fluctuations when optical aberrations are manipulated. J. Vis. 2009; 9 (6): 1–15. doi: 10.1167/9.6.4
12. Ostrin L.A., Glasser A. The effects of phenylephrine on pupil diameter and accommodation in rhesus monkeys. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45 (1): 215–21. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0704>
13. Richdale K., Bailey M.D., Sinnott L.T., et al. The effect of phenylephrine on the ciliary muscle and accommodation. Optom. Vis. Sci. 2012; 89 (10): 1507–11. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e318269c8d0>
14. Тарутта Е.П., Филинова О.Б., Тарасова Н.А. Новые методы объективной аккомодометрии. Российская педиатрическая офтальмология. 2012; 1: 45–8. [Tarutta E.P., Filinova O.B., Tarasova N.A. New methods of objective accommodationometry. Russian pediatric ophthalmology. 2012; 1: 45–8 (in Russian)].
15. Norm M.S. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting time. Acta Ophthalmol. (Copenh.). 1969; 47: 865–80.
16. Волкова Е.М., Страхов В.В. Применение ирифрина как стимулятора аккомодации для дали. Клиническая офтальмология. 2005; 6 (2): 86–90. [Volkova E.M., Strakhov V.V. The use of irifrin as an accommodation stimulator for distance. Clinical ophthalmology. 2005; 6 (2): 86–90 (in Russian)].
17. Страхов В.В., Гулидова Е.Г., Волкова Е.М. Аккомодационный и гипотензивный эффект симпатомиметика ирифрина. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (2): 76–81. [Strakhov V.V., Gulidova E.G., Volkova E.M. Accommodation and hypotensive effect of sympathomimetic irifrin. Russian ophthalmological journal. 2013; 6 (2): 76–81 (in Russian)].
18. Шаповалов С.Л., Корнюшина Т.А. Аккомодационная способность глаза. В кн.: С.Э. Аветисов, Т.П. Кашенко, А.М. Шамшинова, ред. Зрительные функции и их коррекция у детей. Москва: Медицина; 2005: 93–119. [Shapovalov S.L., Kornyushina T.A. Accommodation ability of the eye. In: Aветисов S.E., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M., eds. Visual functions and their correction in children. Moscow: Meditsina; 2005: 93–119 (in Russian)].
19. Sarkar S., Hasnat A.M., Bharadwaj S.R. Revisiting the impact of phenylephrine hydrochloride on static and dynamic accommodation. Indian J. Ophthalmol. 2012; 60 (6): 503–9. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.103773>
20. Culhane H.M., Winn B., Gilmartin B. Human dynamic closed-loop accommodation augmented by sympathetic inhibition. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999; 40 (6): 1137–43.

**Вклад авторов в работу:** Е.П. Тарутта — дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы, редактирование рукописи; Н.А. Тарасова — проведение клинических исследований, сбор, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи и финального варианта статьи; С.В. Милаш — проведение клинических исследований, анализ литературы, участие в подготовке рукописи; Г.А. Маркосян, Н.Ю. Кушнаревиц, Т.Ю. Ларина — проведение клинических исследований.

**Author's contribution:** E.P. Tarutta — design of research, data analysis and interpretation, literature analysis, editing of the article; N.A. Tarasova — performing of clinical examinations, data collection, processing, analyzing and interpretation, preparation of the article for publication; S.V. Milash — performing of clinical examinations, literature analysis, preparation of the article for publication; G.A. Markosyan, N.Yu. Kushnarevich, T.Yu. Larina — performing of clinical examinations.

Поступила: 10.06.2021. Переработана: 20.06.2021. Принята к печати: 25.06.2021

Originally received: 10.06.2021. Final revision: 20.06.2021. Accepted: 25.06.2021

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Елена Петровна Тарутта** — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

**Наталья Алексеевна Тарасова** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

**Сергей Викторович Милаш** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

**Гаянэ Айказовна Маркосян** — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

**Нина Юрьевна Кушнаревиц** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

**Татьяна Юрьевна Ларина** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

**Для контактов:** Наталья Алексеевна Тарасова, tar221@yandex.ru

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

**Elena P. Tarutta** — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

**Natalia A. Tarasova** — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

**Sergey V. Milash** — Cand. of Med. Sci., researcher, department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

**Gayane A. Markosian** — Dr. of Med. Sci., leading researcher, department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

**Nina Yu. Kushnarevich** — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

**Tat'ayna Yu. Larina** — Cand. of Med. Sci., researcher, department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

**Contact information:** Natalia A. Tarasova, tar221@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-95-102>

# Роль биомаркеров по данным оптической когерентной томографии — ангиографии в оценке результатов долгосрочной анти-VEGF терапии диабетического макулярного отека

А.Ж. Фурсова<sup>1, 2</sup> ✉, А.С. Дербенева<sup>1, 2</sup>, М.С. Тарасов<sup>1, 2</sup>, М.А. Васильева<sup>1</sup>, Ю.А. Гамза<sup>1, 2</sup>, Н.В. Чубарь<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ НСО «Новосибирская государственная областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

**Цель исследования** — оценка динамики биомаркеров активности диабетического макулярного отека (ДМО) по данным оптической когерентной томографии — ангиографии и их связи с ответом на анти-VEGF терапию в течение двухлетнего наблюдения. **Материал и методы.** Обследованы 59 пациентов (101 глаз) в возрасте  $60,27 \pm 9,50$  года. Среднее количество интравитреальных инъекций афлиберцепта за период лечения составило  $12,87 \pm 3,50$ . Исходные значения площади фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ) —  $0,37 \pm 0,22$  мм<sup>2</sup> и индекса ациркулярности —  $0,56 \pm 0,14$  через 5 мес сохранились неизменными —  $0,36 \pm 0,24$  мм<sup>2</sup> и  $0,56 \pm 0,12$ , оставаясь на этом уровне через 12 и 24 мес. Большая площадь ФАЗ, отмеченная в группе с дезорганизацией внутренних слоев сетчатки (DRIL), —  $0,39 \pm 0,21$  мм<sup>2</sup>, коррелировала с низкой остротой зрения ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,003$ ). Индекс ациркулярности оставался неизменным, достоверных отличий в группах пациентов с DRIL не выявлено. Исходная средняя плотность сосудов в макулярной области после 5 загрузочных инъекций увеличилась с  $12,33 \pm 3,86$  до  $12,75 \pm 1,14$  мм, через год составила  $13,48 \pm 1,15$  мм, через 2 года —  $13,25 \pm 3,39$  мм, средняя плотность перфузии сетчатки с  $29,81 \pm 10,85$  % к 5-му месяцу увеличилась до  $31,55 \pm 2,34$  %, через 12 мес — до  $32,91 \pm 3,45$  %, к концу периода наблюдения — до  $31,41 \pm 9,79$  %. В группе с DRIL исходные показатели плотности сосудов и среднего объема перфузии были значимо ниже:  $11,17 \pm 2,09$  мм против  $13,49 \pm 1,14$  мм и  $28,40 \pm 4,53$  % против  $31,20 \pm 2,44$  %. **Заключение.** DRIL — биомаркер, отражающий нарушение капиллярного кровотока в поверхностном капиллярном сплетении и коррелирующий с функциональными результатами антиангиогенной терапии, может быть использован в качестве предиктора ее эффективности. На фоне антиангиогенной терапии ДМО показатели микроциркуляции (ФАЗ и индекс ациркулярности) сохранялись стабильными, а плотность сосудов и объем перфузии имели тенденцию к увеличению, что свидетельствовало об отсутствии ишемического повреждения.

**Ключевые слова:** диабетический макулярный отек; анти-VEGF терапия; фовеолярная аваскулярная зона; индекс ациркулярности; дезорганизация внутренних слоев сетчатки

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С., Васильева М.А., Гамза Ю.А., Чубарь Н.В. Роль биомаркеров по данным оптической когерентной томографии — ангиографии в оценке результатов долгосрочной анти-VEGF терапии диабетического макулярного отека. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 95-102. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-95-102>



# The role of optical coherence tomography angiography biomarkers in assessing the outcome of long-term anti-VEGF therapy of diabetic macular edema

Anzhella Zh. Fursova<sup>1, 2</sup> ✉, Anna S. Derbeneva<sup>1, 2</sup>, Mikhail S. Tarasov<sup>1, 2</sup>, Maria A. Vasilyeva<sup>1</sup>, Yulia A. Gamza<sup>1, 2</sup>, Nadezhda V. Chubar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Regional Hospital, Novosibirsk, 130, Nemirovich-Danchenko St., 630087, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia  
anzhellafursova@yandex.ru

*The purpose of the study was to assess the changes of biomarkers of diabetic macular edema activity by optical coherence tomography angiography (OCTA) data and the relationship of these biomarkers with the response to anti-VEGF therapy during a two-year follow-up. **Material and methods.** The study included 59 patients (101 eyes, averagely aged  $60.27 \pm 9.50$  years. The average number of intravitreal injections of aflibercept over the treatment period was  $12.87 \pm 3.50$ . The initial size of the foveolar avascular zone (FAZ) area —  $0.37 \pm 0.22 \text{ mm}^2$ , and the acircularity index —  $0.56 \pm 0.14$  remained unchanged after 5 months:  $0.36 \pm 0.24 \text{ mm}^2$  and  $0.56 \pm 0.12$ , respectively, and being practically in the same level in 12 and 24 months. The large FAZ area, noted in the group where disorganization of retinal inner layers (DRIL) was observed ( $0.39 \pm 0.21 \text{ mm}^2$ ), correlated with a lower visual acuity ( $r = 0.67$ ,  $p = 0.003$ ). The acircularity index remained unchanged; no significant differences were found in the DRIL patient groups. After 5 loading injections, the average initial density of vessels in the macular region increased from  $12.33 \pm 3.86 \text{ mm}$  to  $12.75 \pm 1.14 \text{ mm}$ , after 1 year it was  $13.48 \pm 1.15 \text{ mm}$ , after 2 years —  $13.25 \pm 3.39 \text{ mm}$ . The average density of retinal perfusion increased at the 5th month from  $29.81 \pm 10.85 \%$  to  $31.55 \pm 2.34 \%$ , after 12 months to  $32.91 \pm 3.45$ , and by the end of the observation period to  $31.41 \pm 9.79 \%$ . In the DRIL group, the baseline vascular density and mean perfusion volume were significantly lower:  $11.17 \pm 2.09 \text{ mm}$  vs.  $13.49 \pm 1.14 \text{ mm}$  and  $28.40 \pm 4.53 \%$  vs.  $31.20 \pm 2.44 \%$ ). **Conclusion.** DRIL, a biomarker reflecting impaired capillary blood flow in the superficial capillary plexus and correlating with functional results, can be used as a predictor of antiangiogenic therapy effectiveness. After antiangiogenic therapy with DMO, the microcirculation indices (FAZ and acircularity) remained stable, and the vascular density and perfusion volume tended to increase, which testifies to the absence of ischemic damage.*

**Keywords:** diabetic macular edema; anti-VEGF therapy; foveolar avascular zone; acircularity index; DRIL

**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:** Fursova A.Zh., Derbeneva A.S., Tarasov M.S., Vasil'eva M.A., Gamza Y.A., Chubar N.V. The role of optical coherence tomography angiography biomarkers in assessing the outcome of long-term anti-VEGF therapy of diabetic macular edema. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 95-102 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-95-102>

Диабетический макулярный отек (ДМО) является ведущей причиной снижения зрения и качества жизни у пациентов с сахарным диабетом (СД). Повышенная проницаемость сосудов, индуцированная фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и реализующая основные патофизиологические механизмы развития ДМО, определяет стандарты его лечения, направленные на подавление ангиогенной активности. Несмотря на высокую эффективность терапии, хроническое течение заболевания, экономические затраты, потребность в длительном лечении становятся серьезным бременем для пациентов и общества и требуют поиска точных биомаркеров, определяющих ответ на лечение. Рядом исследований доказано, что основными причинами низкой остроты зрения после резорбции макулярного отека (МО) являются дезорганизация эллипсоидной зоны и макулярная ишемия [1–3]. Ранее нами была показана роль таких показателей оптической когерентной томографии (ОКТ), как центральная толщина сетчатки (ЦТС), дезорганизация внутренних слоев сетчатки (DRIL), наличие гиперрефлективных фокусов, отслойки нейроэпителия сетчатки, деструкции эллипсоидной зоны (EZ) в определении эффективности

антиангиогенной терапии ДМО в реальной клинической практике при долгосрочном наблюдении [4, 5]. В последние годы широко вошла в реальную клиническую практику ОКТ-ангиография (ОКТА) — неинвазивный метод, дающий не только возможность визуализации сосудистой структуры в каждом капиллярном слое сетчатки с более высоким разрешением, чем у флуоресцентной ангиографии (ФАГ), но и определения количественных параметров микрососудистого русла. Использование этой технологии для изучения воздействия анти-VEGF терапии на сосуды сетчатки привлекает внимание исследователей. N. Takase и соавт. [6] показали возможности метода в обнаружении нарушения микроциркуляции в макуле еще до клинического развития диабетической ретинопатии (ДР).

Ишемия макулярной области может визуализироваться как истончение внутренних слоев сетчатки или ее дезорганизация (DRIL), что является причиной низкой остроты зрения у пациентов с ДМО даже после его разрешения [7, 8]. Дезорганизация или потеря внутренних слоев сетчатки имеет сильную корреляционную связь с зонами отсутствия перфузии, диагностируемыми при ФАГ, что предполагает



значимую роль ишемии сетчатки и нарушений микроциркуляции в развитии DRIL. Н. Моеin и соавт. [9] обнаружили связь DRIL с увеличением фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ) и низкой остротой зрения.

**ЦЕЛЬЮ** настоящего исследования стала оценка динамики биомаркеров активности ДМО по данным ОКТА и их связи с ответом на анти-VEGF терапию в режиме Treat & Extend (T&E) в течение двухлетнего наблюдения. Проанализированы: площадь ФАЗ, индекс ациркулярности ФАЗ, плотность сосудов и объем перфузии макулярной области, изучена их взаимосвязь с дезорганизацией внутренних слоев сетчатки и клиническими данными — максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ) и ЦТС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование, выполненное на базе офтальмологического отделения Новосибирской областной клинической больницы, носило проспективный характер и включало 59 пациентов (101 глаз), ранее не получавших лечение. Период наблюдения составил 2 года (96 нед).

Критериями включения были выбраны следующие параметры: возраст  $\geq 19$  лет, СД II типа в анамнезе, наличие клинически значимого ДМО, ЦТС макулярной зоны в центральном подполе  $\geq 300$  мкм по данным ОКТ, МКОЗ  $\geq 0,01$ .

Критериями исключения явились непрозрачные оптические среды, МКОЗ менее 0,01, сферозэквивалент более  $\pm 6,0$  дптр, пролиферативная ДР, любые оперативные вмешательства на стекловидном теле в анамнезе, в том числе и интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза или глюкокортикоидов, наличие глаукомы, наличие активного внутриглазного воспаления, а также патология витреомакулярного интерфейса с тракционным компонентом и витреомакулярной адгезией.

Макулярную область сканировали в режимах Macular cube 512  $\times$  128, Angiography 6  $\times$  6 mm (Cirrus 5000, Zeiss, Inc). При каждом посещении измерялась МКОЗ, выполнялась биомикроскопия, тонометрия по Маклакову, фоторегистрация глазного дна, ОКТ и ОКТА. Площадь и индекс ациркулярности ФАЗ, сосудистая плотность и перфузия оценивались автоматически с помощью программного обеспечения прибора и определялись суммарно во внутренней и наружной области параfoвеа (круг 3 мм в диаметре). Данные ОКТА оценивались только в поверхностном сплетении.

DRIL оценивалась как невозможность сегментации слоя ганглиозных клеток, внутреннего ядерного и плексиформного двумя независимыми специалистами на горизонтальном скане с центром фовеа.

Параметры ОКТА оценивались в начале лечения, после 5 загрузочных интравитреальных инъекций (ИВВ), через 1 и 2 года лечения.

Всем пациентам было выполнено 5 ежемесячных загрузочных ИВВ 2 мг афлиберцепта, затем инъекции проводились раз в 8 нед до достижения стабильных функциональных и анатомических показателей с постепенным удлинением интервала между ИВВ на 2 нед.

Критерием отсутствия активности считалось отсутствие любых типов жидкости. При возникновении ОКТ-признаков экссудации интервалы лечения сокращали до минимального срока — 4 нед.

Инъекции выполнялись по стандартной методике в условиях операционной интравитреально после местной эпibuльбарной анестезии раствором 0,5 % проксиметакаина (алкаина) (Alcon, США) через иглу 27 G в 3 мм от лимба.

Все пациенты наблюдались у эндокринолога с диагнозом СД II типа, получали лечение пероральными са-

хароснижающими препаратами и/или инсулином в виде монотерапии или в комбинации.

Для *статистической обработки* полученных данных использовали пакеты программ OfficeStd. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0. Оценка значимости различия между группами проводилась непараметрическими методами — при помощи U-критерия Манна — Уитни. Изучение статистических взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ , т. е. различие считалось статистически значимым, если  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные клинико-демографические данные пациентов представлены в таблице 1.

Среднее количество инъекций за 96 нед составило  $12,8 \pm 5,5$  (диапазон 11–15, медиана 13). В первый год —  $7,78 \pm 1,20$  (диапазон 5–19, медиана 8), во второй —  $4,82 \pm 2,66$  (диапазон 4–7, медиана 5).

Исходная МКОЗ составила  $0,29 \pm 0,25$  с дальнейшим повышением на протяжении всего периода наблюдения:  $+0,24$  после 5-й ИВВ и  $+0,33$  к 96-й неделе. ЦТС снизилась с исходного уровня  $397,36 \pm 100,00$  до  $276,59 \pm 52,90$  мкм после 5 загрузочных инъекций до  $263,85 \pm 45,20$  и  $248,6 \pm 46,9$  мкм через 1 и 2 года соответственно [3].

DRIL наблюдалась в 31 (30,69 %) случае до лечения ингибиторами ангиогенеза и сохранялась в 11 (10,89 %) глазах после 2 лет терапии. Необходимо отметить, что при значимом снижении ЦТС после загрузочной фазы в общей группе на 120 мкм у пациентов с DRIL снижение составило 90,8 мкм, 103,54 мкм — через год и 108,76 мкм — через 2 года, что ниже показателей общей группы в среднем на 29,2, 30,37 и 40 мкм соответственно ( $p < 0,005$ ). При этом, несмотря на то, что пациенты имели самое высокое количество инъекций в первый год —  $8,4 \pm 0,2$ , а во второй год —  $6,4 \pm 1,3$

**Таблица 1.** Исходные клинико-демографические данные пациентов

**Table 1.** Baseline patient demographics

Количество пациентов/глаз Number of patients/eyes	59/101
Мужчины/женщины Man/woman	16 (27,2 %) / 43 (72,8 %)
Правый/левый глаз Right/left eye	44 (43,6 %) / 57 (56,4 %)
Длительность заболевания, годы Diabetes duration, years	$13,68 \pm 6,57$
Длительность ДМО, годы Diabetic macular edema duration, years	$2,49 \pm 0,92$
Возраст, годы Age, years	$60,27 \pm 9,50$
Факичные/артифакичные глаза Phakic/Aphakic eyes	37 (36,6 %) / (63,4 %)
Hb <sub>A1c</sub> , %	$7,45 \pm 2,39$
Стаж инсулинотерапии, годы Insulin therapy, years	$4,97 \pm 5,78$
Стадия ДР Diabetic retinopathy level	
Непролиферативная диабетическая ретинопатия (НПДР), глаз Nonproliferative diabetic retinopathy (mild NPDR), eyes	64 (63,4 %)
Препролиферативная ретинопатия (ППДР), глаз Preproliferative diabetic retinopathy (moderate and severe NPDR), eyes	37 (36,6 %)

с максимальным интервалом 10 нед, полного восстановления структуры внутренних слоев не удалось достичь в 11 (10,9 %) глазах. В нашем исследовании обнаружена сильная обратная корреляционная связь между исходными, финальными показателями остроты зрения и наличием дезорганизации наружных (-0,47;  $p < 0,005$ ) и внутренних слоев сетчатки (-0,45;  $p < 0,01$ ). Пациенты с DRIL имели минимальные функциональные показатели в своих группах. Динамика показателей ОКТА представлена в таблице 2.

Средние исходные значения площади ФАЗ ( $0,37 \pm 0,22$  мм<sup>2</sup>), индекса ациркулярности ( $0,56 \pm 0,14$ ) при всех контрольных осмотрах (5 и 12 мес) и по окончании наблюдения (24 мес) сохранились неизменными ( $0,36 \pm 0,24$  и  $0,56 \pm 0,12$  мм<sup>2</sup>). Обращает на себя внимание анализ площади ФАЗ у пациентов в группе с DRIL по сравнению с группой его отсутствия ( $0,39 \pm 0,21$  против  $0,35 \pm 0,1$  мм<sup>2</sup>;  $p = 0,005$ ), при этом большая площадь ФАЗ достоверно коррелировала с более низкой остротой зрения ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,003$ ).

Индекс ациркулярности оставался неизменным, достоверных отличий в группах пациентов с DRIL не выявлено.

Средняя исходная плотность сосудов в макулярной области на момент начала наблюдения составила  $12,33 \pm 3,86$  мм, после 5 загрузочных инъекций показатель увеличился до  $12,75 \pm 1,14$  мм, через год лечения составил  $13,48 \pm 1,15$  мм, через 2 года —  $13,25 \pm 3,39$  мм. При дифференцированном анализе в группе пациентов с DRIL исходные показатели плотности сосудов и среднего объема перфузии были значимо ниже:  $11,17 \pm 2,09$  мм против  $13,49 \pm 1,14$  мм и  $28,40 \pm 4,53$  % против  $31,20 \pm 2,44$  % соответственно.

Значение средней плотности перфузии сетчатки, составлявшее  $29,8 \pm 10,85$  %, к 5-му месяцу наблюдения увеличилось до  $31,55 \pm 2,34$  %, через 12 мес лечения составило  $32,91 \pm 3,45$  %, к концу периода наблюдения —  $31,41 \pm 9,79$  %. К 24 мес отмечалось некоторое снижение этих показателей по сравнению с достигнутыми к 12 мес, но значение их осталось достоверно выше исходного. Динамика маркеров ОКТА у пациентов с ДМО представлена на рисунках 1–3.

## ОБСУЖДЕНИЕ

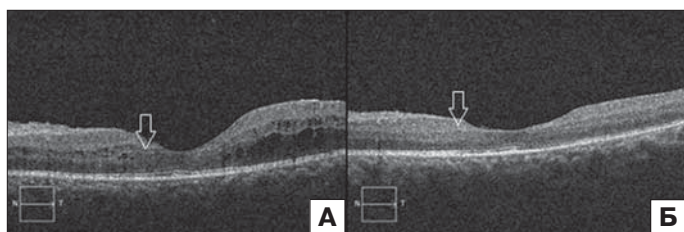
Эффективность антиангиогенной терапии ДМО не вызывает сомнений и подтверждена данными крупных рандомизированных исследований [10, 11]. В нашем исследовании у всех пациентов достигнуто снижение ЦТС в среднем на 120,8 мкм (30,4 %) после 5 загрузочных инъекций, на 133,91 мкм (33,6 %) — через год и на 148,76 мкм (37,4 %) — через 2 года. В 100 % случаев отмечено повышение функциональных показателей, среднее значение повышения МКОЗ составило 0,33 (113,7 %), при этом более чем на 3 строки — в 38,61 % глаз со средним количеством инъекций  $12,87 \pm 3,50$ . Следует отметить, что в 23 % глаз полная резорбция МО сопровождалась незначительным повышением МКОЗ, а в 11 % динамика повышения зрительных функций отсутствовала.

ОКТА является неинвазивным, широко вошедшим в клиническую практику методом, который может одновременно отображать сосудистую сеть и микроанатомию сетчатки и способен визуализировать всю капиллярную сеть сетчатки с хорошим разрешением по глубине. Использование этого метода может предоставить дополнительную анатомическую информацию, которая помогает лучше понять патологию и прогрессирование ДМО, а также взаимосвязь между отеком макулы и состоянием перифовеальной сосудистой сети, благодаря чему ОКТА может эффективно использоваться для визуализации качественных и количественных изменений в сосудистой сети сетчатки и визуализации

**Таблица 2.** Динамика показателей ОКТА на протяжении исследования  
**Table 2.** Dynamics of OCTA indicators throughout the study

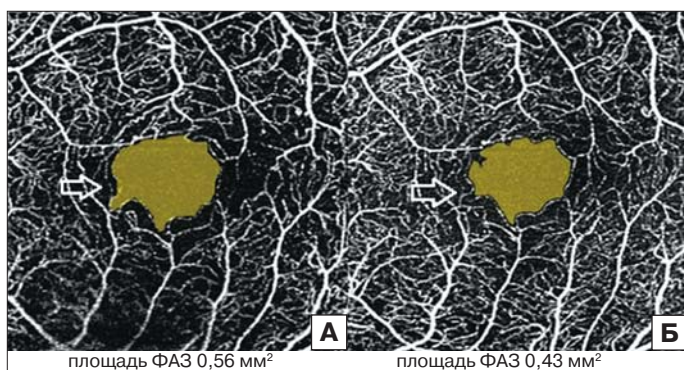
Показатель Parameter	Исходно Baseline				Через 5 месяцев In 5 months				Через 1 год In one year				Через 2 года In 2 years			
	общее total n = 101	без DRIL without DRIL n = 70	с DRIL with DRIL n = 31	p-уровень p-level	общее total n = 101	без DRIL without DRIL n = 82	с DRIL with DRIL n = 19	p-уровень p-level	общее total n = 101	без DRIL without DRIL n = 90	с DRIL with DRIL n = 11	p-уровень p-level	общее total n = 101	без DRIL without DRIL n = 90	с DRIL with DRIL n = 11	p-уровень p-level
Средняя площадь ФАЗ, мм <sup>2</sup> Mean FAZ area, mm <sup>2</sup>	$0,37 \pm 0,22$	$0,35 \pm 0,16$	$0,39 \pm 0,21$	0,01	$0,36 \pm 0,24$	$0,3 \pm 0,18$	$0,39 \pm 0,23$	0,05	$0,33 \pm 0,11$	$0,3 \pm 0,09$	$0,35 \pm 0,12$	0,03	$0,31 \pm 0,15$	$0,28 \pm 0,17$	$0,34 \pm 0,21$	0,05
Индекс ациркулярности ФАЗ FAZ acircularity index	$0,56 \pm 0,4$	$0,49 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,05$	0,05	$0,56 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,08$	$0,62 \pm 0,09$	0,001	$0,56 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,06$	0,003	$0,56 \pm 0,01$	$0,49 \pm 0,01$	$0,62 \pm 0,03$	0,03
Средняя сосудистая плотность, мм Mean vascular density, mm	$12,33 \pm 3,86$	$13,49 \pm 1,14$	$11,7 \pm 2,09$	0,003	$12,75 \pm 1,14$	$13,59 \pm 2,13$	$11,9 \pm 2,21$	0,05	$13,48 \pm 1,15$	$13,93 \pm 0,79$	$13,03 \pm 1,08$	0,001	$13,25 \pm 3,39$	$13,8 \pm 2,07$	$12,69 \pm 2,14$	0,01
Средний объем перфузии, % Mean perfusion density, %	$29,8 \pm 10,88$	$31,2 \pm 2,44$	$28,4 \pm 4,53$	0,001	$31,55 \pm 2,34$	$32,45 \pm 3,67$	$30,65 \pm 1,71$	0,05	$32,91 \pm 3,45$	$33,32 \pm 2,62$	$32,5 \pm 3,13$	0,001	$31,41 \pm 9,79$	$33,1 \pm 0,98$	$29,72 \pm 9,79$	0,001





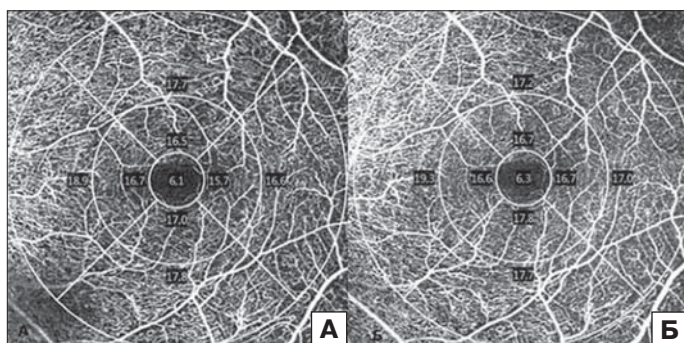
**Рис. 1.** ОКТ-скан фовеальной области пациента с ДМО до (А) и после (Б) лечения ингибиторами ангиогенеза. В парафовеа белая стрелка указывает на место отсутствия сегментации внутренних слоев сетчатки

**Fig. 1.** OCT scan of the foveal region of a patient with diabetic macular edema (DME) before (A) and after (B) treatment with anti-angiogenic therapy. In the parafovea, a white arrow indicates the place where there is no segmentation of the inner retinal layers



**Рис. 2.** Поверхностное сосудистое сплетение, ФАЗ пациента с ДМО до (А) и после (Б) лечения ингибиторами ангиогенеза. Белая стрелка указывает на участок снижения перфузии, соответствующий месту нарушения сегментации внутренних слоев сетчатки

**Fig. 2.** Superficial vascular plexus, foveal avascular zone (FAZ) of the patient with DME before (A) and after (B) anti-angiogenic therapy. The white arrow points to the area of decreased perfusion corresponding to the site of segmentation disturbance in the inner retinal layers



**Рис. 3.** Поверхностное сосудистое сплетение с показателями перфузии пациента с ДМО до (А) и после (Б) лечения ингибиторами ангиогенеза

**Fig. 3.** Superficial vascular plexus with perfusion parameters of the patient with DME before (A) and after (B) anti-angiogenic therapy

уровней сегментации, на которых эти изменения могут быть лучше всего оценены. Ранее A. Gill и соавт. [12] показали увеличение параметров ФАЗ при ДМО по сравнению со здоровым контролем, коррелирующее с его длительностью. Кроме того, G. Di и соавт. [13] обнаружили, что площадь ФАЗ значительно больше в группе клинически значимого МО, чем в группе его отсутствия. F. Freiberg и соавт. [14] и N. Takase и соавт. [6] при исследовании поверхностного и

глубокого капиллярных сплетений обнаружили более выраженные изменения ФАЗ в глубоком сплетении. J. Sun и соавт. [15] также продемонстрировали, что площадь ФАЗ увеличивается пропорционально степени тяжести ишемии макулы у пациентов с ДМО и ДР.

Целью нашего исследования явилось изучение изменений микроциркуляции у пациентов с ДМО, анализ динамики маркеров, определяемых с помощью ОКТА, и возможного влияния антиангиогенной терапии на выраженность ишемии и связанный с этим ответ на лечение. При анализе исходных данных нами не выявлено статистически значимой корреляции между исходными значениями МКОЗ, ЦТС и показателями ФАЗ, плотностью сосудов и объемом перфузии (табл. 3).

**Таблица 3.** Результаты корреляционного анализа  
**Table 3.** Correlation analysis results

Показатели Parameters	Коэффициент Спирмена, r Spearman's coefficient, r	p-уровень p-level
МКОЗ исх. & ЦТС исх. BCVA baseline & CRT baseline	0,24	0,018
МКОЗ исх. & DRIL исх. BCVA baseline & DRIL baseline	-0,45	0,002
ЦТС исх. & DRIL исх. CRT baseline & DRIL baseline	0,48	0,02
МКОЗ фин. & DRIL исх. BCVA final & DRIL baseline	-0,45	0,02
МКОЗ фин. & площадь ФАЗ исх., мм <sup>2</sup> BCVA final & FAZ area baseline, mm <sup>2</sup>	-0,55	0,01
МКОЗ фин. & плотность сосудов исх. BCVA final & vascular density baseline	0,62	0,02
МКОЗ фин. & объем перфузии, исх., % BCVA final & perfusion volume baseline, %	0,65	0,01
ЦТС фин. & ФАЗ индекс ациркулярности исх. CRT final & FAZ acircularity index baseline	0,24	0,06
Количество инъекций анти-VEGF & DRIL исх. Anti-VEGF injections number & DRIL baseline	-0,68	0,001

Но к концу периода наблюдения у пациентов с исходно более низкими показателями перфузии отмечалась меньшая прибавка МКОЗ, количественно свидетельствующая о сильной корреляционной зависимости (0,65,  $p = 0,001$ ). Наши результаты подтверждают данные Y. Hsieh и соавт. [16], которые показали, что меньшая сосудистая плотность, как в поверхностном, так и глубоком капиллярном сплетениях в парафовеа, коррелирует с более низкой МКОЗ и меньшей прибавкой остроты зрения после 3 загрузочных инъекций ранибизумаба при наличии выраженной положительной динамики уменьшения ЦТС. Особенностью нашего исследования является длительный период наблюдения, в ходе которого мы получили отчетливо выраженную положительную динамику восстановления микроциркуляции, проявившуюся увеличением плотности сосудов и объема перфузии на фоне резорбции МО. Обращает на себя внимание тот факт, что пациенты находились на антиангиогенной терапии и получили большое количество инъекций. Отсутствие

динамики общего значения площади ФАЗ подтверждает данные исследования об отсутствии изменений ФАЗ через год лечения анти-VEGF препаратами [17]. Наше исследование подтверждает также выводы S. Dabir и соавт. [18], что основная причина уменьшения размера ФАЗ, возможно, связана с одновременным уменьшением смещения и компрессии капилляров, вторичным по отношению к разрешению внутриретиального отека, а не с улучшением перфузии фовеолярной области. Циркулярность ФАЗ также оставалась неизменной в течение периода наблюдения, что указывает на отсутствие изменений в конфигурации границ капилляров ФАЗ. Этот результат также скорее подтверждает теорию механического смещения, чем ишемическую причину [18]. Результаты других исследований, сообщающих о влиянии длительной анти-VEGF терапии на размеры и структуру ФАЗ, являются предметом дискуссии. Одни исследователи показали, что повторные анти-VEGF ИВИ могут уменьшить прогрессирование ишемического повреждения у пациентов с микроангиопатиями сетчатки [19], в других исследованиях не было замечено никаких изменений [20], в третьих — зарегистрировано увеличение зон выпадения капилляров [21]. В связи с этим логичным представляется предположение о том, что если анти-VEGF и способствует снижению ишемического повреждения в фовеолярной области, то тем не менее процесс может достигнуть потолка при непрерывном лечении. Эта гипотеза объясняет отсутствие изменения площади ФАЗ после продолжительной терапии и тот факт, что на фоне улучшения показателей перфузии и плотности сосудов к 24-му месяцу мы вновь получили небольшое его снижение, хотя показатели были выше исходных.

Выявленная нами положительная корреляция между финальной ЦТС и исходной ациркулярностью ФАЗ ( $p = 0,02$ ) лежит в основе выраженных структурных изменений на фоне МО, сопровождающихся ишемическим повреждением.

Хотя точный патогенез ДМО до настоящего времени является объектом дискуссии, VEGF-опосредованное нарушение гематоретинального барьера считается первичным патологическим процессом, который запускает последующие патофизиологические реакции. Рядом экспериментальных исследований показана ассоциация между ишемией, маркером которой является низкая плотность сосудов, и перфузией в глубоком (ГКС) и поверхностном капиллярном сплетении (ПКС), что может быть обусловлено несколькими возможными механизмами. Ишемия может провоцировать чрезмерную экспрессию VEGF, что в отсутствие адекватной микроциркуляции ограничивает эффективность анти-VEGF препаратов, интравитреальная жидкость (ИРЖ), богатая белком, изменяет их способность диффундировать из стекловидного тела в капилляры сетчатки. При этом сама антиангиогенная терапия обладает избирательным вазоконстрикторным действием, что нарушает связь между эндотелиоцитами и препятствует восстановлению функции капилляров сетчатки, и в свою очередь сопровождается дальнейшим накоплением ИРЖ и персистенцией отека [22]. В условиях хронической ишемии экспериментально доказано устойчивое уменьшение градиента кислорода от хориокапилляров к фоторецепторам, влияющее на биполярные клетки во внутреннем ядерном слое, которые уязвимы для гипоксической гибели, что подтверждается снижением постфоторецепторных реакций при электроретинографии [23]. Обращает на себя внимание отсутствие динамики площади ФАЗ на фоне антивазопролиферативной терапии. Мы показали, что площадь оставалась статистически неизменной даже после длительных ИВИ. Хотя кистовидные простран-

ства могут влиять на границу ФАЗ в ГКС, смещая сосуды, в ПКС они не должны затрагиваться. Поэтому площадь фовеолярной аваскулярной зоны в ПКС может быть более надежным показателем. В этом исследовании средняя плотность капилляров сетчатки на уровне ПКС, определенная с помощью ОКТА, демонстрировала положительную динамику, и на фоне резорбции отека наблюдалось улучшение показателей, что свидетельствует о положительном влиянии антиангиогенной терапии. Это соответствует исследованиям, показавшим, что эта терапия не ухудшает капиллярную перфузию. P. Campochiaro и соавт. [24] при измерении площади зон отсутствия перфузии капилляров сетчатки по данным ФАГ у пациентов с ДМО выявили одинаковый процент глаз с отсутствием зон ишемии в группах сравнения на исходном уровне, но к 6-му месяцу ежемесячной терапии отмечались признаки ее развития. В другом исследовании этих же авторов при сравнении групп пациентов, получавших ранибизумаб, и имитационной группы контроля в течение периода исследования наблюдалось отсутствие влияния ингибиторов ангиогенеза на перфузию. Авторы пришли к выводу, что ежемесячная интравитреальная терапия ранибизумабом может замедлить, но не полностью предотвратить окклюзию капилляров сетчатки у пациентов с ДМО и риск развития ишемии. При разрешении отека, возможно, происходит снижение механического воздействия жидкости из кистовидных полостей, что положительно влияет на микроциркуляцию. Следовательно, улучшение плотности сосудов после разрешения ДМО является отражением улучшения сигнала и сегментации, а не явным признаком улучшения капиллярного потока [25]. В пилотном исследовании R. Spaide [22] показано, что ДМО связан топографически с локализацией пустот в капиллярных сплетениях сетчатки, а анти-VEGF лечение приводило к исчезновению отека, но не меняло структуру гемодинамического потока ни в поверхностных, ни в глубоких слоях.

Ранее мы показали влияние ОКТ-биомаркеров на функциональные результаты и количество инъекций [4, 5]. Так, наличие отслойки нейрорепителия, большого количества гиперрефлективных фокусов и деструкции эллипсоидной зоны явилось неблагоприятным фактором. Одним из наиболее значимых факторов, влияющих на количество ИВИ и длительность интервалов лечения, оказалась DRIL, этот показатель сильно коррелировал с МКОЗ как до начала лечения, так и в его процессе. В текущем исследовании мы получили статистически значимую разницу исходной МКОЗ между глазами с DRIL и без нее. Более чем в 5 % глаз мы столкнулись с невозможностью удлинения интервала более 8 нед и более 10 нед в остальных случаях. DRIL считается ее вторичным морфологическим изменением, когда затрагиваются синаптические связи в биполярных, горизонтальных и амакриновых клетках, что приводит к потере передачи между внутренней и внешней сетчаткой [26]. При ДМО ишемия и воспаление могут приводить к дегенерации нейронов и глии, а следовательно, и к нарушению архитектоники внутренних слоев [27]. L. Nicholson и соавт. [7] продемонстрировали, что дезорганизация внутреннего слоя сетчатки может указывать на ее ишемию, хотя отсутствие DRIL не может исключить это состояние. Специфичность и чувствительность DRIL для выявления ишемии макулы с помощью ФАГ составили 100 и 84,4 % соответственно [7].

Функциональный результат зависит от целостности и организации проводящих путей сетчатки, и присутствие DRIL может быть косвенным показателем нарушения прохождения импульса. В отличие от других ОКТ-параметров внутренней сетчатки, которые плохо коррелируют с функ-



циональными результатами, DRIL является лучшим их предиктором, в связи с чем была предложена в качестве надежного и суррогатного биомаркера зрительной функции при существующем или разрешенном ДМО [28]. Маркер не является строго специфичным для ДМО и может быть обычным ответом на стресс сетчатки, обусловленный ишемией. DRIL также может быть связан с другими изменениями ОКТ, такими как нарушение EZ, увеличение ФАЗ [29]. В глазах с ДМО наличие DRIL с локализацией в парафовеолярной области соответствует низкому исходному значению МКОЗ. Показано, что увеличение DRIL на 100 мкм коррелирует с уменьшением остроты зрения на шесть букв, т. е. более чем на одну строку на диаграмме ETDRS. Исходный объем ИРЖ также может положительно коррелировать с DRIL, при этом возможно полное восстановление структуры при лечении анти-VEGF препаратами, которое и определяет повышение и восстановление зрительных функций [30]. В нашем исследовании мы выделили группу пациентов с наличием DRIL и, несмотря на отсутствие динамики ФАЗ в общей группе, обнаружили значительное увеличение ее размеров у пациентов с DRIL по сравнению с пациентами, у которых она отсутствовала ( $p = 0,005$ ). Увеличение ФАЗ ( $r = 0,72$ ,  $p = 0,03$ ) положительно коррелировало с более низкой остротой зрения. Полученные данные согласуются с результатами исследования Н. Моеин и соавт. [9], показавшими, что ишемия сетчатки и потеря нормальной сосудистой сети способствуют DRIL, а ОКТА может визуализировать ишемию сетчатки у таких пациентов. Эти результаты подтверждают выводы других исследователей, которые продемонстрировали сильную корреляцию между потерей внутренних слоев сетчатки и ишемией, визуализированной на ФАГ [31]. L. Nicholson и соавт. [7] установили обратную корреляционную зависимость размера ФАЗ как с исходной, так и окончательной МКОЗ. Результаты этого исследования также показали, что размер ФАЗ при наличии DRIL больше даже у пациентов с полной резорбцией МО, что подтверждает результаты исследования J. Sun и соавт. [26], установивших, что острота зрения у пациентов с ДМО коррелирует со степенью выраженности и локализацией DRIL и увеличивается при разрешении МО.

Наше исследование имеет ряд ограничений. В частности, необходимо дальнейшее изучение микроваскулярных изменений с их дифференциацией на уровне как ПКС, так и ГКС, поскольку более выраженные изменения чаще встречаются в ГКС. Кроме того, вопрос возможностей восстановления перфузии или ее усугубления на фоне длительного лечения ингибиторами ангиогенеза остается открытым и требующим дальнейшего изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОКТА является современным надежным инструментом стратификации риска развития ишемической макулопатии. Этот метод может быть полезен при лечении, мониторинге и наблюдении пациентов с ДМО. DRIL является важным клиническим параметром, отражающим нарушение капиллярного кровотока в ПКС и коррелирующим с функциональными результатами антиангиогенной терапии, который может быть использован в качестве предиктора ее эффективности. На фоне длительной антиангиогенной терапии МО, наряду с хорошими визо-функциональными и анатомическими результатами, показатели микроциркуляции: размеры ФАЗ и индекс акциркулярности — сохранялись стабильными, а плотность сосудов и объем перфузии имели тенденцию к увеличению, что может свидетельствовать об отсутствии ятрогенного ишемического повреждения.

## Литература/References

1. Douvali M., Chatziralli I.P., Theodosiadis P.G., et al. Effect of macular ischemia on intravitreal ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2014; 232: 136–43. <https://doi.org/10.1159/00036090>
2. Нероев В.В., Охоцимская Т.Д., Фадеева В.А. Оценка микрососудистых изменений сетчатки при сахарном диабете методом ОКТ-ангиографии. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (2): 40–5. [Neroev V.V., Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A. An account of retinal microvascular changes in diabetes acquired by OCT angiography. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (2): 40–5 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-40-45>
3. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Охоцимская Т.Д., Фадеева В.А., Рамазанова К.А. Влияние антиангиогенной терапии на глазной кровоток и микроциркуляцию при диабетическом макулярном отеке. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (4): 3–10. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A., Ramasanova K.A. Impact of antiangiogenic therapy on ocular blood flow and microcirculation in diabetic macular edema. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134 (4): 3–10 (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma20181340413>
4. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С. и др. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека в реальной клинической практике (2-летние результаты). *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (2): 42–9. [Fursova A.Zh., Derbeneva A.S., Tarasov M.S., et al. Clinical efficacy of antiangiogenic therapy for diabetic macular edema in real clinical practice (2-year results). *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (2): 42–9 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-42-49>
5. Фурсова А.Ж., Чубарь Н.В., Тарасов М.С., Сайфуллина И.Ф., Пустовая Г.Г. Клинические параллели взаимосвязи состояния фоторецепторов сетчатки и восстановления зрительных функций при диабетическом макулярном отеке. *Вестник офтальмологии*. 2017; 133 (1): 11–8. [Fursova A.Zh., Chubar N.V., Tarasov M.S., Saifullina I.F., Pustovaya G.G. Clinical associations between photoreceptor status and visual outcomes in diabetic macular edema. *Vestnik oftal'mologii*. 2017; 133 (1): 11–8 (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133111-18>
6. Takase N., Nozaki M., Kato A., et al. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015; 35 (11): 2377–83. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000849>
7. Nicholson L., Ramu J., Triantafyllopoulou I., et al. Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detecting macular capillary non-perfusion in diabetic retinopathy. *Clin. Exp. Ophthalmol*. 2015; 43 (8): 735–41. <https://doi.org/10.1111/ceo.12557>
8. Sakata K., Funatsu H., Harino S., et al. Relationship of macular microcirculation and retinal thickness with visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007; 114 (11): 2061–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.003>
9. Moein H.R., Novais E.A., Rebhun C.B., et al. Optical coherence tomography angiography to detect macular capillary ischemia in patients with inner retinal changes after resolved diabetic macular edema. *Retina*. 2018; 38 (12 Dec.): 2277–84. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001902>
10. Heier J., Korobelnik J., Brown D., et al. Intravitreal Aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2016; 123 (11): 2376–85. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.07.032>
11. Brown D., Schmidt-Erfurth U., Do D., et al. Intravitreal Aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2015; 122 (10): 2044–52. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.06.017>
12. Gill A., Cole E. D., Novais E. A., et al. Visualization of changes in avascular zone in both observed and treated diabetic macular edema using optical coherence tomography angiography. *Int. J. Retina Vitreous*. 2017; 3. Available at: <https://journalretinavitreous.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40942-017-0074-y>
13. Di G., Weihong Y., Xiao Z., et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2016; 254 (5 May): 873–9. <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3143-7>
14. Freiberg F.J., Pfau M., Wons J., et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2016; 254 (6 Jun.): 1051–8. <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3148-2>
15. Sun J.K., Lin M.M., Lammer J., et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132: 1309–16. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2350>
16. Hsieh Y.T., Alam M.N., Le D., et al. OCT Angiography biomarkers for predicting visual outcomes after Ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmol. Retina*. 2019; 3 (10 Oct.): 826–34. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.04.027>

17. Vance S.K., Chang L.K., Imamura Y., Freund K.B. Effects of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment on retinal vacuature in retinal vein occlusion as determined by ultra-wide field fluorescein angiography. *Retinal Cases Brief Reports*. 2011; 5 (4): 343–7. <https://doi.org/10.1097/ICB.0b013e3181ff0999>
18. Dabir S., Rajan M., Parasseril L., et al. Early visual functional outcomes and morphological responses to anti-vascular growth factor therapy in diabetic macular oedema using Optical Coherence Tomography Angiography. *Clin. Ophthalmol*. 2021; 15: 331–9. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S285388>
19. Manousaridis K., Talks J. Macular ischaemia: a contraindication for anti-VEGF treatment in retinal vascular disease? *Br. J. Ophthalmol*. 2012; 96: 179–84. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301087>
20. Mendrinis E., Mangioris G., Papandopoulou D.N., Donati G., Pournaras C.J. Long-term results of the effect of intravitreal ranibizumab on the retinal arteriolar diameter in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91: e 184–90. <https://doi.org/10.1111/aos.12008>
21. Falavarjani K.G., Jaffe N.A., Hubschman J., et al. Optical Coherence Tomography Angiography analysis of the foveal avascular zone and macular vessel density after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic macular edema and retinal vein occlusion. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2017; 58 (1): 30–4. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20579>
22. Spaide R.F. Volume-rendered optical coherence tomography of retinal vein occlusion pilot study. *Am. J. Ophthalmol*. 2016; 165: 133–44. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.02.037>
23. Wangsa-Wirawan N.D., Linsenmeier R.A. Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. *Arch. Ophthalmol*. 2003; 121: 547–57. <https://doi.org/10.1001/archophth.121.4.547>
24. Campochiaro P.A., Bhisitkul R.B., Shapiro H., Rubio R.G. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal non-perfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2013; 120 (4): 795–802. <https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2012.09.032>
25. Campochiaro P.A., Wyckoff C.C., Shapiro H., Rubio R.G., Ehrlich J.S. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1783–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2014.03.021>
26. Sun J.K., Lin M.M., Lammer J., et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132: 1309–16. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2350>
27. Bek T. Transretinal histopathological changes in capillary-free areas of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol. (Copenh)*. 1994; 72: 409–15. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1994.tb02787.x>
28. Grewal D.S., O'Sullivan M.L., Kron M., Jaffe G.J. Association of disorganization of retinal inner layers with visual acuity in eyes with uveitic cystoid macular edema. *Am. J. Ophthalmol*. 2017; 177: 116–25. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.02.017>
29. Nadri G., Saxena S., Stefanickova J., et al. Disorganization of retinal inner layers correlates with ellipsoid zone disruption and retinal nerve fiber layer thinning in diabetic retinopathy. *J. Diabetes Complicat*. 2019; 33: 550–3. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.05.006>
30. Das R., Spence G., Hogg R.E., Stevenson M., Chakravarthy U. Disorganization of inner retina and outer retinal morphology in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2018; 136: 202–8. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.6256>
31. Yeung L., Lima V.C., Garcia P., et al. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009; 116 (6 Jun.): 1158–67. <https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2008.12.063>

**Вклад авторов в работу:** А.Ж. Фурсова — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; А.С. Дербенева — сбор, анализ и статистическая обработка данных; М.С. Тарасов — обработка данных, написание текста, редактирование; Ю.А. Гамза, М.А. Васильева, Н.В. Чубарь — сбор и обработка данных.

**Author's contribution:** A.Zh. Fursova — design of the study, data processing, writing and editing the article; A.S. Derbeneva — data processing and analyzing, writing and editing the article; M.S. Tarasov — clinical examinations, data processing writing and editing the article; J.A. Gamza, M.A. Vasil'eva, N.V. Chubar — data collection and processing.

*Поступила: 17.08.2021. Переработана: 27.08.2021. Принята к печати: 29.08.2021*

*Originally received: 17.08.2021. Final revision: 27.08.2021. Accepted: 29.08.2021*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

<sup>1</sup> ГБУЗ НСО «Новосибирская государственная областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

**Анжелла Жановна Фурсова** — д-р мед. наук, зав. офтальмологическим отделением<sup>1</sup>, зав. кафедрой офтальмологии<sup>2</sup>

**Анна Сергеевна Дербенева** — врач-офтальмолог<sup>1</sup>, ассистент кафедры офтальмологии<sup>2</sup>

**Михаил Сергеевич Тарасов** — врач-офтальмолог<sup>1</sup>, ассистент кафедры офтальмологии<sup>2</sup>

**Мария Андреевна Васильева** — врач-офтальмолог<sup>1</sup>

**Юлия Александровна Гамза** — врач-офтальмолог<sup>1</sup>, ассистент кафедры офтальмологии<sup>2</sup>

**Надежда Викторовна Чубарь** — врач-офтальмолог<sup>1</sup>

**Для контактов:** Анжелла Жановна Фурсова,  
anzhellafursova@yandex.ru

<sup>1</sup> Novosibirsk State Region Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko str, Novosibirsk, 630087, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

**Anzhella Zh. Fursova** — Dr. of Med. Sci., head of ophthalmology department<sup>1</sup>, head of chair of ophthalmology<sup>2</sup>

**Anna S. Derbeneva** — ophthalmologist<sup>1</sup>, assistant professor of chair of ophthalmology<sup>2</sup>

**Mikhail S. Tarasov** — ophthalmologist<sup>1</sup>, assistant professor of chair of ophthalmology<sup>2</sup>

**Maria V. Vasil'eva** — ophthalmologist<sup>1</sup>

**Julia A. Gamza** — ophthalmologist<sup>1</sup>, assistant professor of chair of ophthalmology<sup>2</sup>

**Nadezhda V. Chubar** — ophthalmologist<sup>1</sup>

**Contact information:** Anzhella Zh. Fursova,  
anzhellafursova@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-103-109>



# Экспериментальное исследование ранозаживляющего эффекта глазных лекарственных пленок с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом и метилурацилом

А.Ф. Габдрахманова<sup>1</sup>, С.А. Курбанов<sup>2</sup> ✉, С.А. Мещерякова<sup>1</sup>, Ф.Х. Кильдияров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, д. 3, Уфа, 450008, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 10», ул. Кольцевая, д. 47, Уфа, 450112, Россия

**Цель работы** — исследовать в эксперименте ранозаживляющий эффект глазных лекарственных пленок (ГЛП) с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом и метилурацилом. **Материал и методы.** Проведены гистоморфологические исследования роговицы 17 кроликов (34 глаза) породы шиншилла после экспериментального химического кислотного ожога и лечения. В правые глаза 15 кроликов закладывали ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом, а в левые глаза этих же кроликов — ГЛП с метилурацилом. Два кролика (4 глаза) были контрольными: правые глаза оставляли без ранозаживляющей терапии, а в левые глаза 4 раза в день закладывали гель декспантенола 5 % (корнерегель). Животные находились под ежедневным наблюдением в течение 21 дня. На 2, 7, 14 и 21-е сутки после экспериментального химического ожога фиксировали морфологические изменения роговицы. **Результаты.** Установлены особенности течения репаративных процессов при химическом ожоге роговицы в зависимости от использованных лекарственных средств. ГЛП с метилурацилом привели к рассасыванию отека и помутнения, а также к тотальному закрытию участков десквамации эпителия роговицы на 7-е сутки, ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом — на 14-е сутки. В отличие от контроля, ГЛП усиливали рост, размножение клеток, быстро улучшали трофику, а также стимулировали процесс регенерации в поврежденных тканях роговицы. При использовании ГЛП токсические реакции в виде разрушения коллагенового каркаса, мацерации, выраженного отека и гиперемии отсутствовали. На 21-е сутки наблюдения микроскопическая картина роговицы кроликов соответствовала обычной нормальной структуре. **Заключение.** Терапия ГЛП с метилурацилом и 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом приводит к ускоренной центростремительной эпителизации эрозии роговицы, более структурированному и гистологически правильному восстановлению эпителиально-стромального пласта.

**Ключевые слова:** глазная лекарственная пленка; метилурацил; 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил; химический ожог; гистологические изменения роговицы

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Габдрахманова А.Ф., Курбанов С.А., Мещерякова С.А., Кильдияров Ф.Х. Экспериментальное исследование ранозаживляющего эффекта глазных лекарственных пленок с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом и метилурацилом. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 103-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-103-109>



# An experimental study of the wound healing effect of ophthalmic drug films with 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil and methyluracil

Aniya F. Gabdrakhmanova<sup>1</sup>, Sadyrbek A. Kurbanov<sup>2</sup> ✉, Svetlana A. Meshcheryakova<sup>1</sup>, Fanis H. Kildiyarov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, 3, Lenina St., Ufa, 450008, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Hospital #10, 47, Koltsevaya St., Ufa, 450112, Russia  
srbek@mail.ru

**Purpose:** to study experimentally the wound-healing effect of ophthalmic drug films (ODF) with 6-methyl-3-(thietan-3-yl) uracil and methyluracil. **Material and methods.** The study involved 17 Chinchilla rabbits (34 eyes), whose corneas were histomorphologically studied after an experimental chemical acid burn and treatment. ODF with 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil were deposited in the right eyes of 15 rabbits (15 eyes), and ODF with methyluracil — in the left eyes of these rabbits. Two rabbits served as control: their right eyes were left without wound healing therapy, while the left eyes received dexpanthenol 5 % gel (corneregel) 4 times a day. All animals were monitored daily for 21 days. The morphological changes in the cornea were recorded on the 2nd, 7th, 14th and 21st days after the experimental chemical burn. **Results.** The course of reparative processes of the chemical burns of the cornea was found to be different depending on the drugs used. Our results show that the ODF with methyluracil led to the resorption of the edema and the turbidity, as well as to a total closure of the desquamation sites of the corneal epithelium on the 7th day. With the ODF containing 6-methyl-3-(thietan-3-yl) uracil, the effect was achieved on the 14th day. In contrast to the control, ODF enhanced the growth and reproduction of cells, rapidly improved the trophism, and stimulated the regeneration process in damaged corneal tissues. ODFs produced no toxic reactions, such as destruction of the collagen framework, maceration, pronounced edema, and hyperemia. On the 21st day of observation, the microscopic picture of rabbit cornea showed the usual normal structure. **Conclusion.** ODF therapy with methyluracil and 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil leads to accelerated centripetal epithelialization of corneal erosion, more structured and histologically correct restoration of the epithelial-stromal layer.

**Keywords:** ophthalmic drug film; methyluracil; 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil; chemical burn; histological changes in the cornea

**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:** Gabdrakhmanova A.F., Kurbanov S.A., Meshcheryakova S.A., Kildiyarov F.H. An experimental study of the wound healing effect of ophthalmic drug films with 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil and methyluracil. Russian ophthalmological journal. 2020; 14 (4): 103-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-103-109>

Роговица — одна из важнейших структур органа зрения. В силу своей анатомической локализации она наиболее уязвима для различного рода поражений при травмах, химических и термических ожогах. Кроме того, в зоне роговицы проводят плановые оперативные вмешательства (удаление катаракты, кераторефракционные вмешательства при миопии, гиперметропии и др.). Любое повреждение тканей роговицы запускает сложные биохимические реакции, которые, несмотря на их многообразие, представляют собой единство трех явлений: альтерации (повреждение), экссудации (нарушение микроциркуляции) и пролиферации (восстановление поврежденных тканей), которые протекают параллельно, но являются взаимосвязанными [1]. В связи с этим весьма актуальна разработка новых эффективных лекарственных средств для активации регенерации ран роговицы.

Общезвестно применение в офтальмологии метилурацила (2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин) и его производных [2]. Метилурацил улучшает трофику, усиливает рост и размножение клеток, стимулирует в поврежденных вследствие травм и ожогов тканях процесс регенерации, а также стимулирует защитную активность фагоцитов [3], обладает антиоксидантным эффектом, противомикробной активностью [4]. Пленки — твердая дозированная лекарственная форма, представляющая собой тонкую одно- или многослойную пластинку подходящего

для применения размера, содержащую действующие лекарственные и вспомогательные, в том числе пленкообразующие, вещества. Глазные лекарственные пленки (ГЛП) оказывают пролонгированное действие, что позволяет поддерживать необходимую концентрацию лекарства длительное время, применяются один раз в сутки. Поскольку лекарственные средства выделяются постепенно, побочные эффекты и возможное токсическое воздействие сводятся к минимуму. В работе М.Т. Азнабаева и соавт. [5] оценена эффективность ГЛП, содержащих измельченную нативную роговицу глаз крупного рогатого скота, которые применялись для лечения травматических и ожоговых дистрофий роговицы. Однако до настоящего времени не разработана и не изучена эффективность ГЛП с метилурацилом и 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом.

**ЦЕЛЬ** работы — экспериментальное исследование ранозаживляющего эффекта ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом и метилурацилом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены в соответствии с правилами лабораторной практики в Российской Федерации, а также принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей, согласно утвержденному письменному протоколу, в соответствии со стандартными операционными



процедурами исследователя, а также с руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [6].

Эксперименты выполнены на 17 кроликах породы шиншилла массой тела 3,5–4,0 кг, правые глаза которых составили первую группу (I), левые глаза — вторую (II). Животные находились в стационарных индивидуальных клетках. В качестве корма был использован стандартный гранулированный полнорационный комбикорм ПЗК-92. Кормление кроликов осуществлялось по нормативам в соответствии с видом животных. Водопроводную очищенную воду кроликам давали без ограничений в поилках.

ГЛП с метилурацилом содержат в качестве пленкообразующей основы поливиниловый спирт, а в качестве биологически активного вещества — метилурацил при следующем содержании компонентов в граммах на 100,0 мл очищенной воды: поливиниловый спирт — 3,3 г, метилурацил — 0,12 г. ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом в качестве пленкообразующей основы также содержат поливиниловый спирт, а в качестве биологически активного вещества — 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил при следующем содержании компонентов в граммах на 100,0 мл очищенной воды: поливиниловый спирт — 3,3 г, 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил — 0,12 г.

Экспериментальный химический ожог вызывали по общепринятому методу Обенберга [7]. Накладывали блефаростат на веки и в конъюнктивальный мешок с целью анестезии закапывали 0,4 % раствор оксибупрокаина (инокаина) двукратно с интервалом в одну минуту. Химический кислотный ожог вызывали аппликацией диска фильтровальной бумаги диаметром 8 мм, смоченной в 3 % уксусной кислоте, с экспозицией 5 с. Далее промывали конъюнктивальную полость 0,9 % физиологическим раствором в течение 8–10 мин.

Затем 15 кроликам в правые глаза, которые составили I группу, закладывали ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом, а в левые глаза, которые составили II группу, ГЛП с метилурацилом. ГЛП закладывали в конъюнктивальную полость один раз в сутки утром, лечение продолжалось до выведения животного из эксперимента (2–21 день). Два кролика составили контрольную группу, их правые глаза оставляли без ранозаживляющей терапии, в левые глаза закладывали гель 5 % декспантенола (корнерегель) 4 раза в день в соответствии со стандартами лечения ожогов и травм глаза. В контрольную группу нами отобрано минимальное количество животных по этическим соображениям и из-за гуманного отношения к лабораторным животным, так как в ранне проведенных исследованиях оценена ранозаживляющая эффективность 5 % декспантенола [8, 9]. С целью профилактики развития вторичной инфекции всем кроликам инстиллировали 0,3 % раствор тобрамицина по 1 капле 4 раза в день в течение всего периода эксперимента. Животные находились под ежедневным наблюдением в течение 21 дня. Клиническое исследование включало осмотр переднего отрезка глаза с помощью фокального и бокового освещения, фоторегистрацию. Кроликов выводили из эксперимента для проведения гистологического исследования роговицы методом световой микроскопии в следующем порядке: на 2-е сутки — 4 кролика опытной группы, на 7-е сутки — 4 кролика опытной группы и один из группы контроля;

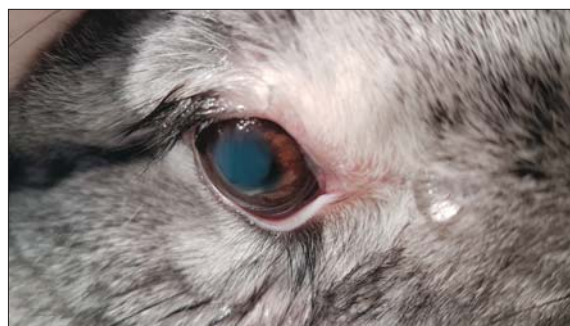
на 14-е сутки — 4 кролика опытной группы; на 21-е сутки — 3 кролика опытной группы и один из группы контроля. Энклеированные глаза фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. Серии срезов толщиной 5–6 мкм готовили на ротационном микротоме LEICA RM 2145 (Германия), окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. Для исследования и визуализации препаратов использовали световой микроскоп Leica DMD 108 (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения при увеличении 200, 400.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

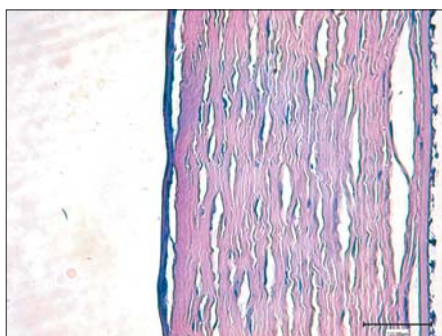
В ходе исследования установлены особенности течения репаративных процессов при химическом (кислотном) ожоге роговицы в зависимости от использованных лекарственных средств. В I и II группах, а также в группе контроля степень выраженности воспалительной реакции была различной. После нанесения ожога сразу же наблюдали отек и помутнение роговицы, а спустя 1–1,5 мин — выраженную гиперемию конъюнктивы у всех животных (рис. 1).

На 2-е сутки исследования в обеих группах в центральной зоне роговицы выявлялась тотальная десквамация эпителия от основного вещества роговицы и повреждение боуменовой мембраны. Имеющиеся эпителиоциты обнаруживались со сморщенными, пикнотичными ядрами, строма отечная (рис. 2, 3).

**Зона лимба.** В I группе палисаты Фогта (лимбальные бугорки) имели типичное строение. Они образовывали

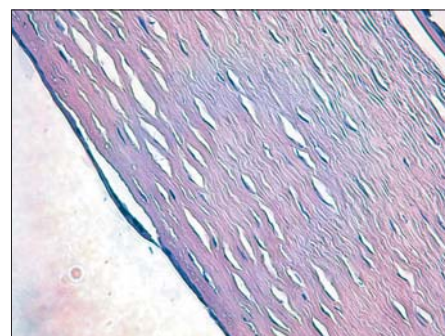


**Рис. 1.** Глаз кролика после кислотного ожога  
**Fig. 1.** Rabbit eye after acid burn



**Рис. 2.** Правый глаз кролика после ожога, 2-е сутки. Центральная зона роговицы. Эрозия роговицы. Десквамация переднего эпителия. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 2.** Right rabbit eye on the 2<sup>nd</sup> day after acid burn. The central zone of the cornea. Corneal erosion. Desquamation of the anterior epithelium. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$



**Рис. 3.** Левый глаз кролика после ожога, 2-е сутки. Центральная зона роговицы. Десквамация переднего эпителия. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 3.** Left rabbit eye on the 2<sup>nd</sup> day after acid burn. The central zone of the cornea. Desquamation of the anterior epithelium. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$

инвагинации и глубокие складки, направленные в строму лимба в виде «частокола». Базальный слой лимбальных бугорков был представлен одним слоем базальных клеток. Интерпалисады снабжены недифференцированными кровеносными сосудами — капиллярами. Характер подобных изменений подробно описал W. Townsend [10]. Он связывает появление темных «ручейков» с центростремительным движением базальных эпителиальных клеток от лимба к центру неповрежденной роговицы (рис. 4).

Во II группе в лимбальной зоне базальные эпителиальные клетки начинали проявлять признаки пролиферативной активации. Ядра округлые, форма клеток призматическая или полигональная. Камбиальный слой клеток располагался в 2–3 ряда. Между эпителиоцитами встречались неэпителиальные клетки, но не воспалительные. Как правило, это бываю клетки Лангерганса, дендритные клетки и т. д. В строме обнаруживалась скудная воспалительно-клеточная инфильтрация эозинофилами, макрофагами, лимфоцитами, дилатация кровеносных сосудов.

Через 7 сут после кислотного ожога в I группе, где применяли ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом, в центральной зоне десквамация переднего эпителия роговицы сохранялась. Однако под слущенным эпителием выявлялись признаки «наползания» новообразованного эпителиального однорядного эпителия на поверхность коллагеновых волокон основного вещества. Воспалительно-клеточная инфильтрация была меньше, чем в предыдущие сроки (рис. 5).

На данном сроке во II группе, где использовалась ГЛП с метилурацилом, в центральной зоне выявлялась тотальная эпителизация роговицы, очаги десквамации не определялись. Передний эпителий характеризовался неравномерностью и неоднородностью толщины пласта. В самой строме спустя 7 сут воспалительной инфильтрации не обнаружено, гемокапилляры спокойные (рис. 6).

В обеих группах камбиальные клетки имели уплощенные ядра, вектор которых был направлен вдоль длинной оси поверхности роговицы. Миграция новообразованного эпителия происходила от периферии к центру — центростремительно (рис. 7).

В обеих группах в лимбальной зоне палисады характеризовались достаточно глубоким погружением многослойного

плоского эпителия в строму. В интерпалисадах наблюдалась высокая степень васкуляризации. Базальный слой клеток был усилен, с хорошо развитым ядрышковым аппаратом и представлен несколькими слоями, что служит свидетельством активации пролиферативных процессов в данной зоне. В эпителии перилимбальной зоны выявлялись зерна миеллина. Вектор миграции направлен к центральной зоне.

На 14-е сутки исследования в I группе в центральной зоне роговицы многослойный плоский эпителий был представлен слоем базальных клеток, их ядра были ориентированы перпендикулярно вектору длины роговицы. Форма цилиндрическая, ядра проявляли интенсивную базофилию, свидетельствующую о высокой синтетической активности. Клетки поверхностного слоя эпителия были уплощены, составляли 2–3 ряда. Признаков десквамации эпителия или эрозивных явлений стромы не наблюдалось. Отечные явления в строме со временем стихали. Коллагеновые волокна представлены параллельно ориентированными пучками, без явлений набухания и разволокнения фибрилл. Боуменова мембрана определялась в виде тонкой плотной соединительнотканной пластинки, прилежащей к переднему эпителию (рис. 8).

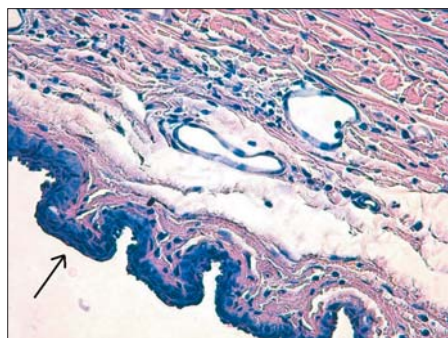
В области лимба в строме сохранялась умеренная воспалительно-клеточная инфильтрация. Выявлялись единичные нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты. Диаметр просветов сосудов снижался. Многослойный плоский неороговевающий эпителий сохранял свою структуру, в нем определялись многочисленные бокаловидные клетки. Палисады Фогта образовывали вращающиеся в строму. Камбиальный слой был усилен (рис. 9).

Во II группе на 14-е сутки в центральной зоне определялся многослойный плоский неороговевающий эпителий в виде 5–6 клеточных слоев (рис. 10).

В перилимбальной зоне определялись слои эпителиальных клеток с миелиновыми гранулами, что свидетельствовало о нормальном процессе эпителизации роговицы (рис. 11).

В 21-е сутки наблюдения в I группе многослойный плоский неороговевающий эпителий составлял 4–5 слоев (рис. 12).

На 21-е сутки наблюдения во II группе многослойный плоский неороговевающий эпителий составлял 6–7 слоев (рис. 13).



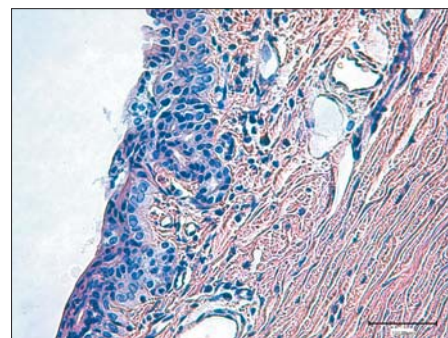
**Рис. 4.** Правый глаз кролика после ожога, 2-е сутки. Зона лимба. Перилимбальная область. Воспалительно-клеточная инфильтрация и отек стромы. Складчатость лимбальных бугорков (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 4.** Right rabbit eye on the 2<sup>nd</sup> day after acid burn. Limb zone. Perilimbal area. Inflammatory cell infiltration and stromal edema. Folding of the limbal tubercles (arrow). Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$



**Рис. 5.** Правый глаз кролика после ожога, 7-е сутки. Центральная зона роговицы. Десквамация эпителия, эрозия. Признаки центростремительной миграции новообразованного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 5.** Right rabbit eye on the 7<sup>th</sup> day after acid burn. The central zone of the cornea. Desquamation of the epithelium, erosion. Signs of centripetal migration of the newly formed epithelium. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$



**Рис. 6.** Левый глаз кролика, 7-е сутки после ожога. Зона лимба. Усиление герминативного слоя эпителия в палисадах Фогта. Глубокие погружения камбиальных клеток вглубь стромы. Расширение каналов трабекулярной сети. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 6.** Left rabbit eye on the 7<sup>th</sup> day after acid burn. Limb zone. Strengthening the germinal layer of the epithelium in Vogt's palisades. Deep immersion of cambial cells deep into the stroma. Expansion of the trabecular network canals. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$



В обеих группах базальный слой составлял один ряд клеток с гиперхромными ядрами. Клетки переднего эпителия содержали уплощенные вытянутые клетки. В строме основного вещества явлений отека не выявлено. В I группе в перилимбальной зоне в цитоплазме эпителиоцитов определялись хромогенные гранулы. Базальные клетки располагались в один ряд. Поверхностные клетки в виде уплощенных слоев «напластывались» поверх них, причем толщина пласта уменьшалась от лимба (периферии) к центру роговицы (рис. 14).

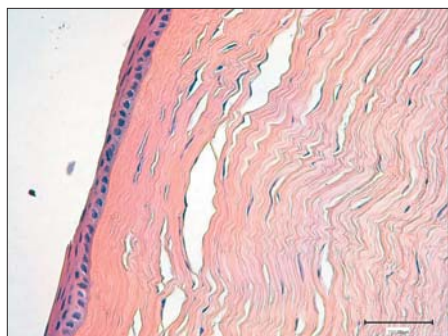
В области лимба диаметр кровеносных сосудов был сужен по сравнению с начальными сроками эксперимента. Воспалительно-клеточная инфильтрация не обнаруживалась. Во II группе в области лимба продолжали наблюдаться признаки пролиферации камбиальных клеток в палисадах Фогта. Происходила центростремительная миграция эпителиоцитов со стороны лимба к центру роговицы. Реакция гемокапилляров спокойная.

По данным литературы, стволовые, или камбиальные, клетки в ростковой зоне лимба ответственны в основном за регенерацию многослойного эпителия роговицы глаза.

При повреждении ростковой зоны лимба восстановление ткани поврежденной роговицы затрудняется и эпителизация роговицы происходит длительно, при этом пролиферация эпителия конъюнктивы и развитие рубцовой соединительной ткани опережает пролиферацию клеток эпителия [11–13]. При использовании ГЛП с метилурацилом и 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом каких-либо токсических реакций в виде разрушения коллагенового каркаса, мацерации, выраженного отека и гиперемии не было. Наблюдалась усиленная фибробластическая реакция, которая способствовала восстановлению нормальной структуры роговичной ткани. В наших исследованиях установлено усиление пролиферативной активности базальных клеток во II группе по сравнению с I. На фоне применения ГЛП с метилурацилом воспалительная инфильтрация через 7 сут не определялась, в то время как в I группе она исчезала к 14-м суткам.

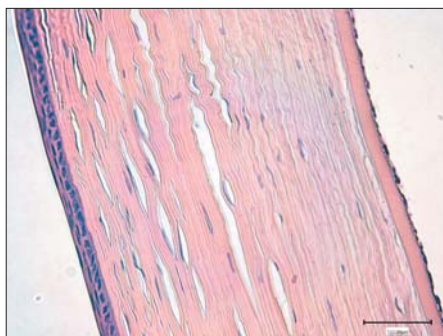
На контрольных глазах на 7-е сутки в правом глазу без ранозаживляющей терапии наблюдались отек стромы и полная десквамация эпителия (рис. 15).

На данном сроке на левом глазу кролика группы контроля сохранялись воспалительно-клеточные инфильтраты,



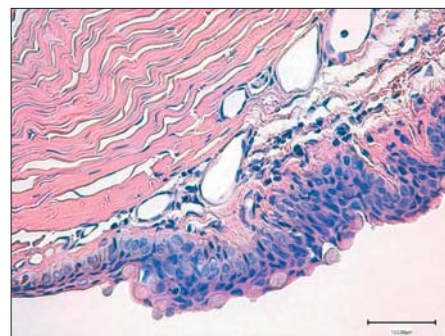
**Рис. 7.** Левый глаз кролика, 7-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Центростремительная эпителизация центральной зоны роговицы. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 7.** Left rabbit eye on the 7<sup>th</sup> day after acid burn day. The central zone of the cornea. Centripetal epithelialization of the central zone of the cornea. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$



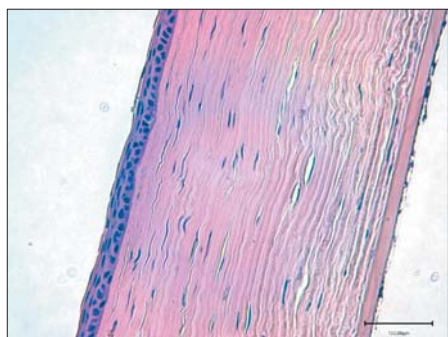
**Рис. 8.** Правый глаз кролика, 14-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Восстановление многослойного плоского эпителия в центральной зоне роговицы. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 8.** Right rabbit eye on the 14<sup>th</sup> day after acid burn day. The central zone of the cornea. Restoration of the squamous epithelium in the central zone of the cornea. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$



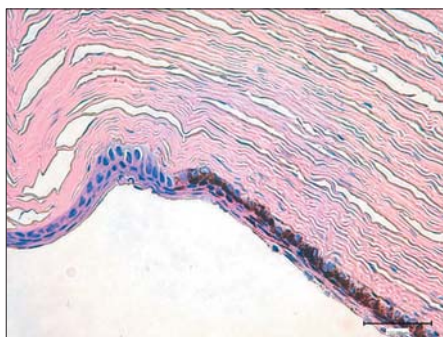
**Рис. 9.** Правый глаз кролика, 14-е сутки после ожога. Зона лимба. Гиперплазия камбиального слоя в палисадах Фогта. Разнокалиберность каналов трабекулярной сети. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 9.** Right rabbit eye on the 14<sup>th</sup> day after acid burn. Limb zone. Hyperplasia of the cambial layer in Vogt palisades. The variability of the trabecular network canals. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$



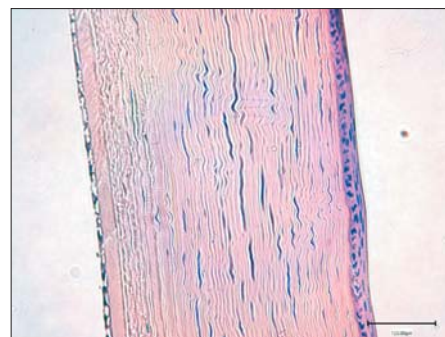
**Рис. 10.** Левый глаз кролика, 14-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Восстановление многослойного плоского неороговевающего эпителия в центральной зоне роговицы. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 10.** Left rabbit eye on the 14<sup>th</sup> day after acid burn. The central zone of the cornea. Restoration of stratified squamous non-keratinizing epithelium in the central corneal zone. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$



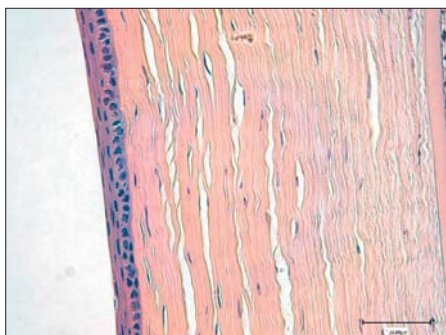
**Рис. 11.** Левый глаз кролика, 14-е сутки после ожога. Перилимбальная зона роговицы. Слои эпителиальных клеток с миелиновыми гранулами. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 11.** Left rabbit eye on the 14<sup>th</sup> day after acid burn. Perilimbal zone of the cornea. Layers of epithelial cells with myelin granules. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$



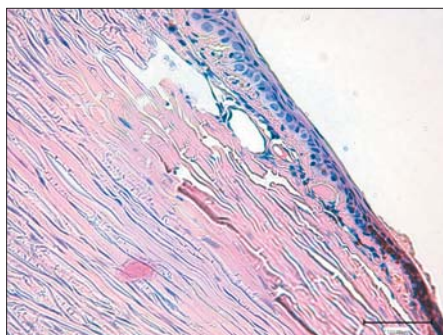
**Рис. 12.** Правый глаз кролика, 21-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Восстановление многослойного плоского эпителия. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 12.** Right rabbit eye on the 21<sup>st</sup> day after acid burn. The central zone of the cornea. Restoration of stratified squamous epithelium. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$



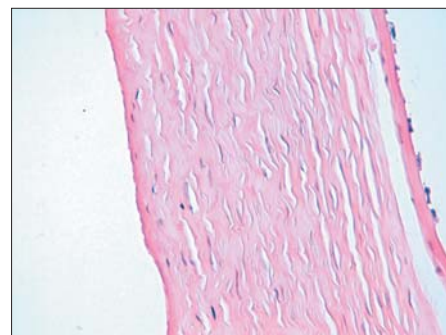
**Рис. 13.** Левый глаз кролика, 21-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Передний эпителий представлен многослойным плоским неороговевающим эпителием. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 13.** Left rabbit eye on the 21<sup>st</sup> day after acid burn. The central zone of the cornea. The anterior epithelium is presented by stratified squamous non-keratinizing epithelium. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$



**Рис. 14.** Правый глаз кролика, 21-е сутки после ожога. Зона лимба. Утолщение клеточных слоев переднего эпителия. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 14.** Right rabbit eye on the 21<sup>st</sup> day after acid burn. Limb zone. Thickening of the cell layers of the anterior epithelium. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$



**Рис. 15.** Группа контроля, правый глаз кролика, 7-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Эрозия роговицы. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 15.** Control group, right rabbit eye on the 7<sup>th</sup> day after acid burn. Central area of the cornea. Corneal erosion. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$

отек и десквамация эпителия, наблюдались наплывы эпителиального пласта на поверхность коллагена (рис. 16).

На 21-е сутки на правом глазу кролика группы контроля сохранялась тотальная эрозия в центральной зоне и запоздалая эпителизация со стороны лимба, наблюдался отек стромы (рис. 17).

В контрольной группе лишь на 21-е сутки на левом глазу наблюдалось полное восстановление дефекта эпителия, но сохранялся незначительный отек стромы (рис. 18).

Ранее в проведенной нами экспериментальной работе подтверждена эффективность глазной мази на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила в лечении термической травмы роговицы. При этом положительная динамика наблюдалась на 4–5-е сутки эксперимента, а нормальная структура роговицы восстановилась к 14-м суткам [14, 15].

Таким образом, применение ГЛП с метилурацилом и с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом при лечении химического ожога роговицы показало их хорошую переносимость, безвредность и отсутствие побочного влияния. В ходе эксперимента установлены высокий лечебный эффект и хорошая ранозаживляющая активность, достигнуто более быстрое,

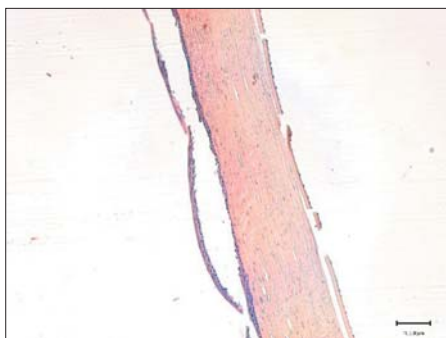
чем в контроле, закрытие дефекта эпителия, уменьшение отека роговицы и купирование воспаления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение в терапию химического ожога роговицы лекарственных пленок с метилурацилом и 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом приводит к ускоренной центростремительной эпителизации эрозии роговицы, более структурированному и гистологически правильному восстановлению эпителиально-стромального пласта. Эффект ГЛП с 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацилом подобен ГЛП с метилурацилом и может служить альтернативой при лечении ожоговых процессов переднего отрезка глаза.

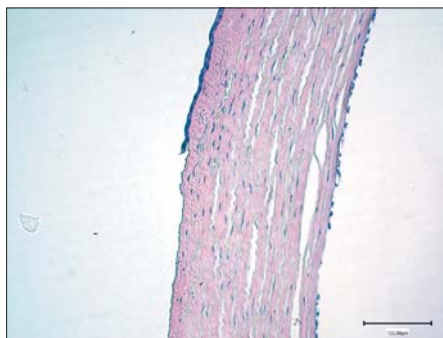
## Литература/References

1. Быць Ю.В., Бутенко Г.М., Гоженко А.И. и др. Патолофизиология. Киев: ВСИ «Медицина»; 2015. [Byc' Ju.V., Butenko G.M., Gozhenko A.I., et al. Pathophysiology. Kiev: VSI "Medicina"; 2015 (In Russian)].
2. Егоров Е.А. Применение метилурацила (метацила) в офтальмологии. Казанский медицинский журнал. 1968; 49 (4): 71–2. [Egorov E.A. Application of methyluracil (metacil) in ophthalmology. Kazan medical journal. 1968; 49 (4): 71–2 (In Russian)].



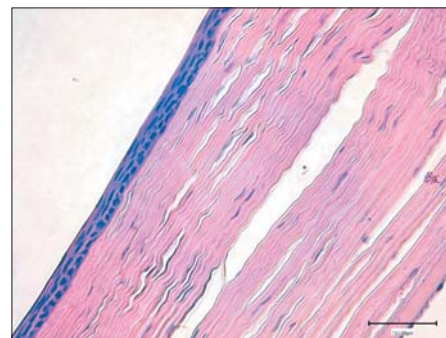
**Рис. 16.** Группа контроля, левый глаз кролика, 7-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Десквамация переднего эпителия. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

**Fig. 16.** Control group, left rabbit eye on the 7<sup>th</sup> day after acid burn. Central area of the cornea. Desquamation of the anterior corneal epithelium. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 200$



**Рис. 17.** Группа контроля, правый глаз кролика, 21-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Эрозия роговицы. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 17.** Control group, right rabbit eye on the 21<sup>th</sup> day after acid burn. Central area of the cornea. Corneal erosion. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$



**Рис. 18.** Группа контроля, левый глаз кролика, 21-е сутки после ожога. Центральная зона роговицы. Многослойный плоский эпителий роговицы. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

**Fig. 18.** Control group, left rabbit eye on the 21<sup>th</sup> day after acid burn. Central area of the cornea. Layers of epithelial cells with myelin granules. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$



3. Катаев В.А., Мещерякова С.А., Мунасипова Д.А. и др. 6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацил, стимулирующий защитную активность фагоцитов. Патент РФ, № 2485118; 2013. [Kataev V.A., Meshcheryakova S.A., Munasipova D.A., et al. 6-methyl-1-(thietanyl-3)uracil stimulating protective activity of phagocytes. Patent RF, № 2485118; 2013 (in Russian)].
4. Мещерякова С.А., Катаев В.А., Фаттахова И.Я. и др. Синтез и противомикробная активность ацетанилидов и ацетилгидразонов тиетан-3-ил-2,4(1H,3H)-дионового ряда. Химико-фармацевтический журнал, 2015; 49 (9): 28–31. [Meshcheryakova S.A., Kataev V.A., Fattakhova I.Ya., et al. Synthesis and antibacterial activity of acetanilides and acetylhydrazones of thietanylpyrimidine-2,4(1h,3h)dione series. Himikofarmaceuticheskij zhurnal. 2015; 49(9): 28–31 (in Russian)]. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-9-28-31>
5. Азнабаев М.Т., Суркова В.К., Даутова З.А. и др. Глазная пленка. Патент РФ № 2173178; 2001. [Aznabaev M.T., Surkova V.K., Dautova Z.A., et al. Eye film. Patent RF № 2173178; 2001 (in Russian)].
6. Каркищенко Н.Н., Грачева С.В., ред. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. Москва: Профиль-2С; 2010. [Karkishhenko N.N., Grachev S.V., ed. Guide on laboratory animals and alternative models in biomedical research. Moscow: Profil'-2S; 2010 (In Russian)].
7. Obenberger J. Paper strips and rings as simple tools for standartization of experimental eye injuries. Ophthalmol. Res. 1975; 7: 363–7. <https://doi.org/10.1159/000264772>
8. Бутко Я.А., Дроговоз С.М., Деева Т.В. и др. Исследование репаративных свойств кремов с декспантенолом и керамидами. Научные ведомости. 2014; 1 (161): 176–81. [Butko Y.A., Deeva T.V., Lyapunov N.A., et al. The study of reparative properties of creams containing dexpanthenol and ceramids. Nauchnye ведомosti. 2014; 1 (161): 176–81 (In Russian)].
9. Ярмamedов Д.М., Липатов В.А., Медведева М.В., Ярмamedова О.М. Балльная оценка клинического течения инфицированного ожога роговицы при лечении различными способами в эксперименте. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2020; 3: 53–61. [Yarmamedov D.M., Lipatov V.A., Medvedeva M.V., Yarmamedova O.M. Experimental score assessment of the clinical course of infected corneal burn in treatment by various methods. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Humans and their health". 2020; 3: 53–61 (In Russian)]. doi: 10.21626/vestnik/2020-3/07
10. Townsend W.M. The limbal palisades of Vogt. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1991; 89: 721–56. PMC1298638
11. Shortt A.J., Secker G.A., Munro P.M., et al. Characterization of the limbal epithelial stem cell niche: novel imaging techniques permit in vivo observation and target biopsy of limbal epithelial stem cells. Stem Cells. 2007 Jun; 25 (6): 1402–9. doi: 10.1634/stemcells.2006-0580
12. Thomas P.B., Liu Y.H., Zhuang F.F., et al. Identification of Notch-1 expression in the limbal basal epithelium. Mol. Vis. 2007; 13: 337–44. PMC2633467
13. Гололобов В.Г., Гайворонский И.В., Деев Р.В. и др. Репаративная регенерация многослойного эпителия роговицы: биотехнологический потенциал. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2008; 3 (4): 55–9. [Gololobov V.G., Gavvoronskij I.V., Deev R.V., et al. Reparative regeneration of stratified corneal epithelium: biotechnological potential. Kletochhnaja transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. 2008; 3 (4): 55–9 (In Russian)].
14. Габдрахманова А.Ф., Мещерякова С.А., Кильдияров Ф.Х. и др. Экспериментальное исследование эффективности глазной мази на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила в лечении термического ожога роговицы. Казанский медицинский журнал. 2019; 100 (4): 657–61. [Gabbrakhmanova A.F., Meshcheryakova S.A., Kildiyarov F.Kh., et al. Experimental study of the effectiveness of 6-methyl-3-(thietane-3-yl)uracil-containing eye ointment in the treatment of corneal thermal burns. Kazan medical journal. 2019; 100 (4): 657–61 (In Russian)]. doi: 10.17816/KMJ2019-657
15. Габдрахманова А.Ф., Мещерякова С.А., Кильдияров Ф.Х. и др. Глазная мазь на основе 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила с ранозаживляющим эффектом. Патент РФ, № 2705392; 2019. [Gabbrakhmanova A.F., Meshcheryakova S.A., Kildiyarov F.Kh., et al. Eye ointment based on 6-methyl-3-(thietan-3-yl)uracil with wound-healing effect. Patent RF № 2705392; 2019 (in Russian)].

**Вклад авторов в работу:** А.Ф. Габдрахманова, С.А. Курбанов, С.А. Мещерякова, Ф.Х. Кильдияров — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; С.А. Курбанов, А.Ф. Габдрахманова — написание статьи, научное редактирование.

**Author's contribution:** A.F. Gabdrakhmanova, S.A. Kurbanov, S.A. Meshcheryakova, F.Kh. Kildiyarov — concept and design of research, data collection and processing; S.A. Kurbanov, A.F. Gabdrakhmanova — writing of the article, scientific editing.

Поступила: 03.07.2020. Переработана: 18.11.2020. Принята к печати: 23.11.2020

Originally received: 03.07.2020. Final revision: 18.11.2020. Accepted: 23.11.2020

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Ания Фавзиевна Габдрахманова** — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии

**Светлана Алексеевна Мещерякова** — д-р фарм. наук, заведующая кафедрой общей химии

**Фанис Хамидуллович Кильдияров** — канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии

ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница» № 10», ул. Кольцевая, д. 47, Уфа, 450112, Россия

**Садырбек Абдувакасович Курбанов** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог

**Для контактов:** Садырбек Абдувакасович Курбанов, [srbek@mail.ru](mailto:srbek@mail.ru)

Bashkir State Medical University, 3, Lenina St., Ufa, 450008, Russia  
**Aniya F. Gabdrakhmanova** — Dr. of Med. Sci., professor, professor of chair of normal physiology

**Svetlana A. Meshcheryakova** — Dr. of Pharmac. Sci., head of chair of general chemistry

**Fanis H. Kildiyarov** — Cand. of Med. Pharm. Sci., assistant professor of chair of pharmaceutical technology

City Clinical Hospital # 10, 47, Koltsevaya St., Ufa, 450112, Russia

**Sadyrbek A. Kurbanov** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist

**Contact information:** Sadyrbek A. Kurbanov, [srbek@mail.ru](mailto:srbek@mail.ru)

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-110-117>



# Персонализированный подход к доклинической диагностике и стартовой терапии первичной глаукомы на основании комплексного структурно-функционального обследования. Клинический случай

А.Н. Журавлева<sup>✉</sup>, М.В. Зуева, С.Ю. Петров, М.О. Кириллова, С.М. Косакян, И.В. Цапенко

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

*На клиническом примере показаны принципы персонализированного подхода к ранней диагностике и мониторингу первичной глаукомы. Проанализированы возможности современных электрофизиологических тестов в доклинической диагностике глаукомной нейрооптикопатии и мониторинговой оценке ее медикаментозного лечения. Впервые на примере из практики показан опыт применения новой фиксированной комбинации бринзоламид + бримонидин. Результаты проведенных исследований подтверждают гипотензивные (снижение внутриглазного давления на 36,2 %) свойства препарата, позволяющие рекомендовать его для стартовой терапии глаукомной нейрооптикопатии и при ее сочетании с сосудистой патологией.*

**Ключевые слова:** первичная глаукома; глаукомная оптическая нейропатия; доклиническая ранняя диагностика глаукомы; оптическая когерентная томография; электрофизиологические исследования; бринзоламид + бримонидин

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Журавлева А.Н., Зуева М.В., Петров С.Ю., Кириллова М.О., Косакян С.М., Цапенко И.В.

Персонализированный подход к доклинической диагностике и стартовой терапии первичной глаукомы на основании комплексного структурно-функционального обследования. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 110-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-110-117>

## A personalized approach to preclinical diagnosis and initial therapy of primary glaucoma based on a comprehensive structural and functional examination. A clinical case

Anastasia N. Zhuravleva<sup>✉</sup>, Marina V. Zueva, Sergei Yu. Petrov, Maria O. Kirillova, Svetlana M. Kosakyan, Irina V. Tsapenko

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia  
[zh.eye@mail.ru](mailto:zh.eye@mail.ru)

*The principles of personalized approach to early diagnosis and monitoring of primary glaucoma are shown by a clinical example. We analyzed the potentials of contemporary electrophysiological tests for preclinically diagnosing glaucoma optic neuropathy and monitoring drug treatment. For the first time, we demonstrated the experience of using a new fixed combination of brinzolamide + brimonidine by a clinical case from our practice.*

*The test results confirm the hypotensive effect of the medication (IOP reduction by 36.2 %) so that it can be recommended for the treatment of patients with glaucomatous optic neuropathy and that combined with vascular pathology.*

**Keywords:** primary glaucoma; glaucomatous optic neuropathy; preclinical early diagnosis of glaucoma; optical coherence tomography; electrophysiological tests; brinzolamide + brimonidine

**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:** Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Petrov S.Yu., Kirillova M.O., Kosakyan S.M., Tsapenko I.V. A personalized approach to preclinical diagnosis and initial therapy of primary glaucoma based on a comprehensive structural and functional examination. A clinical case. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 110-7 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-110-117>

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — хроническое заболевание с прогрессирующим течением, которое зачастую приводит к утрате зрительных функций даже на фоне стойкой компенсации внутриглазного давления (ВГД). На сегодняшний день, несмотря на достижения в области диагностики и лечения глаукомы, слепота и слабовидение вследствие этого заболевания остаются актуальной проблемой здравоохранения. По данным эпидемиологических исследований, в 2018 г. в мире насчитывалось до 105 млн больных глаукомой, из которых 5,2 млн были слепы на оба глаза; по прогнозу на 2040 г. число больных глаукомой составит более 111,8 млн человек, а слепота вследствие заболевания увеличится до 11,2 млн человек [1, 2]. Основная причина неуклонного роста слепоты и слабовидения связана с особенностями патогенеза заболевания и несвоевременной диагностикой. Так, по данным разных авторов, около половины случаев глаукомы в мире остаются недиагностированными [3]. В Российской Федерации в 40–80 % случаев глаукома диагностируется лишь в продвинутых стадиях [4].

Общепризнанно, что основной причиной глаукомной оптической нейропатии (ГОН) является прогрессирующая гибель ганглиозных клеток (ГК) сетчатки и их аксонов, приводящая к специфическим изменениям в диске зрительного нерва (ДЗН) и формированию характерной для глаукомы экскавации. На практике фиксируемые с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) и компьютерной периметрии (КП) структурно-функциональные показатели констатируют уже имеющиеся проявления гибели ГК сетчатки и свидетельствуют об уже развившемся заболевании, что не может предотвратить его дальнейшего прогрессирования. Запущенные вялотекущие процессы повреждения ГК продолжают даже на фоне стойкой компенсации ВГД. Именно поэтому персонализированный подход к выявлению характерных для ГОН изменений до ее клинической манифестации будет способствовать своевременному началу лечения и предотвращению гибели ГК сетчатки.

ПОУГ — возрастное заболевание, в большинстве случаев протекающее на фоне сопутствующей патологии [5]. Наибольший процент коморбидности глаукомы связан с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) [6]. Коморбидность глаукомы и ИБС в пожилом возрасте наблюдается в 2 раза чаще, глаукомы и АГ — в 1,42 раза, глаукомы и ДЭП — в 2,13 раза, чем у людей среднего возраста [7]. Изменения при коморбидной патологии могут носить дегенеративный характер изначально либо развиваться в результате сосудистых нарушений в ДЗН и сетчатке. В клинической практике эти проявления маскируют типичные для глаукомы изменения в ДЗН.

Задачами современной медицины являются повышение эффективности лечения и обеспечение лекарственной безопасности. На сегодняшний день в лечении глаукомы актуальны не только вопросы выбора метода лечения (по соотношению его эффективности и безопасности), учета факторов риска

(системная патология, наследственная предрасположенность, возраст и другие), но и влияния на другие возможные звенья патогенеза, действующие до появления необратимых клинических изменений [8, 9]. В настоящее время эффективность лечения больных ПОУГ оценивается по достижению «давления цели» и отсутствию прогрессирования ГОН по данным ОКТ и КП. Однако на практике данные обследования не всегда могут быть объективными в силу возрастного характера заболевания и сопутствующей патологии и требуют длительного наблюдения.

Во всех перечисленных ситуациях (доклиническая и ранняя диагностика, дифференциальная диагностика, оценка эффективности лечения) решающее значение могут иметь электрофизиологические исследования (ЭФИ). В современной литературе отсутствует единый подход к вопросу диагностики и лечения ГОН на фоне сосудистых нарушений. Актуальной является разработка персонализированного подхода к контролю глаукомы как коморбидной патологии с учетом всех патогенетических и клинических особенностей.

Для ответов на эти и ряд других вопросов в статье обсуждается конкретный случай из практики с анализом данных литературы.

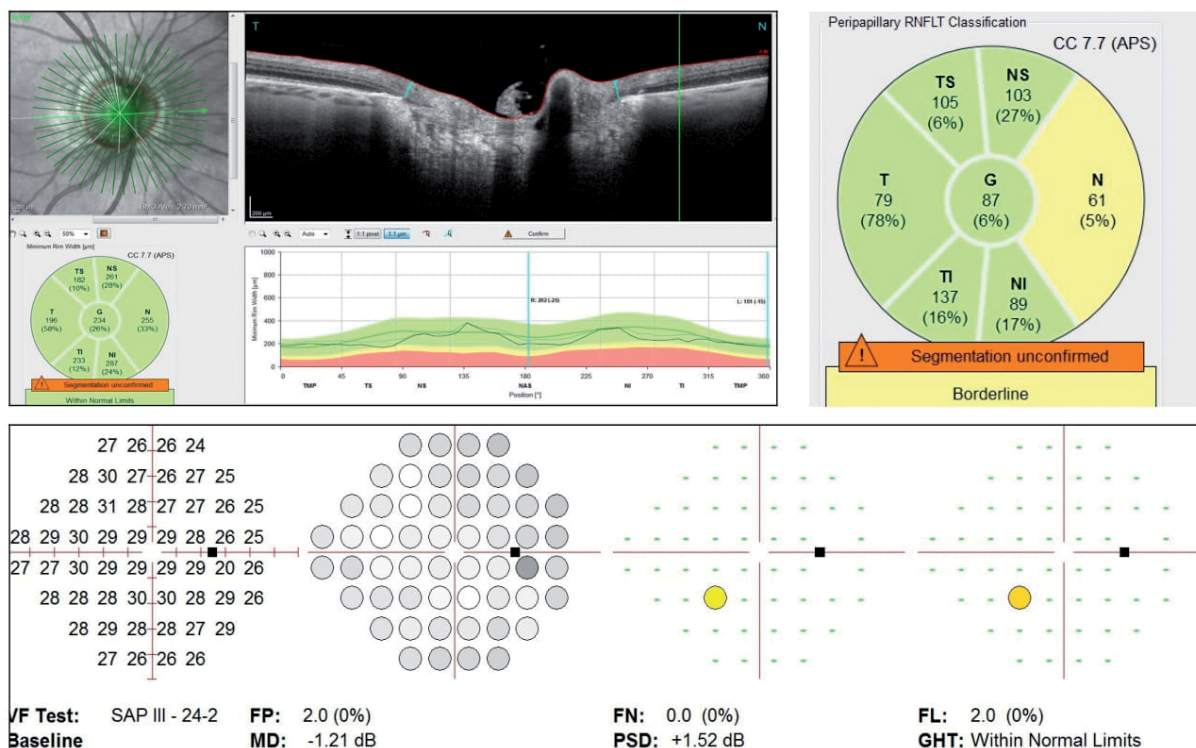
**ЦЕЛЬ** работы — показать эффективность персонализированного подхода к доклинической диагностике ПОУГ и выбору стартовой гипотензивной терапии на примере случая из практики.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» обратился пациент Б. 60 лет по направлению из поликлиники по месту жительства для дообследования и определения дальнейшей тактики ведения с диагнозом: «Частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН), подозрение на глаукому правого глаза». До обращения в специализированное медицинское учреждение пациент в течение года находился под наблюдением в поликлинике по месту жительства. Диагноз поставлен на основании следующих критериев: разницы в ВГД между глазами более 3 мм рт. ст., результатов теста SAPII-24-2 ASTA Standard, асимметрии в размерах соотношения между экскавацией и ДЗН по вертикальной и горизонтальной осям между глазами > 0,2. Сопутствующие заболевания: АГ I стадии, дисциркуляторная энцефалопатия I стадии, брадикардия (ЧСС менее 55 ударов в минуту). Со слов пациента, наследственность по глаукоме не отягощена.

На момент обращения (*первый визит*) жалоб нет. Острота зрения: OD = 0,9 с коррекцией sph +0,5 cyl +0,75 ax 10 = 1,0; OS = 0,9 с коррекцией sph +0,75 cyl +0,75 ax 10 = 1,0. Тонометрия (ICare): OD = 23,1 мм рт. ст., OS = 20,0 мм рт. ст. Суточная тонометрия (по Маклакову): OD = 27/26 мм рт. ст., OS = 24/23 мм рт. ст. Пахиметрия: центральная толщина сетчатки (ЦТР) OD = 546 мкм; ЦТР OS = 550 мкм. КП на аппарате Heidelberg Edge Perimeter (Heidelberg Engineering, Германия) по программе SAPII-24-2 ASTA Standard, оценивались общепринятые индексы:





**Рис. 1.** Показатели минимальной ширины НПП, толщины пСНВС по данным ОКТ и КП у пациента Б. на первом визите  
**Fig. 1.** Indicators of the minimum rim width, pRNFL according to OCT and KP data in patient B. at the first visit

**Таблица 1.** Амплитуда (А, мкВ) и пиковая латентность (Т, мс) компонента Р100 ПЗВП в динамике на фоне проведенного лечения бринзоламид + бримонидин (через 6 мес от начала терапии и 12 мес от момента постановки диагноза)

**Table 1.** The amplitude (A,  $\mu$ V) and peak latency (T, ms) of the PVEP P100 component after 6 months from the beginning of brinzolamide + brimonidine therapy and 12 months from the moment of diagnosis

Визит Visit	Глаз Eye	1°		0,3°	
		T P100	A P100	T P100	A P100
1	OD	127,4	13,9	120,6	2,6
	OS	123,8	17,1	118,6	5,9
3	OD	114,5	12,5	111,0	8,1
	OS	123,9	11,1	126,8	7,5

**Примечание.** Здесь и в таблицах 2, 3: 1 — первый визит; 3 — третий визит; Т — пиковая латентность, мс; А — амплитуда, мкВ.

**Note.** Here and in the tables 2, 3: 1 — the first visit; 3 — the third visit; T — peak latency, ms; A — amplitude,  $\mu$ V.

**Таблица 2.** Амплитуда (А, мкВ) и пиковая латентность (Т, мс) волн транзистентной ПЭРГ в динамике на фоне проведенного лечения бринзоламид + бримонидин (через 6 мес от начала терапии и 12 мес от момента постановки диагноза)

**Table 2.** The amplitude (A,  $\mu$ V) and peak latency (T, ms) of the transient PERG waves after 6 months from the beginning of brinzolamide + brimonidine therapy and 12 months from the moment of diagnosis

Визит Visit	Глаз Eye	16°			0,8°			0,3°		
		T N95	A P50	A N95	T N95	A P50	A N95	T N95	A P50	A N95
1	OD	118,4	12,0	15,0	117,1	3,8	5,8	116,2	2,1	2,8
	OS	113,4	15,2	18,0	113,1	5,0	6,8	119,8	2,2	4,7
3	OD	119,1	13,4	15,9	119,8	7,4	9,2	111,0	3,8	3,4
	OS	119,4	9,2	18,1	119,8	6,8	12,9	117,3	4,9	4,9

MD (mean deviation) — среднее отклонение; PSD (pattern standard deviation) — стандартное отклонение паттерна. Показатели КП OD: MD = -1,21 dB, PSD = +1,52 dB (рис. 1), КП OS: MD = -0,34 dB, PSD = +1,19 dB. Эхобиометрия (А-метод на аппарате Ultrasonic A/B Scanner UD-6000, Германия): глубина передней камеры OD — 3,0 мм, OS — 3,30 мм; толщина хрусталика OD — 3,43 мм, OS — 3,45 мм, передне-задняя ось глаза: OD — 23,7 мм, OS — 23,4 мм. Биомикроскопия OU: в переднем отрезке глаза характерных для глаукомы изменений не выявлено. На глазном дне: ДЗН на OD бледноват, границы четкие, OS — бледнорозовый, границы четкие, отношение экскавации к диску на OD = 0,4–0,5 диаметра диска, на OS = 0,2 диаметра диска. Гониоскопия OU: радужно-роговичный угол (РРУ) открыт, средней ширины, пигментация невыраженная. ЭФИ: OD: порог — 120 мкА, лабильность — 24 Гц; OS: порог — 100 мкА; лабильность — 34 Гц. Дополнительно на первом и последующих визитах проведены специальные диагностические исследования: ОКТ ДЗН и внутренних слоев сетчатки в макуле на аппарате Spectralis OCT-2 Heidelberg Engineering, Германия) (см. рис. 1) и развернутые ЭФИ (табл. 1–4) с регистрацией паттерн-электроретинограммы (ПЭРГ) [10], зрительных вызванных потенциалов на реверсивный паттерн (ПЗВП) [11] и фотопического негативного ответа (ФНО) на аппарате RETiport/scan21 (Roland Consult, Германия) по стандартам ISCEV [12].

В дальнейшем пациент обследовался в динамике на протяжении 12 мес с интервалом в 6 мес.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Глаукома — хроническая дегенеративная оптическая нейропатия (ГОН), характеризующаяся постепенной гибелью ГК сетчатки и изменениями в ДЗН. Клинически потеря аксонов ГК сетчатки может быть обнаружена как перипапиллярное истончение слоя нервных волокон сетчатки

**Таблица 3.** Амплитуда (А, мкВ) и пиковая латентность (Т, мс) стационарной ПЭРГ в динамике на фоне проведенного лечения бринзоламид + бримонидин (через 6 мес от начала терапии и 12 мес от момента постановки диагноза)

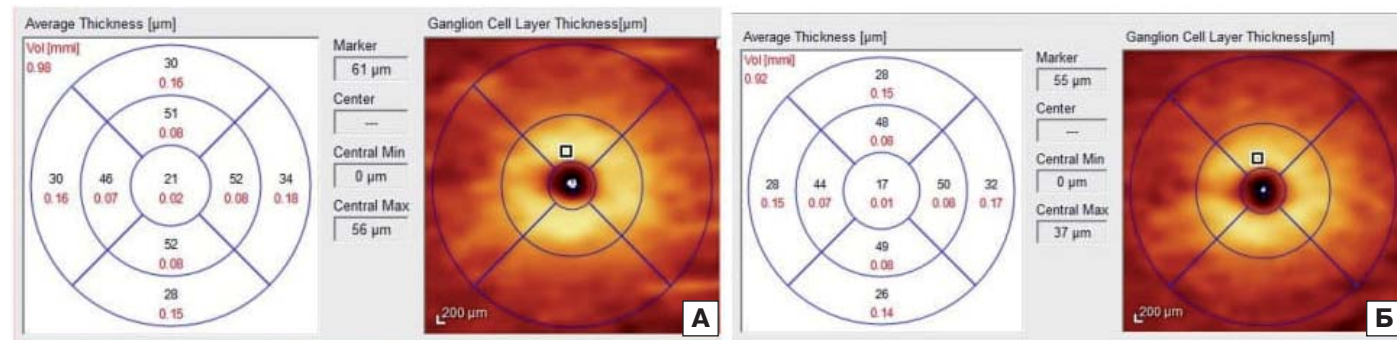
**Table 3.** The amplitude (A,  $\mu\text{V}$ ) and peak latency (T, ms) of the steady-state PERG after 6 months from the beginning of brinzolamide + brimonidine therapy and 12 months from the moment of diagnosis

Визит Visit	Глаз Eye	16°		0,8°		0,3°	
		T	A	T	A	T	A
1	OD	59,9	6,6	66,9	4,9	67,3	2,2
	OS	55,0	8,7	60,1	3,3	62,2	2,0
3	OD	56,7	10	69,7	4,9	62,7	4,6
	OS	62,7	7,7	67,3	4,7	64,3	3,2

(пСНВС), в то время как об изменениях в ДЗН судят на основании сужения нейроретинального пояса (НРП). По данным литературы [13, 14], минимальная ширина НРП (minimum rim width, MRW) является наиболее значимым параметром при постановке диагноза «глаукома», так как имеет высокие специфичность (95 %) и чувствительность (81 %). Однако на результаты измерений в области ДЗН могут оказывать влияние сосуды и глиальная ткань, попадающие в зону сканирования. Поэтому в клинической практике в оценке прогрессирования глаукомы чаще учитывается толщина пСНВС. По данным литературы [15], специфичность изменений пСНВС составляет от 48 до 84 % при минимальных и умеренных потерях в поле зрения соответственно.

Как видно на рисунке 1, морфометрические (MRW, толщина пСНВС) и функциональные (MD, PSD) показатели у пациента в целом в пределах нормы. Выявленное секторальное истончение пСНВС с носовой стороны может также свидетельствовать о сосудистых нарушениях в ДЗН (ДЭП, по данным анамнеза).

В данном клиническом примере у пациента офтальмоскопически наблюдалось асимметричное расширение экскавации на OD в сравнении с OS. В большинстве случаев экскавация ДЗН ассоциируется с развитием глаукомы, но также может сопровождать оптическую нейропатию и иного генеза, что создает определенные сложности в дифференциальной диагностике между глаукомной и неглаукомной экскавациями ДЗН. Офтальмоскопически изменения окраски ДЗН (побледнение), сдвиг сосудистого пучка к носу, увеличение вертикального диаметра экскавации могут быть характерны и для артериальной ишемической оптической нейропатии. Однако обычно это состояние сопровождается выраженным очаговым парапапиллярным сужением артерий, которое у данного пациента не наблюдалось.



**Рис. 2.** Показатели толщины слоя ГК сетчатки в макулярной области на первом (А) и втором (Б) визитах  
**Fig. 2.** GCL thickness in the macular region at the first (A) and second (B) visits

**Таблица 4.** Амплитуда ФНО в ЭРГ на стимулы максимальной силы (3,0 кд • м<sup>2</sup>/с) в динамике на фоне проведенного лечения бринзоламид + бримонидин (через 6 мес от начала терапии и 12 мес от момента постановки диагноза)

**Table 4.** The PHNR amplitudes in the ERG to the stimuli of maximal strength (3.0  $\text{cd} \cdot \text{m}^2/\text{s}$ ) after 6 months from the beginning of brinzolamide + brimonidine therapy and 12 months from the moment of diagnosis

Визит Visit	Глаз Eye	ФНО-б PhNR-b	ФНО-З PhNR-Z
1	OD	36,9	6,7
	OS	36,2	8,4
3	OD	51,0	16,8
	OS	40,1	9,0

**Примечание.** 1 — первый визит; 3 — третий визит; ФНО-б — амплитуда ФНО, измеренная от пика волны b; ФНО-З — амплитуда ФНО, измеренная от изолинии.

**Note.** 1 — the first visit; 3 — the third visit; PhNR-b — PhNR amplitude measured from the peak of the wave-b; PhNR-Z — PhNR amplitude measured from the baseline.

Перипапиллярная хориоидальная атрофия в виде депигментации пигментного эпителия, атрофии хориокапиллярного слоя, склероза хориоидальных сосудов наблюдается при проявлениях АГ в 84 % случаев [16, 17].

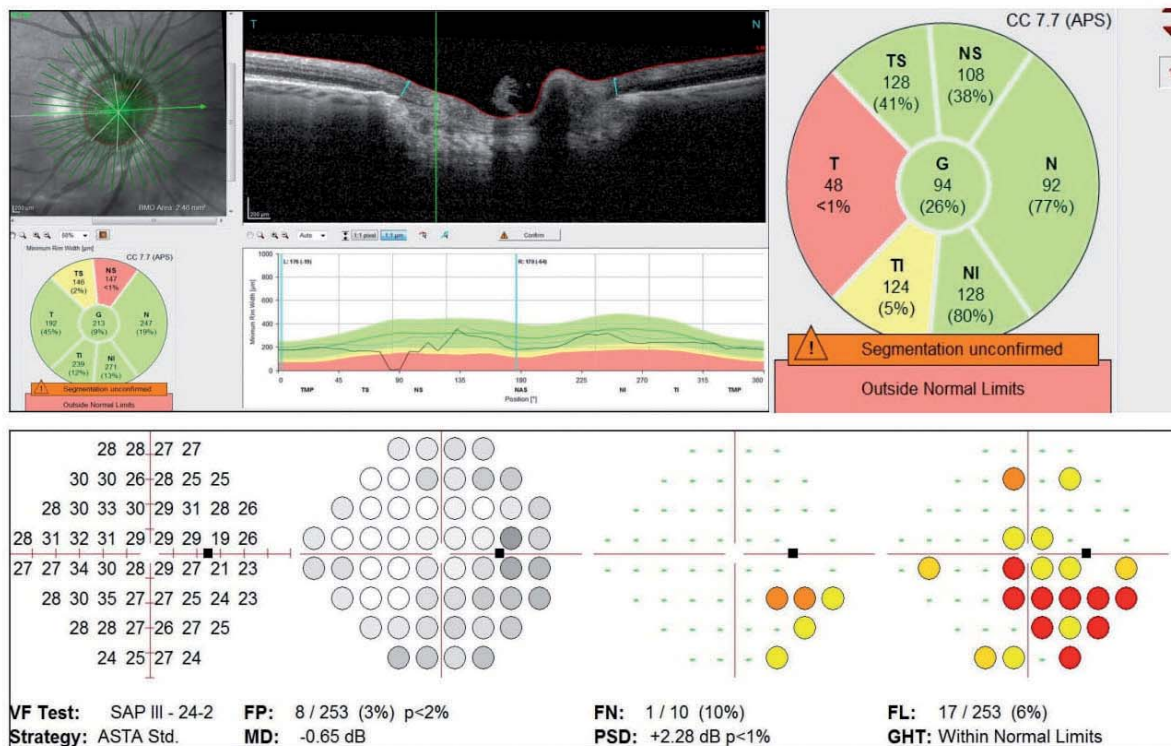
К схожей клинической симптоматике может привести компрессия зрительных волокон друзами ДЗН, дегенеративные, демиелинизирующие поражения, нарушения кровоснабжения по типу глазного ишемического синдрома [18]. При неартериальной ишемической оптической нейропатии контралатеральный диск может иметь небольшую экскавацию; пораженный глаз может быть бледным и без экскавации, но с сужением артерий сетчатки [19].

Дифференциальную диагностику в таких случаях помогает провести ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов глаза и шеи и детальное изучение анамнеза заболевания. Учитывая «бледность» ДЗН и сопутствующий диагноз (ДЭП I стадии), пациенту провели УЗДГ сосудов глаза и шеи, признаков нарушения кровотока в брахиоцефальных и глазных артериях не выявлено.

Анализ морфометрических параметров внутренних слоев сетчатки в макуле на OD (рис. 2) показал уменьшение толщины слоя ГК сетчатки в нижнениаружном и носовом квадрантах, что подтверждают результаты проведенных нами ранее исследований [20].

Таким образом, явных и достоверных показателей глаукомного процесса у пациента при первичном обследовании на правом глазу не выявлено. Ввиду отсутствия изменений в поле зрения и уровня ВГД в пределах верхней границы нормы основной акцент при постановке диагноза классически должен основываться на динамическом наблюдении. При этом, не-





**Рис. 3.** Показатели минимальной ширины НРП, толщины рСНВС по данным ОКТ и показатели КП на втором визите  
**Fig. 3.** Indicators of the minimum rim width, thickness of the рСНВС according to the OCT data and the KP indicators at the second visit

смотря на отсутствие клинически выраженных признаков ГОН, процесс гибели ГК сетчатки, возможно, уже запущен и глаукома находится в так называемой стадии пластических изменений [21, 22]. На этом этапе как никогда важен персонифицированный подход к доклинической диагностике.

В проведенных нами ранее исследованиях показано, что специфическими маркерами ранних функциональных изменений ГК сетчатки до появления клинических симптомов ГОН являются снижение амплитуды ФНО на вспышку 3,0 кд • с/м<sup>2</sup>, угнетение волн Р50 и N95 транзистентной ПЭРГ на паттерн 0,3°; снижение амплитуды с удлинением пиковой латентности Р100 ЗВП [23]. Опираясь на эти данные, мы провели специальные ЭФИ для оценки различных аспектов возможной дисфункции ГК сетчатки.

Регистрация ПЗВП на первом визите показала выраженное снижение амплитуды Р100 для паттерна 0,3° обоих глаз (OD > OS). Выявлено удлинение пиковой латентности Р100 в ЗВП на крупные (1°) и мелкие (0,3°) паттерны в обоих глазах по сравнению с возрастной нормой (OD > OS) (табл. 1). В наших предыдущих исследованиях показано, что функциональным маркером ГОН до появления клинических симптомов является снижение амплитуды Р100 ЗВП, одновременное с удлинением его пиковой латентности [23]. Таким образом, полученные результаты ПЗВП в данном клиническом примере указывают на наличие ГОН. Однако такое выраженное удлинение времени кульминации пика Р100 (до 127,3 мс) не характерно для глаукомы и может быть связано с нейрооптикопатией иного генеза или, по нашему опыту, свидетельствовать о наличии сочетанной патологии.

При анализе транзистентной ПЭРГ обнаружено снижение амплитуды Р50 и N95 на мелкие стимулы обоих глаз. Амплитуда обоих компонентов транзистентной ПЭРГ (Р50 и N95) для стимулов всех размеров на правом глазу была существенно ниже нормы, особенно выраженное изменение ПЭРГ отмечено для ответов на мелкие стимулы (табл. 2). На правом глазу амплитуда

N95 оказалась ниже нормы для ПЭРГ на стимулы всех угловых размеров, больше для стимулов 0,8° и 0,3°. Время кульминации N95 повышено для стимулов всех размеров (в среднем на 10 мс).

Амплитуда стационарной ПЭРГ обоих глаз была симметрично снижена на стимулы всех угловых размеров. Пиковая латентность на левом глазу — в пределах нормальных значений, а для правого глаза обнаружено удлинение времени кульминации по сравнению со средней нормой в ПЭРГ на паттерн 16° (табл. 3).

Амплитуда ФНО, измеренная от пика волны b и от изолинии в ЭРГ на вспышку максимальной яркости, в обоих глазах снижена в среднем в 1,5 раза по сравнению со средними значениями нормы (OD > OS) (табл. 4). Таким образом, полученные по результатам ЭФИ данные и наличие в анамнезе у пациента ДЭП могут свидетельствовать о наличии признаков ГОН, возможно, в сочетании с сосудистым фактором.

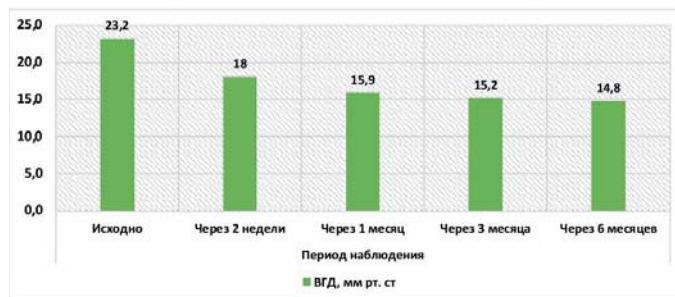
На основании полученных результатов стандартных и специальных исследований поставлен диагноз: «подозрение на глаукому, оптическая нейропатия смешанного генеза правого глаза». Рекомендован повторный осмотр через 6 мес.

**Осмотр в динамике через 6 мес. Стандартный подход к лечению.** На втором визите пациенту была выполнена суточная тонометрия, КП, ОКТ. Показатели ВГД OD = 25/23 мм рт. ст. (по Маклакову), OS = 19/18 мм рт. ст. (по Маклакову).

По данным ОКТ через 6 мес выявлена отрицательная динамика. Отмечено выраженное снижение минимальной ширины НРП в верхненосовом и верхневисочном отделах, отрицательная динамика в показателях рСНВС — секторальное истончение в височном отделе (рис. 3) и истончение слоя ГК сетчатки во всех квадрантах в пара- и перифовеолярной областях.

Отрицательная динамика данных КП отмечена, наоборот, преимущественно в нижненосовом отделе. На наш взгляд, это может быть обусловлено сосудистыми нарушениями.





**Рис. 4.** Показатели ВГД на фоне лечения ФК бринзоламид + бримонидин

**Fig. 4.** Changes of IOP during treatment with FC brinzolamide + brimonidine

С учетом наличия отрицательной динамики по данным специальных методов исследований поставлен диагноз: «О/У Ib глаукома, оптическая нейропатия смешанного генеза правого глаза». Рекомендован повторный осмотр через 6 мес.

Из-за брадикардии в анамнезе пациенту рекомендована стартовая монотерапия аналогом простагландина, на фоне которой через 5 дней отмечена некупируемая нежелательная реакция в виде жжения и гиперемии ОД, в связи с чем проведена замена на препарат второго выбора — ингибитор карбоангидразы. На фоне лечения бринзоламидом 1 % 2 р/д давление цели не достигнуто: через одну и две недели ВГД составило 22,8 и 23,2 мм рт. ст. (ICare) и 25 и 26 мм рт. ст. (по Маклакову) соответственно.

С учетом соматического статуса (брадикардия в анамнезе) пациенту назначена фиксированная комбинация (ФК) бринзоламид + бримонидин [24].

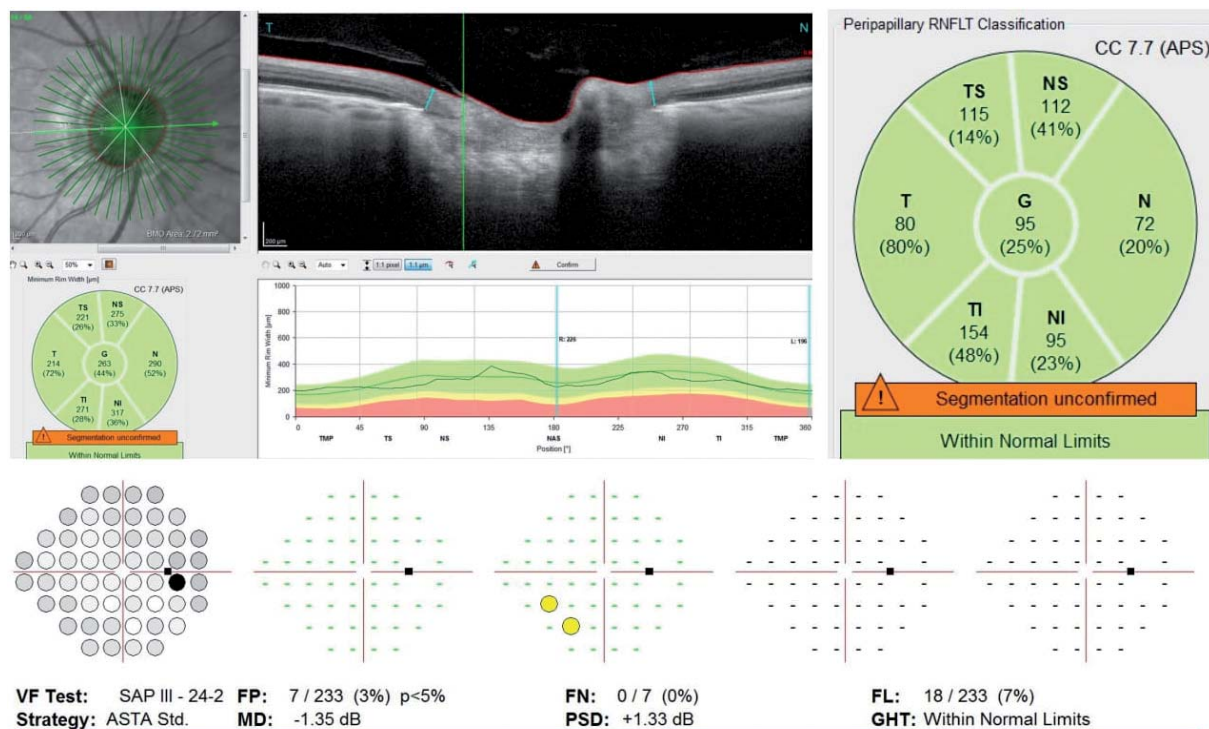
**Осмотр через 6 мес от начала терапии ФК бринзоламид + бримонидин. Третий визит. Доказательная эффективность ФК бринзоламид + бримонидин. Персонализированный подход к**

лечению. При каждом плановом визите (через 2 нед, 1, 3 и 6 мес) пациенту проводились измерения ВГД в течение дня: в 10, 12, 14 и 16 ч (ICare), а также измерение АД и ЧСС. Средний уровень ВГД на начальном визите (на фоне монотерапии бринзоламид 1 % 2 р/д) составил  $23,2 \pm 1,1$  мм рт. ст. При смене монотерапии на ФК бринзоламид + бримонидин отмечалось снижение ВГД во все сроки от начала терапии: через 2 нед — на 22,4 %; через месяц — на 31,4 %, через 3 мес — 34,5 %, через 6 мес — на 36,2 % (рис. 4).

Суточные колебания офтальмотонуса (при измерении в 10, 12, 14 и 16 ч) укладывались в физиологическую норму и во все сроки наблюдения не превышали значения  $3,2 \pm 0,9$  мм рт. ст., что свидетельствует об устойчивой гипотензивной эффективности ФК бринзоламид + бримонидин. В период лечения субъективных офтальмологических симптомов и общих нежелательных явлений не выявлено. В течение всего периода наблюдения не обнаружено ухудшения центрального зрения, значимые изменения периметрических индексов и морфометрических показателей ДЗН и пСНВС подтверждают стабилизацию глаукомного процесса. На рисунке 5 показана заметная положительная динамика показателей НРП, пСНВС и внутренних слоев сетчатки в макуле.

Спустя 12 мес от исходного исследования (через 6 мес от начала терапии бринзоламид + бримонидин) (рис. 5) отмечена положительная динамика морфометрических показателей ДЗН (увеличение минимальной ширины НРП в ранее истонченных секторах и толщины пСНВС с височной стороны) и слоя ГК сетчатки, понимание механизмов которой требует дальнейшего изучения.

**Результаты электрофизиологических исследований на третьем визите.** По результатам ЭФИ на третьем визите (на фоне лечения ФК бринзоламид + бримонидин) обнаружена положительная динамика на правом глазу. По данным ПЗВП, по сравнению с предыдущим исследованием амплитуда Р100 на



**Рис. 5.** Динамика показателей минимальной ширины НРП, толщины пСНВС и внутренних слоев сетчатки в макуле по данным ОКТ и показателей КП на третьем визите

**Fig. 5.** The change in the indicators of the minimum rim width, the thickness of the pRNFL and the inner layers of the retina in the macula according to OCT and KP indicators at the third visit

паттерн 0,3° для правого глаза возросла на 5,5 мкВ (см. табл. 1). Отмечено также небольшое возрастание амплитуды P100 для левого глаза, но одновременно с этим в OS снизилась амплитуда ПЗВП в ответах на паттерн 1°. Улучшение пиковой латентности ПЗВП для OD наблюдалось в ответах на крупные и мелкие стимулы, а для OS — только для крупных паттернов. Однако время кульминации P100 ПЭРГ на мелкий паттерн 0,3° для OS при отсутствии гипотензивной терапии увеличилось на 8,2 мс, что может быть связано с наличием сопутствующей патологии сосудистого генеза (см. табл. 2).

При третьем визите амплитуда стационарной ПЭРГ в OD возросла по сравнению с первым визитом в ответах на стимулы 16° и 0,3° (см. табл. 3), а в OS — на мелкие стимулы 0,8° и 0,3°.

Положительная динамика, по данным ФНО, выражалась в существенном возрастании амплитуды ФНО, измеренной от пика волны b и от изолинии, и была более значительной в правом глазу (см. табл. 4).

Таким образом, ЭФИ выявили дисфункцию ГК сетчатки уже при первичном обследовании пациента, в то время как данные морфометрических исследований ДЗН, пСНВС и внутренних слоев сетчатки в макуле и КП не показали наличия признаков ГОН при первом визите. Результаты ПЗВП позволили заподозрить сопутствующую патологию, вероятно сосудистого генеза, что подтверждается данными анамнеза (наличие у пациента ДЭП I стадии) и показателями КП в динамике. В примере также показан положительный гипотензивный и нейропротекторный эффект от своевременно начатой местной гипотензивной терапии, который выражался в улучшении показателей ОКТ и ЭФИ.

Динамика показателей электроретинографии, отражающих различные аспекты дисфункции и гибели ГК сетчатки, говорит о суммарном повышении их функциональности при третьем визите пациента. Возрастание амплитуды ПЗВП, ПЭРГ и ФНО в правом глазу после назначения ФК бринзоламид + бримонидин связано с уменьшением дисфункции ГК сетчатки, наиболее вероятно, относящихся к субпопуляции клеток, еще не вступивших в апоптоз, а находящихся на стадии «пластических» изменений [21, 22, 25]. Этот факт может свидетельствовать о нейропротекторных свойствах данной ФК. Результаты ЭФИ указывают на большую чувствительность к лечению ГК парвоцеллюлярной системы сетчатки, что также характерно для глаукомы и подтверждает правильность постановки диагноза «подозрение на глаукому» при первом визите по данным комплекса ОКТ-исследования и ЭФИ. Что касается левого глаза, то отрицательная динамика некоторых ЭФИ-показателей, отмеченная нами при динамическом наблюдении, может быть связана с наличием сопутствующей сосудистой патологии. Однако при третьем визите для парного глаза без назначения ФК была отмечена также и положительная динамика некоторых показателей: сокращение удлиненной при первом визите латентности P100 ПЗВП на крупные паттерны и возрастание амплитуды ПЭРГ на мелкие паттерны, менее выраженные, чем для OD.

Эти положительные изменения указывают на важность тщательного изучения эффектов ФК бринзоламид + бримонидин на функциональную активность сетчатки также парного глаза для возможного расширения показаний к ее применению и уточнения механизмов терапевтического воздействия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидность глаукомы и сосудистой патологии увеличивает чувствительность ГК сетчатки к росту ВГД и, как следствие, апоптозу. Достижение успеха в лечении (стабилизация глаукомного процесса) напрямую связано со своевременным воздействием на еще не погибшие, но уже испытывающие влияние многих неблагоприятных факторов аксоны ГК сетчатки.

При обследовании пациентов с подозрением на глаукому для ранней и доклинической диагностики следует рекомендовать в качестве минимального комплекса инструментальных исследований проведение КП, ОКТ и регистрацию ПЗВП, ПЭРГ, ФНО. Поскольку патогенез ГОН имеет многофакторный характер, персонализированный подход к стартовой терапии глаукомы является особенно важным. Примененный нами впервые препарат бринзоламид + бримонидин обеспечивает не только эффективное снижение ВГД с минимальными суточными колебаниями, но и стабилизацию глаукомного процесса, подтвержденную данными морфофункциональных исследований, что позволяет его рекомендовать для лечения пациентов с глаукомой в сочетании с сосудистой патологией.

## Литература/References

1. Kapetanakis V.V., Chan M.P., Foster P.J., et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.* 2016; 100: 86–93. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307223
2. Tham Y.C., Yih-Chung Tham, Hons BSc., Xiang Li., et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014; 121 (11): 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
3. Kim C.S., Seong G.J., Lee N.H., Song C. Prevalence of primary open-angle glaucoma in central South Korea the Namil study. *Ophthalmology.* 2011; 118 (6): 1024–30. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.10.016
4. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал.* 2013; 6 (3): 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. 2013; 6 (3): 4–7 (in Russian)].
5. Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Медицинское информационное агентство; 2008. [Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medical Information Agency; 2008 (in Russian)].
6. Salive M.E. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol. Rev.* 2013; 35 (1): 75–83. doi:10.1093/epirev/mxs009
7. Макогон С.И., Макогон А.С. Особенности коморбидности у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой разных возрастных групп. *Вестник современной клинической медицины.* 2016; 9 (6): 61–6. [Makogon S.I., Makogon A.S. The features of comorbidity in primary open-angle glaucoma patients in different age groups. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2016; 9 (6): 61–6 (in Russian)].
8. Журавлева А.Н., Зуева М.В. Гипотензивная терапия глаукомы и нейропротекция. *Российский офтальмологический журнал.* 2020; 13 (2): 78–82. [Zhuravleva A.N., Zueva M.V. Hypotensive glaucoma therapy and neuroprotection. *Russian ophthalmological journal.* 2020; 13 (2): 78–82 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-78-82>
9. Журавлева А.Н., Зуева М.В., Шустов Е.Б. Оптимизация медикаментозного лечения больных глаукомой при сочетании с сопутствующей системной патологией. Часть 1: сердечно-сосудистая патология. *Офтальмология.* 2020; 17 (3): 321–9. [Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Shustov E.B. Optimization of medicinal treatment of patients with glaucoma in combination with concurrent system pathology. Part 1: Cardiovascular Pathology. *Ophthalmology in Russia.* 2020; 17 (3): 321–9 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-321-329>
10. Bach M., Brigell M.G., Hawlina M., et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG). *Doc. Ophthalmol.* 2013; 126: 1–7. doi.org/10.1007/s10633-012-9353-y
11. Odom J.V., Bach M., Brigell M., et al. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc. Ophthalmol.* 2016; 133 (1): 1–9. doi: 10.1007/s10633-016-9553-y
12. Frishman L., Sustar M., Kremers J., et al. ISCEV extended protocol for the photopic response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc. Ophthalmol.* 2018; 36 (3): 207–11. doi: 10.1007/s10633-018-9638-x
13. Povazay B., Hofer B. Minimum distance mapping using three-dimensional optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *J. Biomed. Opt.* 2007; 12: 041204. doi: 10.1117/1.2773736
14. Chauchan B.C., O'Leary N., Almogbank F.A. Enhanced detection of open angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology.* 2013; 120 (3): 535–43. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.055
15. Leite M.T., Rao H.L., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Medeiros F.A. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence

- tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology*. 2011; 118: 1331-1339. doi:10.1016/j.optha.2010.11.029
16. *Бранчевская С.Я., Ильичева Т.С.* О влиянии гипертонической болезни на возникновение дисциркуляторно-трофических нарушений в диске зрительного нерва. *Офтальмологический журнал*. 1980; 6: 352–3. [*Branchevskaya S.Ya., Ilyicheva T.S.* On the influence of hypertension on the occurrence of dyscirculatory and trophic disorders in the optic nerve disc. *Ophthalmological Journal*. 1980; 6: 352–3 (in Russian)].
  17. *Trobe J.D., Glaser G.S., Cassady J.* Nonglaucomatous excavation of optic disc. *Arch Ophthalmol*. 1980; 98 (6): 1046–50. <http://doi.org/10.1001/archophth.1980.01020031036004>
  18. *O'Neil E.C., Danesh-Mayer H.V., Kong G.X.* Optic disc evaluation in optic neuropathies: the optic disc assessment project. *Ophthalmology*. 2011; 118 (5): 964–70. <http://doi.org/10.1016/j.optha.2010.09.002>
  19. *Levin M.D., Haven N.* When glaucomatous damage isn't glaucoma. Review of ophthalmology. 2013. Available at: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/when-glaucomatous-damage-isnt-glaucoma>
  20. *Кириллова М.О., Журавлева А.Н., Зуева М.В., Цапенко И.В.* Структурно-функциональные корреляции в препериметрической и начальной стадиях глаукомной оптической нейропатии. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (2): 14–22. [*Kirillova M.O., Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Tsapenko I.V.* Structural and functional correlations in preperimetric and initial stages of glaucoma optic neuropathy. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (2): 14–22 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-14-22>
  21. *Porciatti V., Ventura L.M.* Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. *J. Neuroophthalmol*. 2012; 32 (4): 354–8. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e3182745600>
  22. *Зуева М.В.* Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15 (1): 70–85. [*Zueva M.V.* Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. *Russian journal of glaucoma*. 2016; 15 (1): 70–85 (in Russian)].
  23. *Кириллова М.О., Зуева М.В., Цапенко И.В., Журавлева А.Н.* Электрофизиологические маркеры доклинической диагностики глаукомной оптической нейропатии. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (1): 35–41. [*Kirillova M.O., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zhuravleva A.N.* Electrophysiological markers of preclinical diagnosis of glaucoma optic neuropathy. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (1): 35–41 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-35-41>
  24. Клинические рекомендации. Первичная открытоугольная глаукома. 2020. Clinical guidance. Primary open angle glaucoma. Available at: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/246-glaukoma-otkrytougolnaya> (In Russian)
  25. *Luo X., Frishman L.J.* Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011; 52 (12): 8571–84. doi:doi.org/10.1167/iops.11-8376

**Вклад авторов в работу:** А.Н. Журавлева — концепция, анализ литературы и результатов, написание статьи, редактирование; М.В. Зуева — анализ литературы и результатов, редактирование; С.Ю. Петров, С.М. Косакян — анализ результатов, редактирование; М.О. Кириллова — написание статьи, анализ литературы и результатов; редактирование; И.В. Цапенко — проведение электрофизиологических исследований, анализ результатов. **Author's contribution:** A.N. Zhuravleva — concept, writing and editing of the article, analysis of the literature and research results; M.V. Zueva — analysis of research results, editing of the article; S.Yu. Petrov, S.M. Kosakyan — analysis of research results, editing of the article; M.O. Kirillova — writing of the article, analysis of the literature and research results; editing; I.V. Tsapenko — conducting electrophysiological studies, analysis of the research results.

Поступила: 01.10.2021. Переработана: 20.10.2021. Принята к печати: 25.10.2021  
Originally received: 01.10.2021. Final revision: 20.10.2021. Accepted: 25.10.2021

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Анастасия Николаевна Журавлева** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID ID: 0000-0001-8381-2124

**Марина Владимировна Зуева** — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID ID: 0000-0002-0161-5010

**Сергей Юрьевич Петров** — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы, ORCID ID: 0000-0001-6922-0464

**Мария Олеговна Кириллова** — аспирант отдела глаукомы, ORCID ID: 0000-0002-1813-4408

**Србуи Мкртумовна Косакян** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела глаукомы, ORCID ID: 0000-0002-6180-960X

**Ирина Владимировна Цапенко** — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID ID: 0000-0002-0148-8517

**Для контактов:** Анастасия Николаевна Журавлева, zh.eye@mail.ru.

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

**Anastasiya N. Zhuravleva** — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department

**Marina V. Zueva** — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov

**Sergey Y. Petrov** — Dr. of Med. Sci., head of the glaucoma department

**Maria O. Kirillova** — PhD student, glaucoma department

**Srbui M. Kosakyan** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of glaucoma

**Irina V. Tsapenko** — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov

**Contact information:** Anastasiya N. Zhuravleva, zh.eye@mail.ru





<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-118-125>

## Особенности факоэмульсификации и расчета интраокулярных линз у пациентов после кераторефракционных операций. Часть 2

И.Э. Иошин

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

Качественная реабилитация пациентов с катарактой после ранее проведенных кераторефракционных операций обусловливается корректным расчетом оптической силы ИОЛ для исключения гиперметропической ошибки. **Цель** второй части работы (первую часть см. РОЖ, 2021; 14 (2): 55–58) — представить результаты использования собственного алгоритма расчета оптической силы ИОЛ для факоэмульсификации катаракты (ФЭК) у пациентов после кераторефракционных операций. **Материал и методы.** Для расчета оптической силы ИОЛ использована оптическая биометрия (ИОЛ-Мастер). Основное направление повышения точности расчета ИОЛ после кераторефракционных операций — введение поправок к стандартным формулам. Предложена альтернатива — использовать формулу Hoffer Q, которая больше соответствует изменениям переднего отрезка миопического глаза после кераторефракционной хирургии, чем другие базовые формулы. Главная особенность формулы Hoffer Q — рефракция роговицы не пересчитывается в радиус кривизны, а применяется непосредственно как оптическая сила «тонкой линзы». **Результаты.** Эмпирическая персонализированная собственная поправка составила +1 дптр к расчетной планируемой послеоперационной рефракции (у пациентов с исходной миопией от -3 до -9 дптр). Использование принципа «тонкой линзы» позволило в дальнейшем применять данную формулу как после операции ЛАСИК, так и после передней радиальной кератотомии. **Заключение.** Предложенная методика расчета ИОЛ использована для ФЭК более 200 пациентов после кераторефракционных операций. Ни в одном случае не отмечено гиперметропического сдвига послеоперационной рефракции. Отклонение от запланированной миопической рефракции не превышало 1,0 дптр.

**Ключевые слова:** передняя радиальная кератотомия; ЛАСИК; расчет ИОЛ после кераторефракционных операций; факоэмульсификация

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Иошин И.Э. Особенности факоэмульсификации и расчета интраокулярных линз у пациентов после кераторефракционных операций. Часть 2. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 118–25. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-118-125>

## Phacoemulsification and calculation of intraocular lenses in patients given keratorefractive surgery. Part 2

Igor E. Ioshin

Clinical Hospital, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107143, Russia  
[atolchinskaya@mail.ru](mailto:atolchinskaya@mail.ru)

Effective rehabilitation of patients with cataracts who underwent keratorefractive surgeries requires that the optical power of the IOL be calculated correctly to avoid hyperopic error. The purpose of the 2<sup>nd</sup> part of the research (for the 1<sup>st</sup> part, see ROJ, 2021; 14 (2): 55–58) is to present the results of cataract phacoemulsification in patients subjected to keratorefractive surgery based on the author's algorithm for

calculating the optical power of the IOL. **Material and methods.** The algorithm used optical biometry with an IOL-Master device. The main technique of improving the accuracy of IOL calculation after keratorefractive operations has been to introduce amendments to standard IOL calculation formulas. This work proposes an alternative, which consists in using the Hoffer Q formula, as it is more consistent with changes in the anterior segment of the myopic eye after keratorefractive surgery than other basic. The main distinguishing feature of the Hoffer Q formula is that the corneal refraction is not converted into the radius of curvature but is applied directly as the optical power of a "thin lens". **Results.** The empirical customized correction was +1.0 D with regard to the estimated planned postoperative refraction (for patients with initial myopia from -3 to -9 D). The use of the "thin lens" principle made it possible to extrapolate this formula and apply it after LASIK surgery and after radial keratotomy. **Conclusion.** The proposed technique of IOL calculation was implemented for cataract phacoemulsification in over 200 patients who underwent keratorefractive surgeries. No cases of hyperopic shift of postoperative refraction were noted. The deviation from the planned myopic refraction did not exceed 1.0 D.

**Keywords:** radial keratotomy; LASIK; IOL calculation after keratorefractive operations; phacoemulsification

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

**Financial disclosure:** The author has no financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Ioshin I.E. Phacoemulsification and calculation of intraocular lenses in patients given keratorefractive surgery. Part 2. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 118-25 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-118-125>

Качественная реабилитация с запланированной ком-  
фортной послеоперационной рефракцией у пациентов с  
катарактой после ранее проведенных кераторефракционных  
операций (лазерный кератомилез *in situ* — ЛАСИК и перед-  
няя радиальная кератотомия — ПРК) определяется в первую  
очередь корректным расчетом оптической силы ИОЛ для  
исключения гиперметропической ошибки [1, 2].

Настрой пациентов на точное попадание в комфорт-  
ную рефракцию обусловлен тем, что близорукие пациенты  
могут успешно адаптироваться в пределах своей миопи-  
ческой рефракционной зоны, но крайне чувствительны к  
гиперметропическому сдвигу от запланированной рефрак-  
ции. Кроме этого, пациенты, уже однажды избавленные от  
близорукости, ориентированы на такой же предсказуемый  
рефракционный результат после хирургии катаракты, как и  
после предшествующей рефракционной коррекции зрения  
в виде эметропической или слабой миопической рефрак-  
ции. Это характерно как для пациентов после ЛАСИК, так  
и после ПРК. Для последних дополнительное значение для  
качества зрения имеет астигматический компонент в связи  
с различным по выраженности рубцеванием кератотомиче-  
ских насечек и непредсказуемой сферичностью роговицы в  
отдаленном послеоперационном периоде.

По достижении определенного возраста (40+) у данных  
пациентов (через много лет после хирургической коррекции  
миопии) возможны два основных сценария рефракционных  
проблем: первый — уменьшение остаточной миопии или  
даже формирование гиперметропии за счет пресбиопии на  
фоне формирования помутнений хрусталика. Такая непри-  
вычная для близорукого пациента ситуация не всегда удов-  
летворительно компенсируется пресбиопическими очками.  
Более того, ситуация может усугубляться гиперкоррекцией,  
регулярно встречающейся после ПРК. Частая смена очковых  
линз в отсутствие удовлетворительной остроты зрения и  
очевидные сложности контактной коррекции у данной cate-  
гории пациентов побуждают искать хирургические способы  
решения этих проблем.

Второй сценарий — миопический сдвиг за счет об-  
разования характерной для миопии ядерной катаракты.  
В этих случаях пациент достаточно долго не обращается за  
помощью, так как уплотнение и потеря прозрачности ядра  
при данном типе катарактогенеза идет медленно, а адаптация  
к миопическому сдвигу естественна для близорукого пациен-  
та. Именно поэтому достаточно часто пациенты с миопией  
попадают на факэмульсификацию (ФЭК) с очень плотным  
и даже бурным ядром.

В литературе и онлайн-сервисах представлены много-  
численные методики расчета оптической силы ИОЛ после  
кераторефракционных операций, которые постоянно со-  
вершенствуются [3–5].

**ЦЕЛЬ** работы — провести анализ имеющихся и пред-  
ставить собственные подходы к разработке хирургической  
тактики лечения пациентов с катарактой после наиболее рас-  
пространенных кераторефракционных операций: ЛАСИК  
и ПРК, включающий технологию ФЭК и методику расчета  
оптической силы ИОЛ.

Очевидно, что выбор хирургической технологии с  
учетом исходного состояния глаза после ПРК — актуальная  
задача (изложено в первой части статьи [6]), однако основная  
проблема после кераторефракционной хирургии — труд-  
ности расчета оптической силы ИОЛ с учетом особой тре-  
бовательности пациента с определенным рефракционным  
анамнезом.

**Предоперационное обследование пациентов с катарактой  
после кераторефракционных операций.** Основное предопе-  
рационное исследование, необходимое для определения оп-  
тической силы ИОЛ: измерение переднезадней оси (ПЗО) с  
помощью контактной ультразвуковой биометрии — обладает  
наибольшим потенциалом ошибок. По данным T. Olsen [7],  
на долю биометрии ПЗО приходится 54 % всех ошибок в  
расчетах, далее по значимости идет измерение передней  
камеры (ПК) — 38 % и кератометрия — 8 %. Революционная  
разработка, получившая название «оптическая биометрия»,  
основана на PCI (partial coherence interferometry, оптическая  
частично когерентная интерферометрия) 780, 830 и 1055 нм  
или OLCR (optical low coherence reflectometry, оптическая  
низкокогерентная рефлектометрия) 820 и 880 нм.

С повсеместным внедрением оптической биометрии  
точность расчета значительно повысилась, особенно в слу-  
чаях аметропии за счет бесконтактного принципа измере-  
ний и определения оптической, а не анатомической ПЗО.  
Точность измерений основных параметров (длина ПЗО,  
глубина ПК, диаметр лимба, оптическая сила передней по-  
верхности роговицы, в последних модификациях приборов —  
толщина хрусталика, роговицы и оптическая сила задней  
поверхности роговицы) дает возможность стандартизации и  
расчета персонализированных коэффициентов. Сравнение  
точности измерений оптических биометров различных про-  
изводителей показало минимальные различия показателей:  
не более 0,01 мм [8].

Одной из особенностей предоперационных измерений  
у пациентов после кераторефракционных операций счита-

ется заметный разброс показателей кератометрии, который зависит от нескольких факторов. Первостепенное значение имеет нестабильность слезной пленки. В этом случае нередко приходится прибегать к дополнительному увлажнению роговицы перед исследованиями. Данная особенность характерна как для пациентов после ЛАСИК, так и после ПРК.

Другая причина флюктуации кератометрических показателей — механическая нестабильность роговицы, характерная для ее посткератометрических рубцовых изменений. С одной стороны, после операции за счет нарушения каркаса пересеченных на максимальную глубину во время кератотомии всех слоев стромы роговицы по всей окружности достигается эффект изменения ее кривизны, а с другой стороны — формируются побочные эффекты в виде суточных колебаний показателей кератометрии/кератотопографии [9].

Очевидно, что применительно к расчетам оптической силы ИОЛ стабильность показателей роговицы имеет существенное значение. Для повышения точности расчета проводится повторная кератометрия в разное время суток (утро и день). Обычно достаточно повторного кератометрического исследования в течение нескольких дней.

В собственной практике применяется следующий подход. Предполагается, что если флюктуации зрительных функций и показателей кератометрии отмечены до ФЭК, то следует ожидать таких же колебаний и после операции. Можно считать, что определение некой «средней» дооперационной кератометрии достаточно адаптировано для расчета оптической силы ИОЛ при условии отсутствия существенных интраоперационных индуцированных изменений роговицы. Технология бесшовного трансконъюнктивального склеророговичного тоннеля определяет возможность минимального хирургически индуцированного астигматизма. Цель операции ФЭК — оптическая/рефракционная замена хрусталика — достигается, но характерные для пациента флюктуации показателей остаются. Поскольку данные пациенты до операции обычно в течение многих лет применяют слезозаместительную терапию, важно акцентировать их внимание на необходимости ее продолжения и в послеоперационном периоде.

В нашей практике для расчета ИОЛ, в том числе и после кераторефракционных операций, в течение 12 лет используется оптический биометр IOL Master 5, который с учетом персонализированных поправок позволяет получать высокие результаты [10]. Данные кератометрии IOL Master являются основными исходными параметрами для расчета (см. ниже). Кератотопография используется для дополнительной оценки иррегулярности астигматизма.

**Расчет оптической силы ИОЛ после кераторефракционных операций.** Принципиальные проблемы в расчете оптической силы ИОЛ после ЛАСИК и ПРК основаны на механизме рефракционного эффекта указанных операций, который достигается за счет уплощения передней поверхности роговицы путем уменьшения толщины ее центральной части (ЛАСИК) или за счет увеличения кривизны периферической части роговицы (ПРК).

Поскольку ЛАСИК изменяет кривизну только передней поверхности роговицы, но оставляет кривизну задней поверхности неизменной, то изменяется соотношение передней/задней кривизны роговицы. Так как стандартная кератометрия измеряет только кривизну передней поверхности роговицы, а задняя кривизна экстраполируется на основе стандартного соотношения передней/задней кривизны, то данная экстраполяция становится ошибочной. ПРК уплощает роговицу без изменения ее толщины, но только в небольшой центральной оптической зоне. Эффективный диаметр оптической зоны может быть значительно меньше,

чем зона измерения стандартной кератометрии. Поэтому стандартная кератометрия имеет тенденцию переоценивать истинную оптическую силу роговицы.

В соответствии с этим выделяются три основные причины ошибок в расчете ИОЛ после кераторефракционных операций: ошибка измерения радиуса кривизны роговицы, ошибка индекса кератометра и ошибка формулы ИОЛ.

Одна из основных стратегий расчета ИОЛ после кераторефракционных операций заключается в модификации методик, которые применяются для расчета ИОЛ в стандартных ситуациях. В совокупности эти модификации должны включать определение оптической силы видоизмененной роговицы, в том числе и прямое определение кривизны передней и задней поверхности роговицы, коррекцию показаний приборов для кератометрии, учет новой эффективной оптической позиции ИОЛ, введение поправок к стандартным формулам расчета ИОЛ, персонализацию данных.

**Ошибка измерения радиуса.** Преломляющая сила роговицы, являясь важным исходным параметром для расчета оптической силы ИОЛ, может быть представлена в расчетах радиусом кривизны (мм) или рефракцией роговицы (дптр). В отсутствие технологии прямого измерения оптической силы роговицы кератометры или кератотопографы определяют ее, исходя из радиуса кривизны роговицы, который измеряется не по оптической оси, а несколько парацентрально. Поэтому после кераторефракционной операции по поводу миопии, которая уплощает роговицу максимально в центре, есть риск измерить более крутой (парацентральный) радиус. В этом случае оптическая сила роговицы будет завышена, сила ИОЛ недооценена и пациент может получить гиперметропию. Таким образом, погрешность радиуса зависит от области измерения прибора для кератометрии и от диаметра оптической зоны, на которую воздействовал лазер или которая сформировалась после выполнения радиальных насечек.

**Ошибка индекса кератометра** связана с тем, что при классической кератометрии или топографии роговицы оптическая сила роговицы определяется путем измерения только передней поверхности роговицы, без учета особенностей ее задней поверхности. Допуск в таком измерении возможен, только если существует фиксированное соотношение между передней и задней кривизной роговицы, потому что только тогда можно рассчитать радиус задней кривизны из переднего радиуса или оптическую силу задней поверхности роговицы из передней. Это соотношение отражается в индексе кератометра, который используется для преобразования измеренного переднего радиуса роговицы в коэффициент преломления роговицы (K):  $K = \text{индекс кератометра} / \text{передний радиус роговицы}$ .

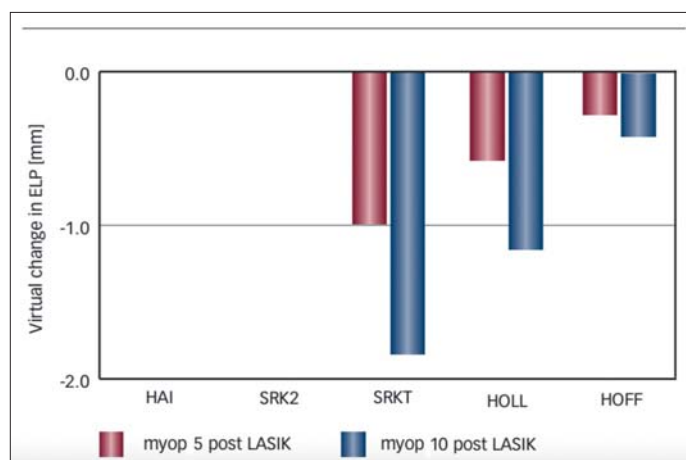
Данное соотношение меняется после кераторефракционной хирургии. Следовательно, индекс кератометра больше не соответствует параметрам глаза и может привести к ошибочным значениям коэффициента преломления роговицы (K) в этих случаях.

**Ошибка формулы ИОЛ.** Ошибка в применении «традиционной формулы ИОЛ» типична для формул Holladay-1, SRK/T, которые используют радиус кривизны для прогнозирования эффективного положения линзы (ELP). Использование этого показателя в прогнозе ELP в стандартной ситуации оправданно, потому что он представляет в определенной степени геометрию переднего сегмента: плоские роговицы (меньшие радиусы) обычно соответствуют более мелкой ELP, крутые роговицы (большие радиусы) — глубокой ELP [11]. Однако после рефракционной хирургии по поводу миопии плоские роговицы ошибочно связывают с уменьшением ELP, вызывая гиперметропический рефракционный сдвиг у пациентов.



Традиционные методы расчета модели миопического глаза были построены на основе схематического глаза Гюльстранда путем увеличения длины заднего отрезка и сохранения неизменным переднего глазного сегмента. Кераторефракционная операция направлена на изменение радиусов кривизны передней части роговицы, чтобы сделать глаз эмметропическим, поэтому расчет на основе «старой» модели вступает в противоречие с «новыми» реалиями.

Согласно данным W. Haigis [12], ошибки значительно меньше для формул Hoffer Q, Haigis и SRK II, но по разным причинам: так, в формуле Hoffer Q для определения ELP рефракция роговицы не переводится при расчете в радиус кривизны, формула Haigis не использует кривизну роговицы в качестве предиктора ELP, а формула SRK II, будучи чисто эмпирической, не дает предсказания ELP (рис. 1).



**Рис. 1.** Ошибка в определении эффективного положения ИОЛ с учетом формулы по Haigis [12]

**Fig. 1.** Error in determining the effective IOL position taking into account the Haigis formula [12]

**Выбор формулы для расчета оптической силы ИОЛ после кераторефракционных операций.** Совершенствование и модификации формул расчета оптической силы ИОЛ после кераторефракционных операций направлены на коррекцию или устранение описанных выше ошибок измерения и расчета. Одно из первых направлений — моделирование и расчет оптической силы роговицы с помощью жесткой контактной линзы. Суть метода состоит в том, что жесткую линзу помещают на поверхность роговицы, предварительно определив манифестную рефракцию, затем величину изменения рефракции вычитают из основной кривизны контактной линзы (КЛ). Например, если после установки КЛ с основной кривизной  $K_{cl} = A$  дптр рефракция глаза не изменилась, то преломляющая сила роговицы в оптическом центре составляет также  $A$  дптр. Изменение рефракции на  $\Delta$  дптр в сторону миопии означает, что кривизна передней поверхности роговицы меньше, чем основная кривизна КЛ, на  $\Delta$  дптр. При изменении рефракции в сторону гиперметропии величина  $\Delta$  прибавляется к основной кривизне КЛ:  $K_r = K_{cl} - \Delta = A$  дптр  $- / + \Delta$  дптр. Точность метода оспаривается. Кроме того, его применение возможно только при сохранении достаточно высокой остроты зрения.

Широко распространился метод «рефракционной истории», суть которого в расчете сферического эквивалента до (KPRE) и после рефракционной операции (KPOST), в дальнейшем разница между ними (RCC) вычитается из предоперационной оптической силы роговицы [13].

Отсутствие объективных данных до проведения рефракционной операции дало толчок развитию регрессивных формул (S. Masket, Koch и Wang, Shammas) с эмпирическими поправками для корректного расчета [13].

В отечественной практике применялись способы расчета оптической силы ИОЛ после ПРК, которые включали измерение радиуса кривизны передней поверхности роговицы, ПЗО и вычисление разницы сферического эквивалента очковой коррекции до и после ПРК [14], а также определение кератотопографических показателей периферической части роговицы, по которым реконструировалась ее центральная часть [9]. Полученные данные использовались в формулах 3-го поколения (SRK/T).

Оригинальное решение в виде Double-K Formulae было предложено J. Aramberti [15], которое сочетает «исторический» метод и ситуации в отсутствие исходных данных. Формула расчета ИОЛ была изменена, чтобы использовать К-значение до рефракционной хирургии ( $K_{pre}$ ) для вычисления эффективного положения линзы (ELP) и К-значение после рефракционной хирургии ( $K_{post}$ ) для вычисления силы ИОЛ по формуле. Значение  $K_{pre}$  было получено с помощью кератометрии или топографии, а  $K_{post}$  — на основе истории болезни. В отсутствие данных до операции используется эмпирически рассчитанная поправка к формулам SRK/T, Holladay, Hoffer Q (рис. 2).

Методика двойной кератометрии						
доступна для формул SRK/T, Holladay I, II, Hoffer Q						
На основе метода Арамберти «Двойной К» числа в каждом ряду рефракционной коррекции MYOPIС представлял поправку, которую необходимо прибавить к рассчитанной мощности ИОЛ при использовании обычных формул						
Длина глаза (мм)						
Исходная миопия (D)	20	22	24	26	28	30
2	0,4	0,3	0,2	0,2	0,1	0,0
3	0,6	0,5	0,3	0,3	0,2	0,0
4	0,8	0,6	0,5	0,3	0,2	0,0
5	1,0	0,8	0,6	0,4	0,3	0,0
6	1,2	0,9	0,7	0,5	0,4	0,1
7	1,4	1,1	0,8	0,6	0,5	0,1
8	1,6	1,2	1,0	0,7	0,6	0,2
9	1,7	1,3	1,1	0,8	0,7	0,2
10	1,9	1,5	1,2	1,0	0,7	0,3
Для формулы Hoffer						

**Рис. 2.** Эмпирическая поправка к формуле Hoffer Q при методике двойной кератометрии [15]

**Fig. 2.** Empirical correction to the Hoffer Q formula for double keratometry [15]

Формула W. Haigis [12] отличается расчетом актуального радиуса роговицы, построенного на эмпирической зависимости данных IOL Master с учетом трех констант (оптическая глубина ПК —  $ACD - \alpha_1$ , оптический размер ПЗО —  $AL - \alpha_2$ , дополнительная расчетная константа —  $\alpha_0$ ). Это позволяет оптимизировать все три константы для широкого диапазона ПЗО и ПК с использованием анализа двойной регрессии. В итоге эффективная позиция ИОЛ — ELP рассчитывается по формуле:  $ELP = \alpha_0 + (\alpha_1 * ASD) + (\alpha_2 * AL)$ , где расчет минимально зависит от измененного профиля роговицы.

Перспективным направлением повышения точности расчета ИОЛ считается прямое измерение кривизны передней и задней поверхности роговицы, что принципиально учитывает изменения после кераторефракционных операций. Такие измерения возможны несколькими способами — это ротационная schemplug-регистрация (прибор

Pentacam, особенно в комбинации с оптической биометрией — Pentacam AXL), а также прямое оптическое измерение передней и задней поверхности роговицы при оптической когерентной томографии — ОКТ (IOL Master 700), сочетающее оптическую биометрию и ОКТ. Метод получил название Total K (keratometry) — тотальная кератометрия (TK) с помощью swept-source OCT (оптическая передняя и задняя кератометрия, а также определение толщины роговицы) биометра IOL Master 700 (Carl Zeiss). Отмечено различие в стандартной и тотальной кератометрии, которое составило 0,39 D ( $p < 0,05$ ) после миопического ЛАСИК и 0,15 D ( $p < 0,05$ ) после ПРК [5].

Формула Barrett True-K также была разработана для глаз предшествующими кераторефракционными операциями [1]. Она определяет кератометрию и изменение рефракции вследствие рефракционной операции (когда доступны данные — «исторический» метод). В отсутствие «исторических» данных для определения задней поверхности роговицы используют по умолчанию в режиме прогнозирования теоретическую модель Predicted PCA для индивидуального глаза (рис. 3, А). В качестве альтернативы можно использовать для расчета результаты прямых измерений задней кривизны роговицы с использованием Scheimpflug (Pentacam AXL) или Swept Source OCT (IOL Master 700) (рис. 3, Б).

Таким образом, существуют множество формул, которые предназначены для расчета оптической силы

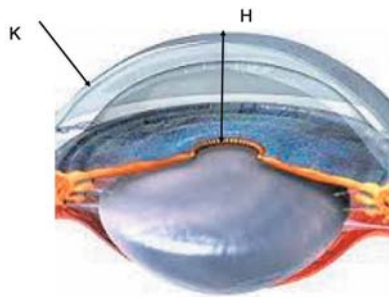
ИОЛ после кераторефракционных операций, сочетающих различные эмпирические поправки и анамнестические данные, основанные на различных параметрах и методах измерения, учитывающие данные конкретных приборов и т. д. Для максимального удобства большинство из них объединены в онлайн-калькуляторах: <http://iol.ascrs.org/>; <http://www.eyelab.com/>; <http://www.hofferprograms.com/IOLPower/HofferSaviniTool.aspx>; [http://doctor-hill.com/iol-master/iolmaster\\_main.htm](http://doctor-hill.com/iol-master/iolmaster_main.htm). Вместе с тем рекомендуемый расчет оптики ИОЛ имеет разброс по различным методикам до 1 дптр и более (рис. 4, А, Б).

Тем не менее наличие разброса рекомендуемой оптической силы ИОЛ в онлайн-калькуляторах несколько дезориентирует в окончательном выборе. Необходимо отметить, что особенность расчета основных «формул-доноров» (формулы 3-го поколения) ИОЛ с последующим внедрением эмпирических персональных добавок заключается в преобразовании оптической силы роговицы в последующие математические вычисления эффективного положения ИОЛ (рис. 5).

Как уже было отмечено выше, в SRK/T и Holladay по значению рефракции роговицы вычисляется ее радиус кривизны, который применяется в оптической формуле расчета ИОЛ. На основании радиуса кривизны роговицы вычисляется высота роговичного сегмента для прогнозирования положения ИОЛ. Вычисленное значение высоты роговичного сегмента используется в совокупности с А-константой ИОЛ и ПЗО для

**Рис. 3.** Расчет ИОЛ с помощью формулы Barrett True-K (А, Б)  
**Fig. 3.** IOL calculation using Barrett True-K formula (А, Б)

**Рис. 4.** Веб-сайт ASCRS. Калькулятор ИОЛ после ЛАСИК и после ПРК (А, Б)  
**Fig. 4.** ASCRS website (website based post-LVC and post-RK IOL calculator): <http://iol.ascrs.org/> (А, Б)



SRK/T:  
 $ELP = H + AConst$

Holladay:  
 $ELP = H + SF(A)$

HofferQ:  
 $ELP = tg(K) -$   
 функция с плавной  
 зависимостью от K

**Рис. 5.** Расчет эффективного положения ИОЛ: K — рефракция роговицы; A — константа A; SF — хирургический фактор; ELP — прогнозируемое значение положения ИОЛ относительно вершины роговицы; H — вычисленная (по K) высота роговичного шарового сегмента

**Fig. 5.** Feature of calculating the effective position of the IOL: K — corneal refraction; A — constant A; SF — surgical factor; ELP is the predicted value of the IOL position relative to the apex of the cornea, H — calculated (by K) height of the corneal spherical segment

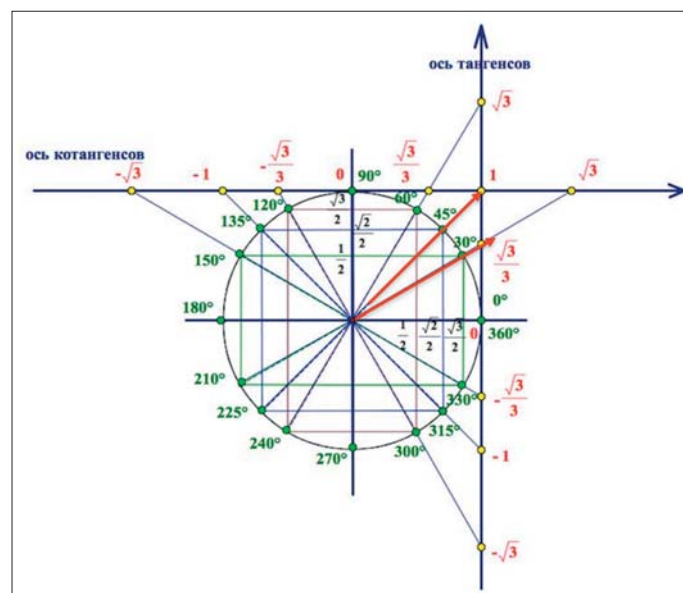
прогнозирования положения ИОЛ — расстояния от ИОЛ до вершины роговицы. Очевидно, что погрешность расчета при переводе рефракции в радиус кривизны в случаях изменения соотношения передней и задней поверхностей возрастает.

В нескольких формулах H не высчитывается из рефракции роговицы, а определяется эмпирическими поправками, что позволило получить более высокие результаты. В частности, Haigis, как показано выше, для расчета ELP использует оптическую глубину ПК и ПЗО по данным оптической биометрии и эффективно применяет после ЛАСИК. В свою очередь, SRKII представляет полностью эмпирическую формулу без определения ELP, поэтому, с одной стороны, лишена ошибок в ее определении и используется в расчете оптической силы ИОЛ после ПРК [16, 17], с другой стороны, точность SRKII в широкой офтальмологической практике оказалась невысокой, что привело к отказу от нее большинства хирургов.

С учетом многих публикаций о точных результатах расчета оптической силы ИОЛ после кераторефракционных операций при использовании формулы Hoffer Q [18] был проведен анализ ее особенностей и оценка возможности применения в практике [19]. Отличительная особенность формулы Hoffer Q состоит в том, что рефракция роговицы не пересчитывается в радиус кривизны, а применяется непосредственно как оптическая сила тонкой линзы. Принципиальным моментом выбора формулы Hoffer Q стала математическая особенность расчета рефракции. Для прогнозирования положения ИОЛ относительно роговицы применяется не геометрическая формула расчета высоты роговичного сегмента, а эмпирическая зависимость, построенная по данным Hoffer. В регрессионной формуле Hoffer Q для прогнозирования положения ИОЛ наряду с зависимостью от ПЗО присутствует зависимость от рефракции роговицы в виде тригонометрической функции (tg). Эта математическая находка Hoffer удобна для расчета эмпирической поправки, так как при угле  $45^\circ - 30^\circ$  в сферической модели, что соответствует диапазону оптической силы роговицы после рефракционной операции, значение tg плавно уменьшается (рис. 6). В условиях измененной после рефракционной операции формы роговицы методика Hoffer должна быть более точной в связи с применением в расчетах значений рефракции роговицы в виде плавно меняющейся функции tg, а не пересчета и использования в геометрических и оптических формулах значений радиуса кривизны.

Такое принципиальное отличие позволяет рекомендовать формулу Hoffer Q в качестве альтернативной или проверочной формулы для пациентов после рефракционных операций. Собственная эмпирическая персонализированная поправка была рассчитана по результатам ФЭК 60 пациентов после ЛАСИК при исходной миопии от -3 до -9 дптр и составила +1 дптр к расчетной планируемой послеоперационной рефракции [20]. Использование принципа «тонкой линзы» позволило в дальнейшем применять данную формулу как после ЛАСИК, так и после ПРК, в отличие от многих других формул (рис. 7).

В результате анализа доступных методов расчета оптики ИОЛ (отклонение от запланированной рефракции, по данным различных публикаций, математических и геометрических особенностей расчета) был предложен следующий алгоритм. Он заключается в предварительном расчете оптической силы по различным формулам с использованием калькулятора <http://iol.ascrs.org/>, которая попадает в опреде-



**Рис. 6.** Сферическая модель, где тангенс углов от  $30^\circ$  до  $45^\circ$ , соответствующий диапазону рефракции роговицы после кераторефракционной операции, плавно изменяется от  $\sqrt{3}/3$  ( $= 0,57$ ) до 1

**Fig. 6.** The spherical model, where the tangent of the angles from  $30^\circ$  to  $45^\circ$ , corresponding to the corneal refraction range after keratorefractive surgery, smoothly changes from  $\sqrt{3}/3$  ( $= 0,57$ ) to 1

Formula or nomogram	Input	Post-laser vision correction	Post-radial keratotomy
Double K formula	True K	Yes	Yes
Hoffer Q formula	True K	Yes	Yes
Haigis-L formula	Standard K	Yes	No
Masker formula	True K	Yes	No
Koch and Wang nomogram adjustment	True K	Yes	No

Table 2. Intraocular lens power formula or nomogram suitable for post-refractive surgery cases

**Рис. 7.** Возможности применения различных формул расчета ИОЛ после кераторефракционных операций (по [12])

**Fig. 7.** Possibility of using different formulas for IOL calculation after keratorefractive operations (according to [12])



ленный диапазон значений. Затем проводился расчет ИОЛ по проверочной формуле Hoffer Q: планируемая оптическая сила ИОЛ должна соответствовать послеоперационной рефракции + 1 дптр в виде собственной эмпирической поправки. Выбор итоговой оптической силы ИОЛ после сравнения двух расчетов осуществляется с предпочтением большей оптической силы ИОЛ.

За 10 лет активного применения описанной технологии расчета ИОЛ после кераторефракционных операций прооперировано более 200 пациентов. Ни в одном случае не отмечено гиперметропического сдвига после операционной рефракции (чаще всего предпочтение отдавалось проверочной формуле). Отклонение запланированной рефракции не превышало 0,75 дптр [10]. Данная методика применяется у пациентов с исходной миопией от 3 до 9 дптр. Все исходные данные получены на приборе IOL Master 5.

**Клинический пример 1.** Пациентка А., 39 лет. В анамнезе ОУ — миопия средней степени, ЛАСИК в 2001 г., данные недоступны. Снижение остроты зрения и трудности использования очковой коррекции обоих глаз отмечены в течение последних трех лет. Объективно — ядерная катаракта. До операции: острота зрения OD = 0,05 sph — 9,0 cyl — 2,0 ax 10 = 0,4; OS = 0,05 sph — 7,0 cyl — 2,0 ax 160 = 0,3. Кератометрия (Canon) OD = 37,00 ax 17 — 38,75 ax 107; OS = 35,50 ax 156 — 37,25 ax 66. Оптическая биометрия: OD — AL 30,59 мм, K1 36,25 D, K2 37,84 D cyl — 1,59 ax 9° ACD 3,48; OS — AL 30,46 мм, K1 34,83 D, K2 35,83 D cyl 1 — 1,00 ax 166° ACD 3,52.

Расчет по согласованию с пациенткой на послеоперационную рефракцию — (-2,0).

*Данные из онлайн-калькулятора.* OD — средняя сила ИОЛ HOYA model 251isert — 16,35 дптр (15,76–17,25 дптр); OS — средняя сила ИОЛ HOYA model 251isert — 19,7 дптр (18,78–19,91 дптр).

*Контрольный расчет на ИОЛ-Мастере.* Расчет по формуле Hoffer Q на -2 дптр послеоперационной рефракции на OD соответствует силе ИОЛ HOYA model 251isert +13,5 дптр с дополнительной эмпирической +1 дптр, а на OS соответствует силе ИОЛ HOYA model 251isert +16,5 дптр с дополнительной эмпирической +1 дптр = +17,5 дптр (итоговая сила ИОЛ).

Проведена ФЭК на обоих глазах с интервалом 5 дней. Имплантирована ИОЛ HOYA model 251 OD +15,00 дптр (+1 к запланированной рефракции); OS +17,5 дптр (+1 к запланированной рефракции).

*Данные после операции (отдаленный период).* Острота зрения OD = 0,3 sph — 2,0 cyl n/k = 0,6; OS = 0,3 sph — 2,0 cyl n/k = 0,5. Кератометрия (Canon) OD = 37,00 ax 15 — 38,75 ax 105; OS = 35,00 ax 156 — 37,25 ax 66.

**Клинический пример 2.** Пациент Б., 58 лет. В анамнезе ОУ — миопия средней степени, ПРК в 1993 г., данные недоступны. Снижение зрения OD отмечено в течение последних пяти лет. Объективно — кортикальная катаракта. До операции: острота зрения OD = 0,05 n/k; OS = 0,05 cyl — 1,0 ax 50 = 0,8. Кератометрия (Canon) OD = 35,25 ax 86 — 36,62 ax 176; OS = 35,50 ax 156 — 37,25 ax 66. Оптическая биометрия: OD = AL 27,16 мм, K1 33,78 D, K2 36,45 D cyl — 2,67 ax 88° ACD 3,28 мм. Расчет по согласованию с пациентом — на эметропию.

*Расчет по онлайн-калькулятору:* HOYA model 251isert +21,8D (разброс данных 21,3–22,3 дптр). Расчет по формуле Hoffer Q на эметропию послеоперационной рефракции соответствует силе ИОЛ HOYA model 251isert +22,0 дптр + 1 дптр = +23,0 дптр (итоговая сила ИОЛ).

Проведена ФЭК на OD. Имплантирована ИОЛ HOYA model 251 OD +23,00 дптр (+1 к запланированной рефракции).

*Данные после операции (отдаленный период).* Острота зрения OD = 0,9. Кератометрия (Canon) OD = 34,62 ax 72 — 35,25 ax 162.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность расчета оптической силы ИОЛ после кераторефракционных операций считается главной особенностью пациентов указанной группы с учетом их особой требовательности к послеоперационной рефракции. Сложившаяся практика расчета ИОЛ с помощью онлайн-калькуляторов дает определенную уверенность в достижении запланированной рефракции, так как учитывает возможность использования различных диагностических измерительных приборов и основывается на различных эмпирических авторских поправках. Вместе с тем существующий разброс рекомендуемой оптической силы, достигающий 1,0 и более дптр, возможно, определяется особенностью математических преобразований при перерасчете оптической силы роговицы (рефракция роговицы, радиус кривизны роговицы). Хорошую перспективу открывает возможность прямого определения задней кривизны роговицы для учета измененного соотношения с передней поверхностью, что справедливо считается основной причиной ошибок в определении ELP — эффективного положения ИОЛ. Вместе с тем переход на данный метод расчета требует закупки приборов нового поколения, что доступно не всем практикующим хирургам.

Собственное предложение о проверочном расчете с помощью формулы Hoffer Q основано на особенности оценки в ней роговицы как «тонкой линзы», на которую изменения передней и задней кривизны роговицы влияют минимально. Дополнительно использование формулы Hoffer Q, которая, как известно, рекомендована для глаз с гиперметропией, больше соответствует изменениям переднего отрезка глаза после кераторефракционной хирургии, в отличие от других базовых формул для миопического глаза, которые основаны на увеличении длины заднего сегмента глаз при неизменном переднем отрезке. Формула Hoffer Q потенциально способна устранить это противоречие «старой» модели расчета с «новыми» реалиями переднего отрезка глаза. Более того, указанный принцип «тонкой линзы» и плавная тригонометрическая корреляционная зависимость позволяют применять формулу Hoffer Q с тем же поправочным коэффициентом как после ЛАСИК, так и после ПРК.

Анализ существующих методов расчета оптики ИОЛ послужил основой для разработки собственного алгоритма. Он заключается в предварительном расчете оптической силы по различным формулам с использованием онлайн-калькулятора <http://iol.ascrs.org/>, которая попадает в определенный диапазон значений. Затем проводится расчет ИОЛ по проверочной формуле Hoffer Q: планируемая оптическая сила ИОЛ должна соответствовать послеоперационной рефракции + 1 дптр в виде собственной эмпирической поправки. Выбор итоговой оптической силы ИОЛ после сравнения двух расчетов осуществляется с предпочтением большей оптической силы ИОЛ. За 10 лет активного применения описанной технологии расчета ИОЛ после кераторефракционных операций прооперировано более 200 пациентов. Ни в одном случае не отмечено гиперметропического сдвига послеоперационной рефракции (чаще всего предпочтение отдавалось проверочной формуле). Отклонение запланированной рефракции не превышало 0,75 дптр [10]. Данная методика применяется у пациентов с исходной миопией от -3 до -9 дптр. Все данные получены на приборе IOL Master.

Результаты, полученные автором, не предназначены для медицинского или хирургического инструктажа и

не являются окончательными; автор не гарантирует, что результаты будут точными в каждом случае. Врачи должны следовать своим собственным независимым представлениям о надлежащем лечении своих пациентов и нести исключительную ответственность за рефракционный результат операции.

# Литература/References

1. Abulafia A., Hill W.E., Koch D.D., Wang L., Barrett G.D. Accuracy of the Barrett True-K formula for intraocular lens power prediction after laser in situ keratomileusis or photorefractive keratectomy for myopia. J. Cataract. Refract. Surg. 2016; 42: 363–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2015.11.039>
2. Fram N.R., Masker S., Wang L. Comparison of intraoperative aberrometry, OCT-based IOL formula, Haigis-L, and Masker formulae for IOL power calculation after laser vision correction. Ophthalmology. 2015; 122: 1096–1101. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.01.027>
3. Shammas H.J., Shammas M.C. No-history method of intraocular lens power calculation for cataract surgery after myopic laser in situ keratomileusis. J. Cataract Refract. Surg. 2007; 33: 31–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.08.045>
4. Rosa N., Capasso L., Lanza M., et al. Reliability of a new correcting factor in calculating intraocular lens power after refractive corneal surgery. J. Cataract Refract. Surg. 2005; 31: 1020–4. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2004.10.055>
5. Wang L., Booth M.A., Koch D.D. Comparison of intraocular lens power calculation methods in eyes that have undergone LASIK. Ophthalmology. 2004; 111: 1825–31. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.04.022>
6. Иошин И.Э. Особенности фактоэмульсификации и расчета интраокулярных линз у пациентов после кераторефракционных операций. Часть 1. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 55–8. [Ioshin I.E. Phacoemulsification and calculation of intraocular lenses in patients given keratorefractive surgery. Part 1. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 55–8 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-55-58>
7. Olsen T. Sources of error in intraocular lens power calculation. J. Cataract Refract. Surg. 1992 Mar; 18 (2): 125–9. doi: 10.1016/s0886-3350(13)80917-0
8. Киселева Т.Н., Романова Л.И., Оганесян О.Г., Милаш С.В., Пенкина А.В. Оптическая биометрия глаза: принцип и диагностические возможности метода. Российская педиатрическая офтальмология. 2016; 12 (1): 35–42. [Kiselyova T.N., Romanova L.I., Oganessian O.G., Milash S.V., Penkina A.V. Optical eye biometry: principle and diagnostic capabilities of the method. Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2016; 12(1): 35–42 (in Russian)]. <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-1>
9. Ходжаев Н.С., Богущ И.В. Методы устранения рефракционных ошибок при расчете силы интраокулярной линзы после кераторефракционных операций. Офтальмохирургия. 2010; 2: 51–4. [Khodzhaev N.S., Bogush I.V. Methods of refractive errors eliminating in intraocular lens power calculation

after corneal refractive surgery (review). Fyodorov journal of ophthalmic surgery. 2010; 2: 51–4 (In Russian)].

10. Иошин И.Э. Интраокулярная коррекция афакии. Москва: Апрель; 2014. [Ioshin I.E. Intraocular correction of aphakia. Moscow: April; 2014 (In Russian)].
11. Куликов А.Н., Кокорева Е.В., Дзилихов А.А. Эффективная позиция линзы. Обзор. Офтальмохирургия. 2018; 1: 92–7. [Kulikov A.N., Kokareva E.V., Dzilikhov A.A. Effective lens position. A review. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2018; (1): 92–7 (In Russian)]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-1-92-97>
12. Haigis W. Intraocular lens calculation after refractive surgery for myopia: Haigis-L formula. J. Cataract. Refract. Surg. 2008; 34: 1658–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.06.029>
13. Holladay J.T. Cataract surgery in patients with previous keratorefractive surgery (RK, PRK, and LASIK). Ophthalmic Pract. 1997; 15: 238–44.
14. Стахеев А.А., Балашевич Л.И. Новый метод расчета силы интраокулярных линз для пациентов с катарактой, перенесших ранее радиальную кератотомию. Офтальмохирургия. 2008; 2: 26–33. [Stakheev A.A., Balashevich L.I. A new method of calculating intraocular lens power for patients with cataract undergone previously radial keratotomy. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2008; 2: 26–33 (In Russian)].
15. Aramberri J. Intraocular lens power calculation after corneal refractive surgery: double-K method. J. Cataract Refract. Surg. 2003; 29: 2063–8. [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(03\)00957-x](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(03)00957-x)
16. Li W., Spektor T., de Souza R.G., Koch D.D. Evaluation of total keratometry and its accuracy for intraocular lens power calculation in eyes after corneal refractive surgery. J. Cataract. Refract. Surg. 2019; 45: 1416–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2019.05.020>
17. Беликова Е.И. Интраокулярная коррекция пресбиопии и астигматизма у пациентов после LASIK и радиальной кератотомии. Офтальмохирургия. 2011; 3: 5–8. [Belikova E.I. Intraocular correction of presbyopia and astigmatism in patients after LASIK and radial keratotomy. Fyodorov journal of ophthalmic surgery. 2011; 3: 5–8 (In Russian)].
18. Hoffer K.J. Intraocular lens power calculation after previous laser refractive surgery. J. Cataract. Refract. Surg. 2009; 35 (4): 759–65. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.01.005>
19. Brandsdorfer A., Kang J.J. Improving accuracy for intraocular lens selection in cataract surgery. Curr. Opin. Ophthalmol. 2018; 29 (4): 323–7. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000493>
20. Иошин И.Э., Хачатрян Г.Т., Виговский А.В. Расчет оптической силы ИОЛ после кераторефракционной хирургии. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2006; 6 (2): 28–32. [Ioshin I.E., Khachatryan G.T., Vigovskij A.V. Calculation of the optical power of IOL after keratorefractive surgery. Refrakcionnaya khirurgiya i oftal'mologiya. 2006; 6 (2): 28–32 (In Russian)].

Поступила: 17.02.2021. Переработана: 20.04.2021. Принята к печати: 25.04.2021

Originally received: 17.02.2021. Final revision: 20.04.2021. Accepted: 25.04.2021

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

Игорь Эдуардович Иошин — д-р мед. наук, профессор, руководитель центра офтальмологии

Для контактов: Игорь Эдуардович Иошин,  
atolchinskaya@mail.ru

FSBU Clinical Hospital, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107143, Russia  
Igor E. Ioshin — Dr of Med. Sci., professor, head of the ophthalmology department of the center for ophthalmology

Contact information: Igor E. Ioshin,  
atolchinskaya@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-126-129>



# О повышении внутриглазного давления после интравитреальных инъекций

С.М. Бауэр<sup>1</sup>, Е.Б. Воронкова<sup>1</sup> ✉, К.Е. Котляр<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская набережная, д. 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Россия

<sup>2</sup> Ахенский университет прикладных наук, ул. Хайнрих-Муссман, д. 1, Юлих, 52428, ФРГ

**Цель работы** — подчеркнуть необходимость учета важных биомеханических факторов (биометрических параметров глаз пациентов, точность тонометров), а также дизайна процедуры при анализе и интерпретации клинических данных о непосредственном повышении истинного внутриглазного давления сразу после интравитреальных инъекций.

**Ключевые слова:** интравитреальные инъекции; тонометрия; внутриглазное давление; биомеханика глаза

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Бауэр С.М., Воронкова Е.Б., Котляр К.Е. О повышении внутриглазного давления после интравитреальных инъекций. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 126-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-126-129>

## On elevation of intraocular pressure after intravitreal injections

Svetlana M. Bauer<sup>1</sup>, Eva B. Voronkova<sup>1</sup> ✉, Konstantin E. Kotliar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg University, 7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russia

<sup>2</sup> Aachen University of Applied Sciences, Heinrich-Mussmann-Str. 1, Jülich, 52428, Germany  
[e.voronkova@spbu.ru](mailto:e.voronkova@spbu.ru)

*The aim of this work is to emphasize the need to take into account several important biomechanical factors (biometrical parameters of patient's eyes accuracy of tonometers) as well as the design of the procedure when interpreting clinical data of immediate IOP elevation after intravitreal injections.*

**Keywords:** intravitreal injections; tonometry; intraocular pressure; eye biomechanics

**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:** Bauer S.M., Voronkova E.B., Kotliar K.E. On elevation of intraocular pressure after intravitreal injections. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 126-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-126-129>



Известно, что в последние годы интравитреальные инъекции (ИВИ) стали широко использоваться как способ лечения глазных заболеваний. К этому привело создание и внедрение новых таргетных медицинских препаратов. Еще некоторое время назад ИВИ выполнялись при небольшом числе редких заболеваний. Сейчас, как отмечается в [1], ИВИ стали широко распространенной хирургической процедурой. Число проводимых ИВИ, начиная с 2004 г., увеличивается экспоненциально. В США после 2010 г. процедуры, связанные с ИВИ, проводятся чаще, чем операции по удалению катаракты [2]. Отмечается, что число операций по удалению катаракты каждый год в среднем остается одинаковым, в то же время в 2019 г. только в США было сделано около 6 млн ИВИ [1].

Следует отметить, что число публикаций, связанных с ИВИ, также растет по экспоненциальному закону. Так, с 2001 до 2009 г. было опубликовано около 2,5 тыс. научных работ, связанных с ИВИ [3], при этом по сайту поисковой системы PubMed можно определить, что за последнее десятилетие, с 2010 по 2020 г., появилось в 5 раз больше работ.

Обзорная публикация Э.В. Бойко и соавт. освещает многие практические аспекты применения ИВИ в офтальмологии [3]. В этой работе кратко описана и история развития ИВИ как метода лечения, и рекомендации по выполнению инъекций, и история публикаций работ по инъекциям. Отмечается, что для снижения частоты осложнений после ИВИ эксперты в этой области в разных странах пришли к необходимости создания единого протокола техники их проведения. Первый такой протокол был создан в США в 2004 г. [4]. Чуть позже такие протоколы создали офтальмологические общества Германии — в 2005 г. [5], Франции, Испании и Великобритании — в 2006 г. [6].

Большая часть публикуемых работ по тематике ИВИ связана, конечно, с показаниями к применению, используемыми препаратами и осложнениями после ИВИ. Много публикаций, связанных с ИВИ, посвящено методике и технике проведения инъекций. В некоторых работах обсуждаются помещения для выполнения ИВИ и сопутствующие обстоятельства. Так, в недавней публикации J. Raevs с соавт. [1] отмечается, что исполнение классической музыки перед ИВИ и во время этой процедуры уменьшает нервное напряжение пациентов.

Во многих работах отмечается и обсуждается кратковременное увеличение внутриглазного давления (ВГД) непосредственно после введения ИВИ, так как даже такой кратковременный скачок ВГД выше определенного индивидуального уровня может привести к нарушению кровообращения сетчатки и диска зрительного нерва [3, 7–9]. Важно в каждом конкретном случае оценить возможный уровень изменения ВГД в результате инъекции и риск для отдельного пациента. На основе этих данных теоретически возможно рекомендовать уменьшенную дозу препарата для отдельных больных (в настоящее время инъекции имеют стандартный объем: 0,05 или 0,1 мл, определяемый фирмой-производителем). Насколько известно авторам, такой индивидуальный подход пока не получил широкого применения на практике.

Следует подчеркнуть, что необходимо различать резкое кратковременное повышение ВГД непосредственно после введения инъекции, которое зависит от объема введенного препарата, биометрических параметров глазного яблока и биомеханических свойств его структур [10, 11], и долговременное повышение ВГД, которое может быть вызвано именно химическим составом введенного препарата [8], а также и его побочным патофизиологическим воздействием. Хотя оба этих эффекта были отмечены разными исследователями, они имеют различную природу, физические и физиологические

особенности. Долговременное повышение ВГД после ИВИ за счет побочных эффектов медикаментозного воздействия введенных препаратов подробно обсуждалось и обсуждается в клинике [1–4]. В этой статье мы бы хотели остановиться именно на непосредственном кратковременном повышении ВГД в ходе ИВИ.

Действительно, после внезапного увеличения внутриглазного объема в ходе ИВИ ВГД резко увеличивается, в некоторых случаях — до 70 мм рт. ст. [10, 11]. С точки зрения биомеханики этот эффект очевиден и неизбежен. Он может быть ослаблен так называемым парацентезом, дополнительным надрезом, который используют некоторые хирурги в своей практике [10], а также так называемым «лекажем», утечкой введенного препарата в месте укола как во время, так и сразу после инъекции, которая мгновенно сглаживает истинный подъем ВГД [10]. В зависимости от биомеханических особенностей глазного яблока этот «первичный» эффект повышения ВГД, как правило, нивелируется в течение первых 5–15 мин после ИВИ, видимо, за счет функционирования системы циркуляции внутриглазной жидкости [12, 13]. Очевидно, что измерение ВГД вскоре после ИВИ, но спустя более 15 мин просто пропускает эту неизбежную кратковременную фазу повышения офтальмотонуса. Выводы на основе таких «запоздалых» измерений ВГД могут ввести в заблуждение исследователей. Так, например, в работе [14] отмечается: «Некоторые исследователи полагают, что механизм краткосрочного повышения ВГД непосредственно после ИВИ связан с изменением объема внутриглазной жидкости. По данным S. Bakri с соавт. [8], после 212 ИВИ триамцинолона (4 мг в 0,1 мл), пегаптаниба (0,3 мг в 0,09 мл) и бевацизумаба (1,25 мг в 0,05 мл) не было найдено статистически значимых различий в среднем показателе ВГД, несмотря на разницу введенного объема. Это заключение подтверждает наличие локального гомеостатического механизма, обеспечивающего возможность адаптации функциональных механизмов глаза к одномоментному введению раствора лекарственных веществ разного объема [12]». Тем не менее нужно отметить, что, хотя цитируемая работа [8] называется «Immediate intraocular pressure change following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab», т. е. «немедленное изменение ВГД...», речь идет об изменении ВГД через 30 мин после ИВИ. Непосредственное увеличение ВГД из-за увеличения внутреннего объема глазного яблока через такое относительно долгое время нивелируется, как раз за счет упоминаемого в работах [12, 14] «локального гомеостатического механизма», суть которого, видимо, заключается в физиологической регуляции оттока водянистой влаги. При этом от параметров глазного яблока зависит, за какое время происходит восстановление начального уровня ВГД [12]. Кроме того, можно предположить, что повышенное в ходе ИВИ ВГД в глазах с нарушенной циркуляцией внутриглазной жидкости, например при глаукоме, может привести к более высоким пикам ВГД и более медленному восстановлению базового офтальмотонуса.

Таким образом, в работе S. Bakri и соавт. [8] сравнивается влияние соответствующих лекарственных препаратов именно на долговременное повышение ВГД, а не непосредственное повышение ВГД в ходе ИВИ, которое авторы «пропустили» в дизайне своего исследования.

По нашему мнению, «немедленное» повышение ВГД, безусловно, связано с объемом инъекции и параметрами оболочки глаза [10]. Простейшая модель оценки изменения внутреннего давления  $\Delta p$  в изотропной сферической упругой оболочке при введении небольшого дополнительного объема  $\Delta V$  дает соотношение:

$$\Delta p \cong \Delta V \frac{E h}{2\pi R^4(1-\gamma)}.$$

Здесь  $E, \gamma$  — модуль упругости и коэффициент Пуассона оболочки,  $h, R$  — толщина и радиус оболочки. Формула показывает, что изменение давления пропорционально величине введенного дополнительного объема. Это согласуется с клиническими данными [10, 12]. Более внимательный анализ показывает, что при одном и том же  $\Delta V$  в глазах большего объема (большой радиус  $R$ ), например у миопов, повышение давления будет менее выражено, чем, например, у гиперметропов. Этот аспект также был подробно проанализирован нами ранее [10].

Необходимо отметить, что в опубликованных клинических исследованиях ВГД часто измеряется до и после ИВИ различными тонометрами [10, 13]. Обычно ВГД до инъекции измеряется достаточно точно, иногда даже несколькими тонометрами. Поскольку наибольший подъем ВГД может быть измерен в течение очень короткого времени непосредственно после ИВИ, ВГД в этой ситуации чаще всего измеряется еще в операционной портативными скрининговыми тонометрами, такими как, например, iCare Pro (iCare, Финляндия), Schiotz или Tonopen (Reichert, США). Точность этих тонометров далеко не идеальна, особенно при высоких значениях ВГД [15, 16], т. е. как раз в диапазоне, который особенно важен для регистрации наибольшего подъема ВГД после ИВИ [10]. Работы, посвященные сравнительному анализу тонометров [15–18], говорят о том, что методы тонометрии по Маклакову и по Goldmann (с коррекцией на толщину роговицы) являются наиболее надежными в клинической практике. В то же время, например, «методика iCare указывает на уровень ВГД, приближенный к уровню истинного ВГД, что не позволяет отнести ее к разряду прецизионных» [15]. В работе [15] отмечается также, что наиболее существенной оказалась разница в показателях тонометров в диапазоне «высокой» нормы ВГД, причем более низкими оказались значения, определенные тонометром iCare.

При измерении подъема ВГД в ходе ИВИ проблему точности измерительных приборов дополняют важные клинические аспекты. В клинической практике максимальный уровень подъема ВГД при ИВИ не всегда может быть корректно оценен, поскольку ВГД, очевидно, достигает своего максимума во время инъекции и относительно быстро уменьшается с течением времени. Технически возможно измерение портативным тонометром в течение первых 30 с после инъекции [9, 12], но истинный пик ВГД и при этом искажается.

Таким образом, цифры непосредственного подъема ВГД в разных исследованиях ИВИ даже одной и той же дозы препарата напрямую зависят от дизайна исследования (прежде всего — времени измерений), биометрических и биомеханических параметров глаз пациентов (возраст, пол, размеры глазного яблока), а также характеристик используемых в этих исследованиях тонометров. Этим легко можно объяснить довольно большой разброс данных о внезапном подъеме ВГД после ИВИ в работах разных исследователей [2, 3, 8, 10, 13] и не всегда корректные предпосылки при разработке биомеханических моделей изменения ВГД при ИВИ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует помнить, что резкое кратковременное повышение ВГД сразу после инъекции зависит от введенного объема препарата, в то время как долговременное повышение ВГД, которое может быть вызвано именно химическим составом препарата и его побочными эффектами, проявляется

позже. При оценке изменения истинного ВГД сразу после ИВИ следует принимать во внимание дизайн исследования, биометрические параметры глаза пациентов и точность тонометров, которые используются при измерении ВГД до и после ИВИ.

## Литература/References

1. *Raeviv J., Hariprasad S.M., Shrier E.M.* Intravitreal injections: minimizing the risk and maximizing comfort. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2020; 51 (1): 5–8. doi: 10.3928/23258160-20191211-01
2. *Avery R.L., Bakri S.J., Blumenkranz M.S., et al.* Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina*. 2014; 34 (3) 1–18. doi: 10.1097/IAE.0000000000000399
3. *Бойко Э.В., Сосновский С.В., Березин Р.Д., Качерович П.А., Тавилова Д.А.* Интравитреальные инъекции: теория и практика. *Офтальмологические ведомости*. 2010; 3 (2): 28–35. [Boyko E.V., Sosnovskiy S.V., Berezin R.D., Kacherovich P.A., Tavtilova D.A. Intravitreal injections: theory and practices. *Ophthalmology journal*. 2010; 3 (2): 28–35 (in Russian)].
4. *Aiello L.P., Brucker A.J., Chang S., et al.* Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*. 2004; 24 (5): 3–19. doi: 10.1097/00006982-200410001-00002
5. *Jaissle G.B., Szurman P., Bartz-Schmidt K.U.* Empfehlung für die Durchführung von intravitrealen Injektionen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2005; 222 (5): 390–5. doi: 10.1055/s-2005-858231
6. *Korobelnik J.F., Cochereau I., Cohen S.Y., et al.* Description des pratiques pour la réalisation des injections intra-vitréennes. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2006; 29 (6): 82–6. doi: 10.1016/S0181-5512(06)73754-8
7. *Бубнова И.А., Юлова А.Г.* Изменение морфометрических параметров ДЗН на фоне острого повышения ВГД после интравитреальных инъекций. *Национальный журнал Глаукома*. 2016; 15 (2): 54–60. [Bubnova I.A., Yulova A.G. Optic nerve head changes with acute IOP elevation after intravitreal injections. *National journal of glaucoma*. 2016; 15 (2): 54–60 (in Russian)].
8. *Bakri S., Pulido J., McCannell C., et al.* Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye*. 2009; 23 (1): 181–5. doi: 10.1038/sj.eye.6702938
9. *Wen J., Chen C., Rezaei K., et al.* Optic nerve head perfusion before and after intravitreal anti-vascular growth factor injections using Optical Coherence Tomography-based Microangiography. *J. Glaucoma*. 2019; 28 (3): 188–93. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001142>
10. *Kotliar K., Maier M., Bauer S., et al.* Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: clinical results and biomechanical model. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2007; 85: 777–81. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.00939.x
11. *Hollands H., Wong J., Bruen R., et al.* Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2007; 42 (6): 807–11. doi: 10.3129/j07-172
12. *Першин Б.С., Козлова И.В., Ермолаев А.П.* Взаимосвязь изменений внутриглазного давления и гемодинамических показателей глаза при введении жидкости в витреальную полость. *Экспериментальное исследование*. Глаукома. 2012; 1: 16–9. [Pershin B.S., Kozlova I.V., Ermolaev A.P. Experimental evaluation of correlation between intraocular pressure fluctuation and hemodynamic indices of the eye after intravitreal injection. *Glaucoma*. 2012; 1: 16–19 (in Russian)].
13. *Fuest M., Kotliar K., Walter P., Plange N.* Monitoring intraocular pressure changes after intravitreal Ranibizumab injection using rebound tonometry. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2014; 34 (4): 438–44. doi: 10.1111/opro.12134
14. *Бубнова И.А., Кургузова А.Г.* Изменение уровня ВГД после интравитреальных инъекций. *Вестник офтальмологии*. 2018; 4: 47–51. [Bubnova I.A., Kurguzova A.G. Changes in intraocular pressure after intravitreal injections. *Vestnik oftalmologii*. 2018; 4: 47–51 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma201813404147
15. *Волкова Н.В., Юрьева Т.Н., Швеиц Л.В., Михалевич И.М.* Корреляция и поправочные коэффициенты при различных видах тонометрии. *Сообщение 1*. Глаукома. 2015; 14 (3): 11–8. [Volkova N.V., Yurieva T.N., Shvetz L.V., Mikhalevich I.M. Correlation and correction factors for different types of tonometry. Report 1. *National Journal Glaucoma*. 2015; 14 (3): 11–8 (in Russian)].
16. *Волкова Н.В., Юрьева Т.Н., Швеиц Л.В., Михалевич И.М.* Корреляция и поправочные коэффициенты при различных видах тонометрии. *Сообщение 2*. Глаукома. 2016; 15 (1): 37–45. [Volkova N.V., Yurieva T.N., Shvetz L.V., Mikhalevich I.M. Correlation and correction factors for different types of tonometry. Report 2. *Glaucoma*. 2016; 15 (1): 37–45 (in Russian)].
17. *Макашова Н.В., Чжан Г., Васильева А.Е.* Методы тонометрии и роль различных проб в ранней диагностике глаукомы (часть 1). *Национальный журнал глаукома*. 2014; 13 (3): 88–94. [Makashova N.V., Zhang G., Vassilieva A.E. Tonometry methods and the role of different samples in the early diagnosis of glaucoma (part 1). *National journal glaucoma*. 2014; 13 (3): 88–94 (in Russian)].

**Вклад авторов в работу:** С.М. Бауэр — идея публикации, подготовка первоначального и финального текста статьи; Е.Б. Воронкова, К.Е. Котляр — участие в написании статьи и подготовке финального текста статьи к публикации.

**Author's contribution:** S.M. Bauer — concept of the article, preparation of the initial and final text for publication; E.B. Voronkova, K.E. Kotliar — participation in the writing of the article and its final preparation for publication.

Поступила: 23.08.2020. Переработана: 08.09.2020. Принята к печати: 11.09.2020

Originally received: 23.08.2020. Final revision: 08.09.2020. Accepted: 11.09.2020

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,  
Университетская набережная, д. 7/9, Санкт-Петербург, 199034,  
Россия

**Светлана Михайловна Бауэр** — д-р физ.-мат. наук, профессор

**Ева Боруховна Воронкова** — канд. физ.-мат. наук, доцент

Университет прикладных наук, ул. Хайнрих-Муссман, д. 1, Ахен, Юлих,  
52428, ФРГ

**Константин Ефимович Котляр** — д-р биол. наук, канд. техн. наук,  
профессор

**Для контактов:** Ева Боруховна Воронкова,  
e.voronkova@spbu.ru

Saint-Petersburg University, 7-9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg,  
199034, Russia

**Svetlana M. Bauer** — Dr. of Phys. and Math. Sci., professor

**Eva B. Voronkova** — Cand. of Phys. and Math. Sci., associate professor  
Aachen University of Applied Sciences, Heinrich-Mussmann-Str. 1, Jülich,  
52428, Germany

**Konstantin E. Kotliar** — Cand. of Phys. and Math. Sci., Dr. of Biol. Sci.,  
professor

**Contact information:** Eva B. Voronkova,  
e.voronkova@spbu.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-130-136>



# Кератопластика при кератоконусе: преимущества и недостатки

М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов✉, А.Ф. Зайнетдинов

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН Республики Башкортостан», ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450077, Россия

*Кератоконус — прогрессирующая двусторонняя эктазия роговицы, сопровождающаяся потерей зрения из-за высокого нерегулярного астигматизма, что является ведущим показанием для трансплантации роговицы. В обзоре представлены имеющиеся на сегодняшний день в арсенале хирургов различные методики трансплантации роговицы при кератоконусе, проанализированы их преимущества и недостатки.*

**Ключевые слова:** кератоконус; глубокая передняя послойная кератопластика; сквозная кератопластика; пересадка роговицы; отторжение трансплантата

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Зайнетдинов А.Ф. Кератопластика при кератоконусе: преимущества и недостатки. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 130-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-130-136>

# Keratoplasty for keratoconus: advantages and disadvantages

Mukharram M. Bikbov, Emin L. Usubov✉, Artur F. Zaynetdinov

Ufa Eye Research Institute, 90, Pushkin St., Ufa, 450077, Bashkortostan, Russia  
[emines.us@inbox.ru](mailto:emines.us@inbox.ru)

*Keratoconus is a progressive bilateral corneal ectasia, accompanied by loss of vision due to high irregular astigmatism, which is the leading indication for corneal transplantation. The review presents a variety of surgical corneal transplantation techniques for keratoconus available today and discussed their advantages and disadvantages.*

**Keywords:** keratoconus; deep anterior lamellar keratoplasty; penetrating keratoplasty; corneal transplant; graft rejection

**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:** Bikbov M.M., Usubov E.L., Zaynetdinov A.F. Keratoplasty for keratoconus: advantages and disadvantages. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 130-6 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-130-136>

В данном обзоре представлены современные методы лечения терминальных стадий кератоконуса, которые существенно изменились в последние десятилетия.

Кератоконус (КК) — невоспалительное заболевание, характеризующееся прогрессирующим истончением, выпячиванием и деформацией роговицы, которое может привести к нерегулярному астигматизму и последующему

снижению остроты зрения [1, 2]. Заболевание обычно начинается в период полового созревания и прогрессирует до 30 лет. Согласно данным литературы, распространенность КК значительно варьирует: от 8,8 до 54,4 случая на 100 000 населения, заболевание затрагивает как мужчин, так и женщин. Потеря зрения происходит в первую очередь в связи с развитием нерегулярного астигматизма и

близорукости, а также рубцеванием роговицы. В конечном итоге около 12–20 % людей трудоспособного возраста нуждаются в трансплантации роговицы [3, 4].

Кератопластика — это термин, включающий в себя хирургические процедуры, выполняемые на роговице, в том числе нетрансплантационные. В данном обзоре литературы речь пойдет о трансплантационных методах кератопластики. Но необходимо отметить такие известные нетрансплантационные методики, как фемтолазерная рефракционная аутокератопластика (ФРАК) и интерламеллярная кератопластика.

ФРАК — это хирургическое ремоделирование конически измененной роговицы посредством глубокой двухэтапной непроникающей резекции стромы роговицы с последующим ушиванием роговичной раны, предложенное Г.В. Ситник и соавт. [5]. Таким образом, при применении данного метода производят восстановление более физиологичного профиля и оптических свойств с помощью собственной роговицы. Несомненными преимуществами этой методики является отсутствие необходимости в донорской роговице, непроникающий характер операции и, следовательно, отсутствие риска развития иммунного конфликта [5–7].

Интрастромальная кератопластика состоит в интерламеллярной имплантации различных биосовместимых материалов для уплощения деформированной при КК роговицы. В далеко зашедших случаях производят также имплантацию стромального донорского трансплантата в области истонченного участка роговицы, препятствующего процессу дальнейшей кератэктазии. Метод разработан В.Р. Мамиконяном и соавт. в 2014 г. Его преимуществом является малоинвазивность, безопасность, а также возможность предотвращения применения в дальнейшем радикальных видов кератопластики [8–10].

До недавнего времени единственным методом хирургического лечения КК являлась сквозная кератопластика (СКП), и сейчас этот метод наиболее распространен при далеко зашедших стадиях заболевания, а также при низкой плотности эндотелиальных клеток роговицы реципиента, после перенесенного острого КК и при наличии рубца, затрагивающего глубокие слои роговицы [11, 12].

Выполнение кератопластики при КК имеет ряд своих особенностей, а выбор той или иной методики требует соблюдения определенных постулатов. В случаях, когда отсутствует явная эндотелиальная недостаточность, глубокие стромальные рубцы, затрагивающие десцеметову мембрану (ДМ), и когда рубец не находится в оптической зоне роговицы, можно применять послойные методы. Тем не менее возможны разрывы ДМ в области рубца (при использовании техники «большого пузыря»), и в таком случае операцию вынужденно переводят в СКП.

В целом методика СКП при КК мало отличается от техники, используемой при других заболеваниях, но необходимо учитывать тот момент, что область истончения роговицы должна быть полностью удалена во избежание развития рецидива заболевания [13]. Следовательно, степень истончения роговицы и ее границы должны быть определены перед операцией с помощью щелевой лампы, так как область конуса трудно распознать через операционный микроскоп. При далеко зашедших стадиях лучше определять границы по кольцу Флейшера, так как, ориентируясь только на данные кератотопографии роговицы, можно допустить погрешность в определении границы зоны истончения. Исходя из этих данных определяется размер ложа реципиента, обычно чуть больше диаметра зоны конуса роговицы. Однако в случаях большого размера трансплантата (8,5 мм и выше), частичной

его децентрации относительно оптической оси при сильном истончении роговицы, доходящей до перилимбальной зоны, риск отторжения трансплантата увеличивается, что необходимо учитывать в послеоперационном периоде [14]. Трансплантат, как правило, на 0,25 мм меньше в диаметре, чем ложе роговицы реципиента, для возможности уплощения роговицы при наложении швов, что позволяет уменьшить послеоперационную близорукость [15]. Однако в этом случае может потребоваться наложение дополнительных швов, а в отдаленном послеоперационном периоде могут возникнуть сложности в применении контактных линз, риск невозможности лазерной коррекции, а также получения менее предсказуемых результатов при дальнейшей интраокулярной коррекции [16].

J. Lanier и соавт. [17] показали, что передне-задняя осевая (ПЗО) длина глаза может быть важным фактором в возникновении рефракционной ошибки после СКП. ПЗО имеет достаточно большой разброс: от 18 до 27 мм. Уплотнение роговицы в относительно коротком глазу может привести к значительной послеоперационной гиперметропии, поэтому при ПЗО меньше 20,5 мм диаметр трансплантата должен быть равным диаметру ложа роговицы реципиента. С учетом вышесказанного уплощение донорской роговицы может обеспечить хороший визуальный результат пациентам с КК.

СКП следует рассматривать как радикальный и потенциально универсальный метод хирургического лечения КК, позволяющий получить достаточно хороший функциональный результат. Однако у СКП, наряду с главными недостатками, такими как «открытое небо» и неаутологичный эндотелий, есть еще один существенный недостаток — потеря эндотелиальных клеток, вследствие чего срок жизни трансплантата, по данным разных авторов, составляет 15–20 лет [18, 19]. Решением этой проблемы явилось внедрение в клиническую практику щадящего хирургического подхода — глубокой передней послойной кератопластики (DALK), при которой не подверженный патологическим изменениям эндотелиальный слой и ДМ роговицы реципиента остаются незатронутыми, а функциональный результат эквивалентен результатам СКП. В настоящее время метод DALK-хирурги для лечения КК стараются применять все чаще. Основное преимущество DALK перед СКП в долгосрочной перспективе — это непроникающий характер операции и отсутствие контакта трансплантата с внутриглазной жидкостью, что снижает выраженность иммунного ответа, риск эндотелиального отторжения трансплантата и вероятность внутриглазных осложнений.

Основной целью DALK при КК является сохранение глубоких слоев роговицы — ДМ и собственного эндотелиального слоя путем рассечения стромы как можно ближе к ДМ. Несмотря на все преимущества DALK, метод не является широко распространенным. Основным его недостатком является сложность самой процедуры, особенно рассечение стромальной ткани вплоть до ДМ, соответственно требуется больше времени на вмешательство и увеличивается время наркоза пациента.

Одной из основных проблем при DALK является интраоперационная перфорация ДМ. Риск этого осложнения возрастает при толщине роговицы менее 250 мкм, а также недостаточной опытности хирурга [20]. В зависимости от размера перфорации хирург может перейти на СКП, при микроперфорации возможно продолжение выполнения DALK, использование фибринового клея для закрытия разрыва [21]. Проблемой микроперфорации является возникновение двойной передней камеры и постоянный

послеоперационный отек роговицы. Встречаемость псевдо-передней камеры или двойной передней камеры — около 1 %. Это может произойти из-за просачивания влаги из передней камеры через микроперфорацию под трансплантат или из-за неполного удаления вискоэластика между трансплантатом и ДМ. Проблему можно решить дренированием влаги из-под трансплантата и введением воздуха в переднюю камеру, тогда как при небольшой псевдокамере процесс может решиться самостоятельно [22].

Перфорация ДМ остается достаточно распространенным осложнением при DALK. За последние годы было предложено много вариаций осуществления стандартной техники выполнения послойного рассечения и удаления поверхностных слоев роговицы. Например, рассечение может быть сделано алмазным ножом, нейлоновой проволокой, микрокератомом или фемтосекундным лазером [23, 24]. Для лучшей визуализации глубины рассечения используют трипановый синий, ультразвук или оптическую когерентную томографию (ОКТ) в реальном времени [25].

Основным способом отделения ДМ от глубоких слоев стромы является метод «большого пузыря», описанный А. Amayem, М. Anwar [26] в 2000 г., М. Anwar, К. Teichmann [27] в 2002 г., предполагающий отслоение ДМ с помощью воздуха. Остатки стромальной ткани над ДМ выкраиваются с помощью ножниц, что создает риски ее повреждения. Для исключения случайной перфорации ДМ в ряде случаев может использоваться вискоэластик. Отделенная ДМ имеет характерную гладкую поверхность [28].

Очень часто при планировании DALK хирург может ограничиться предесцеметической DALK (pdDALK), оставляя остаточную строму для снижения рисков интраоперационных осложнений в виде прорыва ДМ. В литературе кератопластику с неполной стромальной диссекцией и не полностью оголенной ДМ часто называют «предесцеметическая». Ввиду того, что методика выполнения этого этапа операции мануальная, интерфейс получается недостаточно ровным, и нередко возникает помутнение в месте контакта «stroma —stroma», что сказывается на функциональном результате. Каждый хирург выбирает для себя наиболее удобную технику, нет единого стандарта выполнения такой операции, и чаще всего хирургу приходится выделять ДМ вручную. Частота прорыва ДМ составляет, по данным разных авторов, от 0 до 50 %, что в большинстве случаев подразумевает переход на СКП [29–31].

В 1999 г. G. Melles и соавт. [32] представили метод визуализации толщины роговицы и глубины рассечения стромы во время операции путем создания оптического интерфейса в задней части роговицы за счет заполнения передней камеры воздухом. Разница в показателе преломления между воздухом и тканью роговицы создает характерный рефлекс, который используется для определения расстояния между инструментом и ДМ и оценки количества оставшейся стромы. Для облегчения рассечения ткани роговицы возможно также введение в стромальный карман вискоэластика.

В последнее десятилетие, благодаря появлению фемтосекундного лазера, одной из наиболее важных инноваций в области трансплантации роговицы, у хирурга появилась возможность послойной диссекции с высокой точностью. Фемтосекундная лазерная технология позволяет подготовить роговицу донора и реципиента без термического или механического повреждения окружающей ткани для всех видов кератопластики [12, 33]. Она позволяет достичь большей точности, чем обычные ручные методы трепанации и, следовательно, приводит к меньшей неровности горизонтального интерфейса, способствуя более быстрой и качественной визуальной реабилитации пациентов [34, 35].

Использование фемтосекундного лазера при DALK позволяет избежать мануальной трепанации передних слоев роговицы и выкроить роговицу на определенной глубине, близкой к эндотелию. Остаточную строму удаляют, впрыскивая воздух через иглу, введенную между ДМ и остаточной стромой, что приводит к образованию пузыря между этими слоями, облегчая удаление остаточной стромы [36]. По данным С.К. Демьянченко и соавт. [37], применение фемтосекундного лазера при DALK способствует повышению частоты формирования «большого пузыря» по сравнению с традиционной DALK. Таким образом, применение фемтосекундного лазера при DALK значительно снижает частоту перфорации ДМ по сравнению с мануальной техникой.

Учитывая высокий риск возникновения интраоперационного осложнения (перфорации ДМ) при DALK, необходимо отметить, что pdDALK с появлением фемтосекундного лазера стала применяться еще чаще. Благодаря лазеру, фемтоассистированную pdDALK технически осуществить легче, чем DALK, выполненную по типу «большого пузыря» или мануально с выделением ДМ. Преимуществом этого вида кератопластики является техническая простота выполнения и сведение к минимуму возникновения интраоперационного осложнения в виде перфорации ДМ, а также отсутствие послеоперационной потери эндотелиальных клеток в связи с тем, что не происходит механической травмы в момент рассечения стромы над ДМ.

Фемтолазер также позволяет структурировать эти разрезы, придавая им различную форму (часто упоминается грибовидная или зигзагообразная), создавая очень точный разрез путем фокусировки энергии лазера на определенной глубине, а затем и рассечь ткани, не вызывая каких-либо дополнительных повреждений внутренних структур [38]. Это позволяет получить идеальное сопоставление роговицы донора и реципиента и способствует более быстрому восстановлению зрения [39]. Согласно данным литературы [40], зигзагообразные разрезы, благодаря большей площади соприкосновения краев «донор — реципиент», способствуют получению лучшего результата при сопоставлении краев раны, быстрому заживлению в раннем послеоперационном периоде, а также более крепкому послеоперационному рубцу в позднем послеоперационном периоде. Теоретически это должно свести к минимуму послеоперационный астигматизм, такой вид соединения неправильной формы обеспечивает также идеальные клеящиеся поверхности, что позволяет использовать фибриновый клей. В литературе описано применение фибринового клея при кератопластике с прямым разрезом [41]. В других исследованиях показано, что фемтосекундные зигзагообразные разрезы позволили добиться лучшей остроты зрения и меньшего индуцированного астигматизма по сравнению с обычным плоским разрезом [42].

С помощью фемтосекундного лазера pdDALK удалось стандартизировать и выполнять с получением достаточно ровного интерфейса. Однако, учитывая остаточную строму роговицы и фиксацию трансплантата «край в край», при данной методике не удастся сделать роговицу достаточно плоской и придать ей правильную сферическую поверхность, даже если применить трансплантат с меньшим диаметром, чем ложе роговицы реципиента, что, соответственно, приводит к более низкому функциональному результату из-за остаточной аметропии [43].

В повседневной клинической практике визуальные результаты DALK могут быть немного хуже или менее предсказуемыми, чем при СКП, в связи с возможными проблемами



в отношении толщины остаточной стромы и складок ДМ. Тем не менее отсутствующий риск развития эндотелиальной недостаточности компенсирует эту разницу.

N. Ardjomand и соавт. [44] продемонстрировали, что качество зрения после кератопластики зависит от толщины остаточной стромы роговицы реципиента. Установлено, что послеоперационная острота зрения после pdDALK аналогична таковой после СКП, если остаточная толщина стромы составляла меньше 20 мкм, а при остаточной толщине стромы больше 80 мкм выявили значительное снижение функционального результата. Этот вопрос пока не до конца изучен, поэтому в дальнейших исследованиях стоит учитывать осевую длину глаза, диаметр трансплантата и толщину остаточной стромы.

Одной из основных причин низкого зрения в отдаленные сроки после кератопластики является прогрессивное снижение плотности эндотелиальных клеток (ПЭК). По данным ряда авторов, DALK обуславливает снижение ПЭК примерно до 10 % за первый год, и эта потеря происходит в основном в раннем послеоперационном периоде, с последующими инволюционными изменениями, что также приводит к снижению ПЭК [45, 46]. Однако имеется существенная разница в динамике потери ПЭК в зависимости от выбранной техники хирургического вмешательства.

По данным W. Reinhart J. и соавт. [47], потеря эндотелиальных клеток в течение 6 мес после проведенной DALK сопоставима с физиологической потерей в неоперированных глазах. В исследовании Y. Chen и соавт. [48] выявлено прогрессивное снижение количества эндотелиальных клеток после DALK и СКП, более значимое в последнем случае: в среднем 9,12 и 20,79 % соответственно. Y. Zhang и соавт. [49] показали, что потеря эндотелиальных клеток достигает 34,6 % после СКП, в то время как после DALK — всего 13,9 %. A. Abdelkader и соавт. [50] связывают уменьшение ПЭК после операции с механической травмой вследствие послойного рассечения ткани над ДМ. Кроме того, воздух, который вводится в переднюю камеру для репозиции внутренних слоев роговицы, токсичен для эндотелия.

Реакция отторжения трансплантата в первые 3 года после DALK возникает намного реже — в 1–5 % случаев, тогда как при СКП она варьирует от 13 до 31 %, при этом увеличение внутриглазного давления (ВГД) отмечается соответственно в 1,3 и 42 % случаев [32, 48]. Это связано с отсутствием необходимости длительного применения стероидов при DALK [51].

Наряду с осложнениями после СКП (воспалительного характера, эндотелиальное отторжение, болезнь трансплантата), связанными с самой техникой операции («открытое небо» и неаутологичный эндотелий), в литературе описываются случаи других осложнений, например в 1962 г. A. Urrets-Zavalía (Аргентина) опубликовал статью о фиксированном расширенном зрачке и вторичной глаукоме у больных, которые перенесли СКП по поводу КК. Автор описал 5 клинических случаев с осложнениями среди 225 прооперированных больных на протяжении 12 лет, у которых наблюдались необратимый мириаиз, атрофия радужки и повышенное ВГД. Данное осложнение значительно реже встречается после DALK, но есть специфические осложнения, которые возникают при передних послойных кератопластиках [52].

Y. Lu и соавт. [53] оценили послеоперационную близорукость, которая составила в группе пациентов после pdDALK:  $-9,43 \pm 7,44$  D (8 из 10 глаз имели послеоперационную близорукость больше  $-6,0$  D) — и в группе после

стандартной DALK:  $-1,03 \pm 1,13$  D (все 10 глаз имели послеоперационную близорукость меньше  $-3,0$  D).

С.Б. Измайлова и соавт. [54] предложили способ интраоперационной профилактики посткератопластического астигматизма, заключающийся в формировании интраламеллярного кармана в периферической части роговицы, куда имплантируют интрастромальное кольцо с последующей фиксацией трансплантата, не захватывая кольцо.

L. Girard и соавт. [55] сообщили об уменьшении величины послеоперационной миопии в случае применения донорского трансплантата при pdDALK диаметром на 0,25 мм меньше, чем у реципиента. В ряде работ указано, что диаметр донорского трансплантата прямо пропорционально зависит от осевой длины глазного яблока [56, 57].

В литературе представлены результаты исследования, подтверждающие улучшение остроты зрения после фемто-секундной лазерной pdDALK у пациентов с КК [53]. Показано, что никакой разницы в максимально скорректированной остроте зрения между pdDALK и стандартной DALK не наблюдается, в то время как функциональные показатели восстанавливаются быстрее в группе стандартной DALK [50, 58].

В ряде работ отмечено, что после СКП наблюдается прогрессивное увеличение астигматизма — в 70 % случаев через 10 лет после снятия швов. По данным литературы [13], астигматизм может увеличиться до  $5,48 \pm 3,11$  D через 10 лет, тогда как через год величина астигматизма составляла  $4,05 \pm 2,29$  D, что свидетельствует о возможном позднем развитии рецидива КК. Вероятность выполнения повторной СКП в течение 20 лет составляет 10 %, и со временем этот процент только увеличивается [59]. Учитывая молодой возраст пациентов с КК, можно сделать вывод, что повторная операция после СКП будет выполнена в большинстве случаев.

Известно, что при некоторых стромальных дистрофиях роговицы, таких как зернистая или решетчатая, описываются случаи болезни ткани трансплантата, тогда как при КК случаи рецидива болезни трансплантата описаны в единичных случаях [60]. Чаще всего развитие повторной эктазии и прогрессирующего астигматизма происходит из-за истончения стромы реципиента в месте соединения «донор — реципиент» [13].

S. Feizi и соавт. [61] сообщили о единичном случае, когда возник повторный КК через 49 мес после DALK. Но, учитывая относительно недавнее начало повсеместного применения DALK и длительность промежутка, в течение которого может возникнуть рецидив заболевания после СКП, следует заявить о необходимости дальнейших исследований отдаленных результатов DALK [62].

Еще одним серьезным осложнением после DALK является глубокий кератит, встречающийся достаточно редко, вызванный *Candida*, *Klebsiella pneumonia* и нетуберкулезными микобактериями [63–65]. Консервативное лечение обычно безуспешно, и в большинстве случаев необходима терапевтическая СКП. Васкуляризация может возникнуть из-за воспалительных процессов, вызванных инфекцией или травмой, которые поддаются лечению инъекцией препаратов анти-VEGF [66].

С целью снижения вероятности осложнений в хирургии КК появляются новые методы и техники кератопластик [67]. K. van Dijk и соавт. [68], О.Г. Оганесян и соавт. [69] описали новую технику, когда пациентам с далеко зашедшим КК интрастромально пересаживался боуменов слой, что способствовало незначительному улучшению функциональных результатов, а также остановке прогрессирования заболевания. О. Оганесян и соавт. [70] предложили похожую технику,

но с пересадкой интрастромально ДМ. Пересадка боуменова слоя или ДМ интрастромально позволяет избежать кератопластики или отложить ее проведение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия трансплантационная хирургия при КК претерпела революционное развитие. Современные технологии способствуют оптимизации и повышению точности хирургической техники, что снижает риск развития осложнений и в конечном итоге приводит к улучшению функциональных результатов лечения. На сегодняшний день DALK стала оптимальным хирургическим вмешательством при КК. Внедрение фемтосекундной лазерной технологии повысило точность и предсказуемость отдельных этапов хирургического лечения. Однако в связи с наличием недостатков у каждого из применяемых на сегодняшний день методов кератопластики при КК необходимо дальнейшее совершенствование хирургической техники и, возможно, использования новых методов хирургии далеко зашедших стадий КК.

## Литература/References

1. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение). Москва: изд-во «Офтальмология», 2011. [Bikbov M.M., Bikbova G.M. Ectasia of the cornea pathogenesis, pathomorphology, clinic, diagnostics, therapy. Moscow: Oftal'mologiya. 2011 (in Russian)].
2. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Халимов А.Р. и др. Эктазии роговицы. Избранные лекции ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней АН Республики Башкортостан». Москва: изд-во Апрель; 2018. [Bikbov M.M., Bikbova G.M., Khalimov A.R., et al. Ectasia of the cornea. Selected Lectures. Moscow: April; 2018 (in Russian)].
3. Jhanji V., Sharma N., Vajpayee R.B. Management of keratoconus: current scenario. Br. J. Ophthalmol. 2011; 95 (8): 1044–50. doi: 10.1136/bjo.2010.185868
4. Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Суркова В.К. и др. Клинико-эпидемиологические характеристики первичных кератоктазий в Республике Башкортостан. Точка зрения. Восток-Запад. 2016; 4: 8–10. [Bikbov M.M., Usubov E.L., Surkova V.K., et al. Clinical and epidemiological characteristics of primary keratectasias in the Republic of Bashkortostan. Tochka zrenija. Vostok–Zapad. 2016; 4: 8–10 (in Russian)].
5. Ситник Г.В., Слонимский А.Ю., Слонимский Ю.Б. Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика: первые результаты и перспективы. Офтальмология. 2015; 12 (3): 22–9. [Sitnik G.V., Slonimskij A.Yu., Slonimskij Yu.B. Femtolaser refractive autokeratoplasty: first results and prospects. Ophthalmology in Russia. 2015; 12 (3): 22–9 (in Russian)]. doi:10.18008/1816-5095-2015-3-22-29
6. Ситник Г.В., Слонимский А.Ю., Слонимский Ю.Б., Имишенецкая Т.А. Эффективность фемтолазерной рефракционной аутокератопластики при кератоконусе. Современные технологии в офтальмологии. 2017; 3: 250–2. [Sitnik G.V., Slonimskij A.Yu., Slonimskij Yu.B., Imsheneckaja T.A. Efficiency of femtolaser refractive autokeratoplasty in keratoconus. Modern technologies in ophthalmology. 2017; 3: 250–2 (in Russian)].
7. Тимофеев М.А., Терещенко А.В., Демьяненко С.К. Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика — анализ среднесрочных результатов. Современные технологии в офтальмологии. 2019; 5: 241–4. [Timofeev M.A., Tereshhenko A.V., Dem'janchenko S.K. Femtolaser refractive autokeratoplasty — analysis of medium-term results. Modern technologies in ophthalmology. 2019; 5: 241–4 (in Russian)]. doi: 10.25276/2312-4911-2019-5-241-244
8. Мамиконян В.Р., Аветисов С.Э., Осипян Г.А. и др. Интерламеллярная бандажная кератопластика для лечения прогрессирующего кератоконуса (предварительное сообщение). Вестник офтальмологии. 2015; 131 (1): 18–23. [Mamikonjan V.R., Avetisov S.E., Osipjan G.A., et al. Interlamellar bandage keratoplasty for the treatment of progressive keratoconus (preliminary report). Vestnik oftal'mologii. 2015; 131 (1): 18–23 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma2015131118-23
9. Осипян Г.А., Храйстин Х. Возможности межслойной кератопластики в реабилитации пациентов с кератоконусом. Офтальмология. 2019; 16 (2): 169–73. [Osipjan G.A., Khrajstin Kh. Possibilities of interlayer keratoplasty in the rehabilitation of patients with keratoconus. Ophthalmology in Russia. 2019; 16 (2): 169–73 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2019-2-169-173
10. Осипян Г.А., Шелудченко В.М., Храйстин Х. Современные хирургические методы лечения кератэктазий. Вестник офтальмологии. 2019; 135 (2): 138–43. [Osipjan G.A., Sheludchenko V.M., Khrajstin H. Modern surgical

- methods for the treatment of keratectasias. Vestnik oftal'mologii. 2019; 135 (2): 138–43 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma2019135021138
11. Душин Н.В., Фролов М.А., Гончар П.А. Кератопластика в лечении заболеваний глаз (оптическая, рефракционная, лечебная, косметическая). Москва: РУДН. 2008. [Dushin N.V., Frolov M.A., Gonchar P.A. Keratoplasty in the treatment of eye diseases (optical, refractive, medical, cosmetic). Moscow: RUDN. 2008 (in Russian)].
12. Слонимский Ю.Б., Слонимский А.Ю., Корчуганова Е.А. К вопросу о рациональном ведении пациентов с острым кератоконусом. Офтальмология. 2015; 11 (4): 17–25. [Slonimskij Yu.B., Slonimskij A.Yu., Korchuganova E.A. To the question of rational administered to patients with acute keratoconus. Ophthalmology in Russia. 2015; 11 (4): 17–25 (in Russian)].
13. de Toledo J.A., de la Paz M.F., Barraquer R.I., Barraquer J. Long-term progression of astigmatism after penetrating keratoplasty for keratoconus: evidence of late recurrence. Cornea. 2003 May; 22 (4): 317–23. doi: 10.1097/00003226-200305000-00008
14. Sharif K.W., Casey T.A. Penetrating keratoplasty for keratoconus: complications and long-term success. Br. J. Ophthalmol. 1991; 75 (3): 142–6. doi: 10.1136/bjo.75.3.142
15. Javadi M.A., Mohammadi M.J., Mirdehghan S.A., Sajjadi S.H. A comparison between donor-recipient corneal size and its effect on the ultimate refractive error induced in keratoconus. Cornea. 1993; 12 (5): 401–5. doi: 10.1097/00003226-199309000-00006
16. Kuryan J., Channa P. Refractive surgery after corneal transplant. Curr. Opin. Ophthalmol. 2010; 21 (4): 259–64. doi: 10.1097/ICU.0b013e32833a9abb
17. Lanier J.D., Bullington Jr. R.H., Prager T.C. Axial length in keratoconus. Cornea. 1992 May; 11 (3): 250–4. PMID: 1587134.
18. Малюгин Б.Э., Шилова Н.Ф., Антонова О.П. и др. Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов передней глубокой послойной и сквозной кератопластики по поводу кератоконуса. Офтальмохирургия. 2015; (4): 44–9. [Maljugin B.E., Shilova N.F., Antonova O.P., et al. Comparative analysis of the clinical and functional results of anterior deep layer-by-layer and through keratoplasty for keratoconus. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2015; 4: 44–9 (in Russian)].
19. Fontana L., Parente G., Tassinari G. Clinical outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. Am. J. Ophthalmol. 2007; 143 (1): 117–24. doi: 10.1016/j.ajo.2006.09.025
20. Romano V., Steger B., Kaye S.B. Spontaneous descemet membrane tear after uneventful big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty. Cornea. 2015; 34 (4): 479–81. doi: 10.1097/ICO.0000000000000373
21. Rana M., Savant V. A brief review of techniques used to seal corneal perforation using cyanoacrylate tissue adhesive. Contact Lens and Anterior Eye. 2013; 36 (4): 156–8. doi: 10.1016/j.clae.2013.03.006
22. Sarnicola V., Toro P., Gentile D., Hannush S.B. Descemetic DALK and predescemetic DALK: outcomes in 236 cases of keratoconus. Cornea. 2010; 29 (1): 53–9. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181a31aea
23. Bilgihan K., Ozdek S.C., Sari A., Hasanreisoglu B. Microkeratome-assisted lamellar keratoplasty for keratoconus: stromal sandwich. J. Cataract Refract. Surg. 2003; 29 (7): 1267–72. doi: 10.1016/S0886-3350(02)02055-2
24. Слонимский Ю.Б., Слонимский А.Ю. Кератоконус сегодня: проблемы и решения. Офтальмология. 2006; (3): 159–61. [Slonimskij Ju.B., Slonimskij A.Ju. Keratoconus today: problems and solutions. Ophthalmology in Russia. 2006; 3: 159–61 (in Russian)].
25. De Benito-Llopis L., Mehta J.S., Angunawela R.I., Ang M., Tan D.T. Intraoperative anterior segment optical coherence tomography: a novel assessment tool during deep anterior lamellar keratoplasty. Am. J. Ophthalmol. 2014 Feb; 157 (2): 334–41. doi: 10.1016/j.ajo.2013.10.001
26. Amayem A.F., Anwar M. Fluid lamellar keratoplasty in keratoconus. Ophthalmology. 2000; 107 (1): 76–9. doi: 10.1016/S0161-6420(99)00002-0
27. Anwar M., Teichmann K.D. Big-bubble technique to bare descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. J. Cataract Refract. Surg. 2002; 28 (3): 398–403. doi: 10.1016/S0886-3350(01)01181-6
28. Оганесян О.Г., Макаров П.В., Грдиканян А.А., Гетадарян В.Р. Новая стратегия кератопластики: расслоение и разделение роговицы донора. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (3): 11–8. [Oganesyanyan O.G., Makarov P.V., Grdikanyan A.A., Getadarjan V.R. New strategy for keratoplasty: dissection and dissection of the donor cornea. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (3): 11–8 (in Russian)]. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-11-18
29. Parker J.S., van Dijk K., Melles G.R.J. Treatment options for advanced keratoconus: a review. Survey of ophthalmology. 2015; 60 (5): 459–80. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.02.004
30. Белодедова А.В., Антонова О.П., Малюгин Б.Э. Передняя глубокая послойная кератопластика с фемтосопровождением и созданием интрастромальных туннелей для формирования «большого пузыря» у пациентов с кератоконусом. Первые клинико-функциональные результаты. Практическая медицина. 2018; 16 (4): 13–7. [Belodedova A.V., Antonova O.P., Maljugin B.E. Anterior deep lamellar keratoplasty with femto support and

- creation of intrastromal tunnels for the formation of a "Big-bubble" in patients with keratoconus. The first clinical and functional results. Practical medicine. 2018; 16 (4): 13–7 (in Russian)]. doi: 1032000/2072-1757-2018-16-4-13-17
31. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Демьяненко С.К., Головач Н.А., Вишнякова Е.Н. Оптимизированная технология глубокой передней послойной кератопластики (DALK) с фемтолазерным сопровождением. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017; 1 (61): 119–20. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Dem'yanchenko S.K., Golovach N.A., Vishnjakova E.N. Optimized technology of deep anterior lamellar keratoplasty (dalk) with femtolaser support. Bulletin of Volgograd State Medical University. 2017; 1 (61): 119–20 (in Russian)].
  32. Melles G.R., Lander F., Rietveld F.J., et al. A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. Br. J. Ophthalmol. 1999; 83 (3): 327–33. doi: 10.1136/bjo.83.3.327
  33. Аветисов С.Э. Кератоконус: современные подходы к изучению патогенеза, диагностике, коррекции и лечению. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (6): 37–43. [Avetisov S.E. Keratoconus: modern approaches to the study of pathogenesis, diagnosis, correction and treatment. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130 (6): 37–43 (in Russian)].
  34. Ченцова Е.В., Ракова А.В. Передняя послойная фемтолазерная кератопластика. Практическая медицина. 2012; 1 (4): 59. [Chentsova E.V., Rakova A.V. Anterior lamellar femtolaser keratoplasty. Practical Medicine. 2012; 1 (4): 59 (in Russian)].
  35. Kazakbaev R.A., Bikbov M.M., Usubov E.L., Kazakbaeva G.M. Femtolaser assisted vs manual anterior lamellar keratoplasty in patients with keratoconus. Acta Ophthalmologica. 2017; 95. doi: 10.1111/j.1755-3768.2017.05014
  36. Huang T., Zhang X., Wang Y., et al. Outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in various corneal diseases. Am. J. Ophthalmol. 2012; 154: 282–9. doi: 10.1016/j.ajo.2012.02.025
  37. Демьяненко С.К., Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Паномарева С.В. Оптимизированная технология глубокой передней послойной кератопластики с фемтосекундным сопровождением — стандартизированный подход. Современные технологии в офтальмологии. 2017; (5): 5–9. [Dem'yanchenko S.K., Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Panomareva S.V. Optimized technology of deep anterior lamellar keratoplasty with femtosecond support — standardized approach. Modern technologies in ophthalmology. 2017; (5): 5–9 (in Russian)].
  38. Труфанов С.В., Будникова Е.А., Розина В.Н. Современные модификации сквозной кератопластики со сложным профилем разреза. Вестник офтальмологии. 2019; 135 (5–2): 260–6. [Trufanov S.V., Budnikova E.A., Rozinova V.N. Modern modifications of end-to-end keratoplasty with a complex incision profile. Vestnik oftal'mologii. 2019; 135 (5–2): 260–6 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma2019135052260
  39. Shehadeh-Mashor R., Chan C.C., Bahar I., et al. Comparison between femtosecond laser mushroom configuration and manual trephine straight-edge configuration deep anterior lamellar keratoplasty. Br. J. Ophthalmol. 2014; 98 (1): 35–9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303737
  40. Farid M., Kim M., Steinert R.F. Results of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zigzag incision initial report. Ophthalmology. 2007; 114: 2208–12. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.08.048
  41. Malta J.B., Soong H.K., Shtein R., et al. Femtosecond laser-assisted keratoplasty: laboratory studies in eye bank eyes. Curr. Eye Research. 2009; 34: 18–25. doi: 10.1080/02713680802535255
  42. Farid M., Steinert R.F., Gaster R.N., et al. Comparison of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zig-zag incision versus conventional blade trephination. Ophthalmology. 2009; 116: 1638–43. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.003
  43. Малюгин Б.Э., Паштаев Н.П., Паштаев А.Н. и др. Фемтолазерная передняя послойная кератопластика: пилотное клиническое исследование. Офтальмохирургия. 2015; 2: 24–8. [Maljugin B.E., Pashtae N.P., Pashtae A.N., et al. Femtolaser anterior layered keratoplasty: a pilot clinical study. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2015; 2: 24–8 (in Russian)].
  44. Ardjomand N., Hau S., McAlister J.C., et al. Quality of vision and graft thickness in deep anterior lamellar and penetrating corneal allografts. Am. J. Ophthalmol. 2007; 143: 228–35. doi: 10.1016/j.ajo.2006.10.043
  45. Sugita J., Kondo J. Deep lamellar keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision improvement. Br. J. Ophthalmol. 1997; 81: 184–8. doi: 10.1136/bjo.81.3.184
  46. Al-Torbak A.A., Al-Motowa S., Al-Assiri A., et al. Deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus. Cornea. 2006; 25: 408–12. doi: 10.1097/01.ico.0000220777.70981.46
  47. Reinhart W.J., Musch D.C., Jacobs D.S., et al. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2011; 118: 209–18. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.002
  48. Chen Y., Hu D.N., Xia Y., et al. Comparison of femtosecond laser-assisted deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus. BMC ophthalmology. 2015 Oct; 27 (15): 144. doi: 10.1186/s12886-015-0140-x
  49. Zhang Y.M., Wu S.Q., Yao Y.F. Long-term comparison of full-bed deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in treating keratoconus. J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2013 May; 14 (5): 438–50. doi: 10.1631/jzus.B1200272
  50. Abdelkader A., Kaufman H.E. Descemet versus pre-descemet lamellar keratoplasty: clinical and confocal study. Cornea. 2011; 30 (11): 1244–52. doi: 10.1097/ICO.0b013e318219b61a
  51. Musa F.U., Patil S., Rafiq O., et al. Long-term risk of intraocular pressure elevation and glaucoma escalation after deep anterior lamellar keratoplasty. Clin. Exp. Ophthalmol. 2012; 40 (8): 780–5. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02796.x
  52. Niknam S., Rajabi M.T. Fixed dilated pupil (Urrets — Zavalía syndrome) after deep anterior lamellar keratoplasty. Cornea. 2009; 28 (10): 1187–90. doi: 10.1097/ICO.0b013e31819aa9ff
  53. Lu Y., Grisolia A.B.D., Ge Y.R., et al. Comparison of femtosecond laser-assisted descemet and pre-descemet lamellar keratoplasty for keratoconus. Indian journal of ophthalmology. 2017; 65 (1): 19. doi: 10.4103/ijo.IJO\_688\_16
  54. Измайлова С.Б., Малюгин Б.Э., Новиков С.В. и др. Способ проведения кератопластики с одномоментной имплантацией интрастромального кольца для профилактики послеоперационного астигматизма. Патент РФ № 2674889 от 13.12.2018. [Izmaylova S.B., Maljugin B.E., Novikov S.V., et al. A method of conducting keratoplasty with simultaneous implantation of an intrastromal ring for the prevention of postoperative astigmatism. Patent RF № 2674889, 13.12.2018 (in Russian)].
  55. Girard L.J., Egue L., Esnaola N., Barnett L., Maghraby A. Effect of penetrating keratoplasty using grafts of various sizes on keratoconic myopia and astigmatism. J. Cataract Refract. Surg. 1988; 14: 541–7. doi: 10.1016/S0886-3350(88)80013-0
  56. Mosca L., Fasciani R., Tamburelli C., et al. Femtosecond laser-assisted keratoplasty: Early results. Cornea. 2008; 27: 668–72. doi: 10.1097/ICO.0b013e31816736b1
  57. Doyle S.J., Harper C., Marcyniuk B., Ridgway A.E. Prediction of refractive outcome in penetrating keratoplasty for keratoconus. Cornea. 1996 Sep; 15: 441–5. PMID: 8862918
  58. Sarnicola V., Toro P., Gentile D., Hannush S.B. Descemet DALK and pre-descemet DALK: outcomes in 236 cases of keratoconus. Cornea. 2010; 29 (1): 53–9. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181a31aea
  59. Niziol L.M., Musch D.C., Gillespie B.W., Marcotte L.M., Sugar A. Long-term outcomes in patients who received a corneal graft for keratoconus between 1980 and 1986. Am. J. Ophthalmol. 2013; 155 (2): 213–9. doi: 10.1016/j.ajo.2012.08.001
  60. Brookes N.H., Niederer R.L., Hickey D., McGhee C.N., Sherwin T. Recurrence of keratoconic pathology in penetrating keratoplasty buttons originally transplanted for keratoconus. Cornea. 2009; 28 (6): 688–93. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181967024
  61. Feizi S., Javadi M.A., Rezaei K.M. Recurrent keratoconus in a corneal graft after deep anterior lamellar keratoplasty. J. Ophthalmic Vis. Res. 2012 Oct; 7 (4): 328–31. PMID: 23503805
  62. Dang T.Q., Molchan R.P., Taylor K.R., et al. Novel approach for the treatment of corneal ectasia in a graft. Cornea. Mar; 33 (3): 310–2. doi: 10.1097/ICO.0000000000000052
  63. Kanavi M.R., Foroutan A.R., Kamel M.R., Afshar N., Javadi M.A. Candida interface keratitis after deep anterior lamellar keratoplasty: clinical, microbiologic, histopathologic, and confocal microscopic reports. Cornea. 2007 Sep; 26 (8): 913–6. doi: 10.1097/ICO.0b013e3180ca9a61
  64. Zarei-Ghanavati S., Sedaghat M.R., Ghavami-Shahri A. Acute Klebsiella pneumoniae interface keratitis after deep anterior lamellar keratoplasty. Jpn J Ophthalmol. 2011; 55 (1): 74–6.
  65. Murthy S.I., Jain R., Swarup R., Sangwan V.S. Recurrent non-tuberculous mycobacterial keratitis after deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus. BMJ Case Rep. 2013; 2013. doi: 10.1136/bcr-2013-200641
  66. Hashemian M.N., Zare M.A., Rahimi F., Mohammadpour M. Deep intrastromal bevacizumab injection for management of corneal stromal vascularization after deep anterior lamellar keratoplasty, a novel technique. Cornea. 2011 Feb; 30 (2): 215–8. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181e291a6
  67. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Современные аспекты хирургии кератоконуса. Вестник Оренбургского государственного университета. 2008; 12–2. [Bikbov M.M., Bikbova G.M. Current aspects of keratoconus surgery. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2008; 12–2 (in Russian)].
  68. van Dijk K., Parker J., Tong C.M., et al. JAMA Ophthalmol. 2014; 132 (4): 495–501. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5841
  69. Оганесян О.Г., Гетадарян В.Р., Макаров П.В., Грдиканян А.А. Трансплантация боуменова слоя при прогрессирующем кератоконусе. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 43–50. [Oganesyan O.G., Getadaryan V.R., Makarov P.V., Grdikanyan A.A. Bowman layer transplantation in eyes with progressive advanced keratoconus. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 43–50 (in Russian)]. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-43-50
  70. Oganesyan O., Getadaryan V., Oganesyan C., van Dijk K., Melles G. Intrastromal descemet membrane transplantation as a potential alternative to bowman layer inlays in eyes with advanced keratoconus. Eye & Contact Lens. 2021 Apr 1; 47 (4): 223–5. doi: 10.1097/ICL.0000000000000749



**Вклад авторов в работу:** М.М. Бикбов — финальное редактирование статьи; Э.Л. Усубов — идея и дизайн исследования, научное редактирование текста; А.Ф. Зайнетдинов — обработка материала, написание текста.

**Author's contribution:** M.M. Bikbov — final editing and approval of the article for publication; E.L. Usubov — research idea and design, editing of the article; A.F. Zaynetdinov — literature data analysis, writing of the article.

*Поступила: 24.07.2020. Переработана: 23.10.2020. Принята к печати: 23.10.2020*

*Originally received: 24.07.2020. Final revision: 23.10.2020. Accepted: 23.10.2020*

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

*ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН Республики Башкортостан», ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450077, Россия*

**Мухаррам Мухтарамович Бикбов** — д-р. мед. наук, профессор, директор

**Эмин Логманович Усубов** — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургии роговицы и хрусталика

**Артур Фанилевич Зайнетдинов** — аспирант, врач-офтальмолог 2-го микрохирургического отделения

**Для контактов:** Эмин Логманович Усубов,  
emines.us@inbox.ru

*Ufa Eye Research Institute, 90, Pushkin St., Ufa, 450077, Bashkortostan, Russia*

**Mukhartram M. Bikbov** — Dr. of Med. Sci., professor, director

**Emin L. Usubov** — Cand. of Med. Sci., leading researcher, department of surgery of the cornea and lens

**Artur F. Zaynetdinov** — PhD student, ophthalmologist 2 microsurgical department.

**For contacts:** Emin L. Usubov,  
emines.us@inbox.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-137-148>



# Лечение заболеваний макулы: резюме ключевых рандомизированных клинических исследований

Е.В. Бобыкин✉, О.В. Морозова, Н.С. Береснева

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

*Рандомизированные клинические исследования предоставили офтальмологам ценную информацию о естественном течении и стратегиях лечения распространенных заболеваний сетчатки с позиций медицины, основанной на доказательствах. В данном обзоре предпринята попытка систематизировать наиболее значимые из них. Выбраны 42 рандомизированных исследования, проведенных с 1979 по 2019 г. и посвященных лечению возрастной макулярной дегенерации (AREDS 1, AREDS 2, ANCHOR, MARINA, PrONTO, CATT, IVAN, VIEW 1, VIEW 2, EVEREST II, PLANET, SEVEN-UP, ALTAIR, HAWK, HARRIER), хориоидальной неоваскуляризации различной этиологии (миопической, поствоспалительной, на фоне ангиоидных полос и др. — RADIANCE, REPAIR, MYRROR, MINERVA), диабетических поражений глаз (диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека — ETDRS, протоколы B, I, Su T DRCR.net, RISE, RIDE, VIVID-DME, VISTA-DME, MEAD, FAME), а также окклюзий вен сетчатки (BVOS, CVOS, SCORE-CRVO, SCORE-BRVO, BRAVO, CRUISE, GALILEO, COPERNICUS, VIBRANT) и ретинопатии недоношенных (CRYO-ROP, ETROP, RAINBOW). Приводятся основные данные, обосновывающие с позиций доказательной медицины эффективность и безопасность применения таких методов лечения, как антивазопролиферативная и фотодинамическая терапия, лазерная коагуляция сетчатки, криотерапия, использование кортикостероидов и витаминно-минеральных комплексов. Их результаты сформировали парадигмы ведения заболеваний и оказали определяющее влияние на развитие современной ретинологии. Для большей наглядности представлена таблица, в которой обобщена краткая информация о каждом из рассмотренных рандомизированных клинических исследований.*

**Ключевые слова:** рандомизированные клинические исследования; возрастная макулярная дегенерация; макулярный отек; хориоидальная неоваскуляризация; окклюзии вен сетчатки; ретинопатия недоношенных

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Бобыкин Е.В., Морозова О.В., Береснева Н.С. Лечение заболеваний макулы: резюме ключевых рандомизированных клинических исследований. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 137-48. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-137-148>

## Treatment of macular diseases: an overview of key randomized clinical trials

Evgeny V. Bobykin✉, Olga V. Morozova, Nadezhda S. Beresneva

Ural State Medical University, 3, Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russia  
oculist.ev@gmail.com

*Macular diseases are traditionally a serious issue in ophthalmology, which has great social impact due to widespread occurrence and significant vision loss, often irreversible. Over the past few decades, the possibilities for the diagnosis and treatment of pathologies of the retina and choroid have been significantly expanded. Randomized clinical trials provided ophthalmologists with valuable information on the natural course and treatment strategies of common retinal diseases from the viewpoint of evidence-based medicine. However, due to the large number of trials conducted, it is often difficult to make an adequate choice of data to be used in daily practice. In this review, we systematize the most valuable randomized clinical trials. To this end, we selected 42 randomized clinical studies conducted between 1979 and 2019 and focused*

on the treatment of age-related macular degeneration (AREDS 1, AREDS 2, ANCHOR, MARINA, PrONTO, CATT, IVAN, VIEW 1, VIEW 2, EVEREST II, PLANET, SEVEN-UP, ALTAIR, HAWK, HARRIER), choroidal neovascularization of multiple etiology (myopic, post-inflammatory, angioid-streak-related, etc. — RADIANCE, REPAIR, MYRROR, MINERVA), diabetic eye lesions (diabetic retinopathy and diabetic macular edema — ETDRS, DRCR.net Protocols B, I, S and T, RISE, RIDE, VIVID-DME, VISTA-DME, MEAD, FAME), retinal vein occlusions (BVOS, CVOS, SCORE-CRVO, SCORE-BRVO, BRAVO, CRUISE, GALILEO, COPERNICUS, VIBRANT), as well as retinopathy of prematurity (CRYO-ROP, ETROP, RAINBOW). The review summarizes the main results of these studies, which confirm the effectiveness and safety of such treatment methods as anti-VEGF and photodynamic therapy, retinal laser photocoagulation, cryotherapy, corticosteroids and nutraceuticals from the viewpoint of evidence-based medicine. For greater clarity, we provide a table summarizing information on each of the randomized clinical trials considered.

**Keywords:** randomized clinical trials; age-related macular degeneration; macular edema; choroidal neovascularization; retinal vein occlusion; retinopathy of prematurity

**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:** Bobykin E.V., Morozova O.V., Beresneva N.S. Treatment of macular diseases: an overview of key randomized clinical trials. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 137-48 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-137-148>

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) предоставили офтальмологам ценную информацию о естественном течении и стратегиях лечения распространенных заболеваний сетчатки, таких как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), диабетические поражения (диабетическая ретинопатия — ДР, диабетический макулярный отек — ДМО), окклюзии вен сетчатки, а также хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) различной этиологии (миопическая — мХНВ, поствоспалительная, на фоне ангиоидных полос и др.) и ретинопатия недоношенных (РН). Наиболее значимые испытания, определяющие формирование моделей лечения различных патологий, определяют как ключевые. Антиангиогенная (анти-VEGF, vascular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов) терапия, внедренная в клиническую практику в 2006 г., в течение короткого времени стала основным методом лечения широкого спектра заболеваний макулы. Именно результаты РКИ послужили первым источником информации об эффективности и безопасности нового метода лечения, а в дальнейшем способствовали определению подходов к ее рациональному использованию. Кроме того, с помощью исследований определены возможности применения витаминно-минеральных комплексов, кортикостероидов, криотерапии, фотодинамической терапии (ФДТ) и различных режимов лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС). Однако из-за большого количества РКИ, проведенных за последние десятилетия, практикующим офтальмологам зачастую бывает сложно ориентироваться в тех данных, которыми следует руководствоваться в повседневной практике. В данном обзоре мы представили краткие результаты различных ключевых исследований, которые оказали влияние на формирование современной ретинологии.

#### **Возрастная макулярная дегенерация**

**AREDS 1, AREDS 2.** Age-Related Eye Disease Study (исследование заболеваний глаз, ассоциированных с возрастом) — многоцентровые РКИ, в которых рассматривалось влияние антиоксидантов и минералов на прогрессирование ВМД. В испытании AREDS 1 (3640 пациентов, средняя продолжительность наблюдения — 6,3 года) было установлено, что люди с промежуточной или развитой (географическая атрофия или макулярная ХНВ) стадией ВМД одного глаза при лечении комбинацией высоких доз витамина С (500 мг), витамина Е (400 МЕ), бета-каротина (15 мг) и цинка (80 мг) имели снижение риска прогрессирования ВМД на парном глазу приблизительно на 25 % [1]. Исследование AREDS 2 (4203 участника с медианой наблюдения 5 лет) показало, что

добавление длинноцепочечных полиненасыщенных омега-3 докозагексаеновой и эйкозапентаеновой жирных кислот в оригинальную формулу AREDS не дает дополнительной пользы [2]. Установлено также, что сочетание каротиноидов: лютеина (10 мг) и зеаксантина (2 мг) — является безопасной и сопоставимой по эффективности альтернативой бета-каротину, применение которого связано с повышенным риском развития рака легких у курильщиков.

**ANCHOR/MARINA.** Anti-VEGF — antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization (CNV) in Age-related Macular Degeneration (AMD) (анти-VEGF — антитела для лечения преимущественно классической ХНВ при ВМД) / Minimally Classic/Occult Trial of the anti-VEGF — Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD (исследование лечения минимально классической/скрытой неоваскуляризации при ВМД с помощью анти-VEGF-антител ранибизумаба) — два контролируемых многоцентровых РКИ, в которых сравнивали эффективность ежемесячных интравитреальных инъекций анти-VEGF-препарата Ранибизумаба для лечения преимущественно классической ХНВ и минимально классической или оккультной (скрытой) ХНВ, вторичной по отношению к неоваскулярной ВМД. Пациентам в группах лечения ежемесячно вводили интравитреально ранибизумаб (0,3 или 0,5 мг), а группа контроля получала ФДТ вертепорфином (ANCHOR) или имитацию инъекций (MARINA). В исследовании ANCHOR через год лечения прирост максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) на 15 или более букв шкалы ETDRS продемонстрировали 40 % пациентов, получавших ранибизумаб, и лишь 5,6 % лиц из группы ФДТ [3]. Исследование MARINA показало, что почти 95 % пациентов в группе лечения ранибизумабом потеряли менее 15 букв за год по сравнению с 62,2 % в группе имитации инъекций. Пациенты, получавшие ранибизумаб, набирали в среднем 7 букв по сравнению с потерей почти 10 букв в контрольной группе [4]. Таким образом, ANCHOR и MARINA предоставили убедительные доказательства эффективности ранибизумаба для лечения различных типов ХНВ при ВМД.

**PrONTO.** Prospective Optical Coherence Tomography (OCT) Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with intraOcular Ranibizumab (проспективная визуализация с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) пациентов с неоваскулярной ВМД, получавших лечение интраокулярным ранибизумабом) — одно из первых испытаний нового режима анти-VEGF-терапии неоваскулярной ВМД, названного PRN (от лат. pro re nata — «сообразно возника-



ющим обстоятельствам») или as-needed («по потребности»). Это было проспективное одноцентровое исследование, в котором изучалась эффективность ежемесячных ИВИ ранибизумаба в течение первых 3 мес с последующими инъекциями по мере необходимости (в соответствии с данными ОКТ). В исследовании участвовали 40 пациентов с ХНВ на фоне неоваскулярной ВМД. В течение 2 лет проводилась ежемесячная клиническая оценка и ОКТ-визуализация. После первых 3 ИВИ потребность в возобновлении лечения ранибизумабом определяли на основании снижения остроты зрения и/или результатов ОКТ, свидетельствующих об активности ХНВ. Исследование показало, что через год 82,5 % пациентов сохранили исходное зрение, а 95 % потеряли менее 15 букв (сопоставимо с результатами MARINA и ANCHOR). Среднее количество ИВИ, сделанных за 12 и 24 мес, составило 5,6 и 9,9 соответственно [5]. Таким образом, исследование PrONTO продемонстрировало, что использование режима переменного дозирования под контролем ОКТ может способствовать достижению визуальных результатов, сравнимых с данными пациентов, получавших ранибизумаб ежемесячно в испытаниях ANCHOR и MARINA, при меньшем количестве ИВИ.

**CATT, IVAN.** Comparison of AMD Treatments Trials (сравнение исследований лечения ВМД), Inhibition of VEGF in Age-related CNV (ингибирование VEGF при возрастной ХНВ). Многоцентровые РКИ CATT (Северная Америка) и IVAN (Великобритания) оценивали эффективность и безопасность применения для лечения неоваскулярной ВМД бевацизумаба (препарат не зарегистрирован для применения в офтальмологии в РФ) и ранибизумаба [6, 7], а также сравнивали режим индивидуального дозирования (PRN) с ежемесячными инъекциями. Анализ одно- и двухлетних результатов лечения бевацизумабом показал сопоставимость с ранибизумабом по показателям динамики остроты зрения и безопасности. Фиксированное ежемесячное дозирование обоих препаратов сопровождалось несколько лучшими функциональными и анатомическими результатами, чем режим PRN. Результаты обоих исследований предоставили доказательства того, что бевацизумаб, используемый off-label (вне зарегистрированных показаний), — эффективная альтернатива ранибизумабу при лечении влажной ВМД в сроки до 2 лет. Исследователи IVAN пришли к выводу, что выбор стратегии анти-VEGF-терапии менее прост, чем считалось ранее.

**VIEW 1 и VIEW 2.** VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VEGF-ловушка: исследование эффективности и безопасности при влажной ВМД). VIEW 1 (Северная Америка) и VIEW 2 (остальной мир) — два параллельных, многоцентровых, рандомизированных, контролируемых клинических испытания, в которых сравнивались интравитреальный афлиберцепт (три схемы введения: 0,5 мг ежемесячно, 2 мг ежемесячно и 2 мг каждые 2 мес после 3 начальных ежемесячных доз) и ранибизумаб (0,5 мг в фиксированном ежемесячном режиме) для лечения неоваскулярной ВМД [8]. Исследования показали, что афлиберцепт не уступает ранибизумабу в поддержании остроты зрения в течение 2 лет, а применение препарата в режиме каждые 2 мес позволяет снизить бремя ежемесячных ИВИ и мониторинга. Эти результаты способствовали тому, что афлиберцепт был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA).

**EVEREST II.** Visual Outcome in Patients With Symptomatic Macular Polypoidal Choroidal Vasculopathy Treated With Either Ranibizumab as Monotherapy or Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy (визуальные исходы лечения пациен-

тов с симптоматической макулярной полипoidalной хориоидальной васкулопатией (ПХВ), получавших ранибизумаб в качестве монотерапии либо в сочетании с ФДТ вертепорфином), — многоцентровое РКИ, в котором приняли участие 322 азиатских участника с симптоматической макулярной ПХВ, подтвержденной с помощью ангиографии с индцианином зеленым. Пациенты были рандомизированы 1:1 в группы комбинированной терапии (ранибизумаб и ФДТ) и монотерапии (ранибизумаб с имитацией ФДТ) [9]. Через 12 мес в группе комбинированной терапии зафиксировано большее улучшение остроты зрения (8,3 против 5,1 буквы ETDRS,  $p = 0,01$ ), значительно чаще встречалась полная регрессия полипа (69,3 % против 34,7 %;  $p < 0,001$ ) при существенно меньшем количестве инъекций (медиана 4,0 и 7,0 соответственно). Исследователи пришли к выводу о преимуществах комбинированного лечения ПХВ.

**PLANET.** Aflibercept in Polypoidal Choroidal Vasculopathy (афлиберцепт при ПХВ) — проспективное многоцентровое (62 центра из Австралии, Азии и Европы; 318 пациентов) РКИ, призванное оценить долгосрочную эффективность и безопасность монотерапии афлиберцептом по сравнению с сочетанием афлиберцепта и ФДТ у пациентов с ПХВ. Участники были рандомизированы 1:1 в группу монотерапии афлиберцептом (инъекции каждые 8 нед) и группу «спасения» (афлиберцепт каждые 4 нед плюс ФДТ или ее имитация). На 52-й неделе исследования монотерапия не уступала комбинированному лечению по динамике максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ) (+10,7 против +10,8 буквы соответственно;  $p = 0,55$ ) и толщины сетчатки, при этом лишь немногие участники нуждались в спасательной терапии (12,1 и 14,3 % соответственно). Улучшение было достигнуто более чем у 85 % участников из группы монотерапии афлиберцептом, при этом признаки просачивания красителя из полипoidalных поражений отсутствовали у 81,7 % пациентов [10]. На 2-м году интервалы между инъекциями могли превышать 8 нед по усмотрению исследователей. Через 96 нед результаты групп были сопоставимы, при этом сохранялись функциональные и анатомические улучшения, достигнутые в первый год исследования. ФДТ в качестве терапии спасения потребовалась в 17 % случаев, но не давала прироста остроты зрения [11]. Таким образом, была подтверждена эффективность применения афлиберцепта в качестве монотерапии ПХВ, а потенциальной выгоды от добавления ФДТ не было выявлено.

**SEVEN-UP.** Seven-Year Observational Update of Macular Degeneration Patients Post-MARINA/ANCHOR and HORIZON Trials (семилетнее обновленное наблюдение за пациентами с дегенерацией желтого пятна из испытаний MARINA/ANCHOR и HORIZON). Оценивались отдаленные визуальные результаты у пациентов, которые ранее принимали участие в исследованиях ANCHOR, MARINA и HORIZON (открытое расширенное исследование ранибизумаба для лечения ХНВ на фоне ВМД) [12]. В расширенное исследование HORIZON были включены пациенты, завершившие испытания ANCHOR и MARINA. Авторы исследования сообщили, что спустя в среднем 7,3 года после первоначального включения в ANCHOR или MARINA только у 37 % пациентов МКОЗ была  $\geq 20/70$  по Снеллену (примерно  $\geq 0,3$  в десятичной системе). При этом такая же доля — 37 % имела МКОЗ  $\leq 20/200$  ( $\leq 0,1$ ). Неудовлетворительные результаты исследователи связали с недостаточным лечением, развитием фиброза или атрофии.

**ALTAIR.** Japanese Treat and Extend Study of Aflibercept in Neovascular AMD (японское исследование афлиберцепта в режиме «лечить и увеличивать интервал» для лечения

неоваскулярной ВМД) — многоцентровое открытое РКИ (247 пациентов с ВМД из Японии, ранее не получавших терапию) безопасности и эффективности применения афлиберцепта по схеме «лечить и увеличивать интервал» (treat-and-extend, T & E) с изменением интервала между инъекциями на 2 или 4 нед [13]. Все пациенты получали по 3 последовательные ежемесячные ИВИ афлиберцепта (2,0 мг), а затем одну инъекцию через 2 мес. На 16-й неделе пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы для получения препарата в режиме T & E с возможностью изменения интервала на 2 и 4 нед на основании критериев оценки остроты зрения и/или анатомических показателей (максимальный интервал между ИВИ составлял 16 нед). Через 52 нед среднее количество ИВИ составило 7,2 и 6,9, а средний интервал между последними процедурами был 10,7 и 11,8 нед для 2- и 4-недельных групп соответственно. Среднее изменение МКОЗ составило +9,0 и +8,4 буквы ETDRS (неделя 52-я), +7,6 и +6,1 буквы (неделя 96-я). Интервал между ИВИ  $\geq 12$  нед был достигнут в 42,3 и 49,6 % на 52-й неделе и в 56,9 и 60,2 % к 96-й неделе исследования. За 96 нед среднее количество ИВИ составило 10,4 в обеих группах. Таким образом, применение афлиберцепта в режиме T & E показало сопоставимые результаты с данными исследований VIEW 1 и VIEW 2. Разницы между схемами с изменением интервала на 2 и 4 нед не было выявлено.

**HAWK и HARRIER.** Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept — Study 1 & 2 (эффективность и безопасность RTH258/бролуцизумаба по сравнению с афлиберцептом — исследования 1 и 2) — два аналогично спроектированных многоцентровых РКИ, сравнивавших бролуцизумаб с афлиберцептом для лечения влажной ВМД [14]. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие интравитреально бролуцизумаб (3,0 мг в HAWK; 6,0 мг в обоих исследованиях) или афлиберцепт (2,0 мг). После 3 нагрузочных ежемесячных инъекций бролуцизумаб применяли с интервалом в 12 нед (с возможностью корректировки до 8 нед при активности заболевания); афлиберцепт использовали с интервалом в 8 нед. Через 48 нед препараты показали сходные результаты по динамике зрительных функций и безопасности, при этом более 50 % пациентов, получавших бролуцизумаб 6,0 мг (56 % в HAWK и 51 % в HARRIER), сохраняли интервал дозирования в 12 нед. Общая безопасность препаратов была сопоставима, а анатомические результаты (уменьшение толщины сетчатки, удельный вес пациентов с персистирующей субретинальной/интравитреальной жидкостью) были предпочтительнее у бролуцизумаба. Достигнутые результаты в целом сохранялись и через 96 нед наблюдения [15]. На основании полученных данных бролуцизумаб получил одобрение FDA для лечения ВМД в 2019 г., в 2020 г. препарат начал применяться в Европе и был зарегистрирован в РФ.

#### **Миопическая хориоидальная неоваскуляризация**

**RADIANCE.** Randomized controlled study of ranibizumab in patients with CNV secondary to pathologic myopia (рандомизированное контролируемое исследование применения ранибизумаба у пациентов с ХНВ, вызванной патологической миопией) — многоцентровое исследование, в котором сравнивалась эффективность и безопасность интравитреального применения ранибизумаба 0,5 мг с ФДТ с вертепорфином у пациентов с мХНВ. Рандомизация предполагала 2 группы ранибизумаба, в которых показания к повторным ИВИ в режиме PRN определялись на основании стабилизации МКОЗ или оценки активности заболевания. Обе группы ранибизумаба превосходили ФДТ по динамике МКОЗ к 3-му месяцу (+10,5 и +10,6 буквы ETDRS по сравнению с +2,2 буквы). Улучшение зрения сохранялось к 12 мес при обоих режимах

применения ранибизумаба (+13,8 и +14,4 буквы), при этом среднее количество инъекций было несколько меньше в группе, где решение о возобновлении лечения принималось на основании активности заболевания (наличие интра- или субретинальной жидкости или просачивание флуоресцеина) — 3,6 против 4,5. Таким образом, в RADIANCE доказана высокая эффективность и безопасность применения ранибизумаба при мХНВ, что стало основанием для одобрения данного показателя FDA [16]. МКОЗ, достигнутая к концу исследования, сохранялась в течение 36 мес последующего наблюдения, при этом 83 % пациентов не нуждались в дальнейшем лечении, в 10 % случаев выявлялись рецидивы активности мХНВ, и 12 % испытуемых испытывали несерьезные побочные эффекты со стороны глаз [17].

**REPAIR.** Ranibizumab for the Treatment of Choroidal Neovascularisation Secondary to Pathological Myopia: an Individualized Regimen (ранибизумаб для лечения хориоидальной неоваскуляризации, вызванной патологической миопией: индивидуальный режим) — проспективное многоцентровое исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности применения ранибизумаба (0,5 мг) в течение 12 мес в когорте ранее не получавших лечение пациентов с мХНВ. Среднее изменение МКОЗ, составившее 13,8 буквы, достигалось при среднем количестве ИВИ, равном 3,6. При этом 21,5 % пациентов потребовалась всего одна инъекция с сохранением достигнутого результата в течение 12 мес. Одна дополнительная ИВИ была выполнена в 18,5 % случаев, 2 — в 16,9 %, 3 — в 15,4 %; медиана времени до возобновления лечения составила 2 мес (95%-ный доверительный интервал, 1,25–3,42) [18].

**MYRROR.** Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic CNV (ИВИ афлиберцепта в лечении пациентов с мХНВ) — многоцентровое РКИ, оценивавшее безопасность и эффективность афлиберцепта у ранее не леченных пациентов с мХНВ [19]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:1 в группу, получавшую 2 мг афлиберцепта интравитреально (однократно в начале исследования с дополнительными инъекциями в случае сохранения заболевания или рецидива до 24-й недели), и группу имитации инъекций (начиная с 24-й недели пациенты, получавшие имитации инъекций, могли получать лечение афлиберцептом). На 24-й неделе пациенты в группах интравитреального афлиберцепта и имитации лечения имели динамику +12,1 и -2,0 буквы ETDRS соответственно ( $p < 0,0001$ ). К 48-й неделе динамика составила +13,5 и +3,9 буквы. Пациенты в группе интравитреального афлиберцепта получали 2 инъекции (медиана) в первом квартале исследования (неделя 0–8) и 0 инъекций со второго по четвертый квартал (для сравнения в группе «имитация / интравитреальный афлиберцепт» медиана в третьем и четвертом кварталах составила 2 и 1 инъекцию). По результатам исследования афлиберцепт зарекомендовал себя как эффективный препарат для лечения мХНВ при ограниченном количестве инъекций в первые 8 нед лечения.

#### **Хориоидальная неоваскуляризация,**

#### **вызванная менее распространенными причинами**

**MINERVA.** Assess the Efficacy/Safety of Intravitreal Ranibizumab in Patients With Vision Loss Due to CNV (оценка эффективности и безопасности интравитреального применения ранибизумаба у пациентов с потерей зрения вследствие ХНВ) — РКИ, в которое были включены 119 пациентов с пятью предварительно определенными этиологиями ХНВ (ангиоидные полосы, поствоспалительная, центральная серозная хориоретинопатия, идиопатическая и вследствие других заболеваний), получавших лечение ранибизумабом

0,5 мг в режиме PRN; группа контроля ( $n = 59$ ) получала имитацию лечения в начале исследования и при необходимости — через месяц, а со 2-го месяца — ранибизумаб [20]. Через 2 мес ранибизумаб продемонстрировал существенно лучшую динамику МКОЗ: +9,5 буквы ETDRS против -0,4 буквы в группе имитации лечения. Через 12 мес средняя динамика составила +11,0 буквы (ранибизумаб) и +9,3 буквы (имитация, затем ранибизумаб); во всех 5 подгруппах отмечено улучшение МКОЗ от +5,0 до +14,6 буквы. Среднее количество инъекций за 12 мес составило 5,8 (группа ранибизумаба). Исследователи пришли к выводу, что ранибизумаб эффективен в лечении ХНВ различной этиологии при благоприятном профиле безопасности.

#### **Диабетическая ретинопатия и диабетический макулярный отек**

**ETDRS.** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (исследование раннего лечения ДР) — многоцентровое РКИ, ориентированное на изучение эффективности лазерного лечения ДР. Более 3700 пациентов находились под наблюдением не менее 4 лет. ETDRS имеет ключевое значение, поскольку оно убедительно продемонстрировало снижение риска потери зрения при использовании ЛКС для лечения состояния, которое авторы определили как «клинически значимый макулярный отек». Схема лечения ETDRS состояла из сочетания фокальной обработки аргоновым лазером микроаневризм с экстравазальным выходом красителя и коагуляции по типу «решетки» областей диффузного просачивания и капиллярной неперфузии [21]. Исследование также показало, что терапия аспирином не способствует замедлению прогрессирования ДР, но препарат можно безопасно применять для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетическим поражением глаз [22].

**DRCR.net.** The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (сеть клинических исследований диабетической ретинопатии) — это исследовательский консорциум, созданный в 2002 г. для содействия многоцентровым клиническим исследованиям ДР, ДМО и связанных с ними состояний. На основании данных более чем 8500 пациентов, занесенных в различные протоколы, проведены ценные испытания, посвященные ОКТ-мониторингу, применению анти-VEGF-терапии и лечению осложнений.

**Protocol B: A Randomized Trial Comparing Intravitreal Triamcinolone Acetonide and Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema (DME)** (протокол В: рандомизированное исследование, сравнивающее ИВИ триамцинолона ацетонида и лазерную фотокоагуляцию при ДМО). В данном РКИ приняли участие 693 пациента (840 глаз) с ДМО, рандомизированных в группы, получавшие фокальную / по типу «решетки» ЛКС (330 глаз) и ИВИ триамцинолона (1 мг — 256 глаз; 4 мг — 254 глаза; препарат не зарегистрирован для внутриглазного введения в РФ). Через 4 мес средняя МКОЗ была выше в группе, получавшей 4 мг триамцинолона, к концу первого года значимых различий между группами не было, а через 2 года средняя МКОЗ в лазерной группе была лучше, чем в группах, получавших 1 и 4 мг триамцинолона ( $p = 0,02$  и  $p = 0,002$  соответственно). Повышение внутриглазного давления (ВГД) на 10 мм рт. ст. и более от исходного уровня выявлено в 4, 16 и 33 % глаз, а операция по удалению катаракты выполнена в 13, 23 и 51 % случаях в 3 лечебных группах соответственно. Исследователи оценили фокальную / по типу «решетки» ЛКС как наиболее эффективный и безопасный способ лечения ДМО, являвшийся эталонным для того времени [23].

**Protocol I:** Intravitreal Ranibizumab or Triamcinolone Acetonide in Combination With Laser Photocoagulation for DME

(протокол I: ИВИ ранибизумаба или триамцинолона ацетонида в сочетании с лазерной фотокоагуляцией для лечения ДМО). В данном исследовании наибольший интерес представляют 5-летние результаты применения ранибизумаба (по 0,5 мг каждые 4 нед до разрешения отека с возобновлением при рецидивах) в сочетании с немедленной или отсроченной (в течение  $\geq 24$  нед) ЛКС для лечения ДМО. Средний прирост МКОЗ за 5 лет составил +7,2 и +9,8 буквы ETDRS в группах немедленного и отложенного лазера ( $p = 0,09$ ), а улучшение  $\geq 15$  букв зафиксировано у 27 и 38 % участников при среднем числе ИВИ 13 против 17 соответственно. При этом 56 % участников в группе с отсрочкой не получили ЛКС вовсе. Исследователи пришли к выводу, что добавление фокальной / по типу «решетки» ЛКС в отдаленные сроки терапии ДМО ранибизумабом является предпочтительным, но такая схема может потребовать большего количества ИВИ [24].

**Protocol T:** Comparative Effectiveness Study of Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for DME (протокол Т: сравнительное исследование эффективности интравитреального применения афлиберцепта, бевацизумаба и ранибизумаба для лечения ДМО) — прямое сравнительное исследование показавшее, что анти-VEGF-терапия с использованием афлиберцепта (2,0 мг), бевацизумаба (1,25 мг) или ранибизумаба (0,3 мг) является эффективным методом лечения ДМО с вовлечением центра макулы. Протокол исследования предполагал выполнение ИВИ в гибком режиме с возможностью использования ЛКС через 6 мес от начала исследования при персистировании отека. Для пациентов с исходной остротой зрения  $\geq 20/40$  ( $\geq 0,5$ ) по Снеллену все 3 препарата показали сопоставимую эффективность через 1 и 2 года. У пациентов с исходным уровнем МКОЗ  $\leq 20/50$  ( $\leq 0,4$ ) афлиберцепт статистически достоверно превзошел по эффективности как ранибизумаб, так и бевацизумаб через год наблюдения. К концу второго года афлиберцепт и ранибизумаб продемонстрировали статистически сходную эффективность, при этом оба превосходили бевацизумаб. Медиана числа ИВИ составила 15, 16 и 15 в течение 2 лет в группах афлиберцепта, бевацизумаба и ранибизумаба соответственно ( $p = 0,08$ ). Таким образом, все 3 препарата показали улучшение МКОЗ за 2 года, а также снижение потребности в инъекциях, контрольных визитах и лазерном лечении на втором году лечения [25].

**Protocol S:** Prompt Panretinal Photocoagulation Versus Ranibizumab+Deferred Panretinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy (протокол S: немедленная панретиальная ЛКС против ранибизумаба в сочетании с отложенной панретиальной ЛКС для лечения пролиферативной ДР) — РКИ, в котором пациенты с пролиферативной ДР были случайным образом распределены для получения панретиальной ЛКС (выполнялась за 1–3 сеанса,  $n = 203$  глаза) или ранибизумаба (0,5 мг ежемесячно в течение 12 нед, затем в соответствии с протоколом, оценивавшим динамику течения ДР,  $n = 191$  глаз). Через 2 года лечения пациенты в группе ранибизумаба имели большую прибавку МКОЗ (+2,8 против +0,2 буквы ETDRS,  $p < 0,001$ ), реже нуждались в витрэктомии (4 % против 15 %,  $p < 0,001$ ) и имели более низкую частоту развития ДМО (9 % против 28 %,  $p < 0,001$ ) [26]. Ранибизумаб был признан как альтернативный вариант лечения пролиферативной ДР, по крайней мере при продолжительности лечения до 2 лет.

**RISE/RIDE.** A Study of Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus (исследование инъекций ранибизумаба у пациентов, имеющих клинически



значимый отек с вовлечением центра макулы на фоне сахарного диабета) — два идентичных многоцентровых РКИ, в которых оценивали эффективность ежемесячных ИВИ ранибизумаба для лечения ДМО. Все пациенты были рандомизированы 1:1:1 в группы, получавшие ранибизумаб по 0,3 или 0,5 мг или имитацию лечения; ЛКС была доступна по заданному протоколом критериям. Через 2 года пациенты в исследуемых группах обоих исследований значительно чаще имели увеличение МКОЗ  $\geq 15$  букв ETDRS по сравнению с контролем: в RISE — 44,8 и 39,2 % против 18,1 %, в RIDE — 33,6, 45,7 и 12,3 % (для групп 0,3 мг ранибизумаба, 0,5 мг ранибизумаба и имитации лечения соответственно). Субанализ показал, что ранибизумаб одинаково эффективен независимо от исходного уровня гликированного гемоглобина ( $Hb_{A1c}$ ). Отмечено также, что пациенты, получавшие ранибизумаб, имели меньший риск прогрессирования ДР и значительно реже нуждались в ЛКС [27]. Более поздний анализ двух исследований показал, что ранибизумаб замедлял прогрессирование периферической неперфузии сетчатки у этих пациентов с ДМО. Результаты RISE и RIDE способствовали тому, что ранибизумаб получил одобрение FDA для лечения ДМО.

**VIVID-DME / VISTA-DME.** Intravitreal Aflibercept Injection in Vision Impairment Due to DME (ИВИ афлиберцепта при снижении зрения, обусловленном ДМО); Study of Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with DME (исследование ИВИ афлиберцепта у пациентов с ДМО) — два идентичных многоцентровых РКИ, в которых сравнивали эффективность различных режимов дозирования афлиберцепта с ЛКС при лечении ДМО с вовлечением центра макулы. В группе афлиберцепта участники изначально получали ежемесячные инъекции в течение 5 мес, а затем инъекции каждый месяц или каждые 2 мес. Через 52 нед участники, получавшие афлиберцепт, имели значительно лучшие визуальные результаты (+12,5 и +10,7 против +0,2 буквы ETDRS ( $p < 0,0001$ ) в VISTA; +10,5 и +10,7 против +1,2 буквы ( $p < 0,0001$ ) в VIVID для групп афлиберцепта с интервалом в 4 и 8 нед и ЛКС соответственно) и динамику центральной толщины сетчатки по данным ОКТ (-185,9 и -183,1 против -73,3 мкм ( $p < 0,0001$ ) в VISTA; -195,0 и -192,4 против -66,2 мкм ( $p < 0,0001$ ) в VIVID соответственно) [28]. FDA одобрило для лечения ДМО только график дозирования афлиберцепта каждые 2 мес (после 5 последовательных загрузочных), поскольку ежемесячный режим не показал никаких дополнительных преимуществ.

**MEAD.** A Study of the Safety and Efficacy of a New Treatment for DME (исследование безопасности и эффективности нового лечения ДМО) — многоцентровое РКИ, в котором оценивались безопасность и эффективность интравитреального имплантата, содержащего 0,7 или 0,35 мг дексаметазона, по сравнению с имитацией инъекций для лечения ДМО. За 3 года было выполнено в среднем 4,1, 4,4 и 3,3 имплантации, удельный вес пациентов с приростом МКОЗ  $\geq 15$  букв ETDRS составил 22,2, 18,4 и 12,0 % ( $p \leq 0,018$ ), а средняя динамика центральной толщины сетчатки составила -111,6, -107,9 и -41,9 мкм ( $p < 0,001$ ) в группах дексаметазона 0,7 мг, дексаметазона 0,35 мг и имитации лечения соответственно. Приблизительно у одной трети пациентов в каждой группе лечения имплантатами дексаметазона зафиксировано клинически значимое увеличение ВГД, потребовавшее лечения, а частота развития/прогрессирования катаракты в факических глазах составляла 67,9, 64,1 и 20,4 % в группах дексаметазона 0,7 мг, дексаметазона 0,35 мг и имитации лечения соответственно [29]. В результате FDA одобрило имплантат дексаметазона 0,7 мг для лечения ДМО,

предпочтительно у пациентов с артефакцией или предстоящей хирургией катаракты.

**FAME.** Fluocinolone Acetonide in DME (флюоцинолона ацетонид при ДМО) — РКИ, оценивавшее эффективность и безопасность интравитреальных имплантатов флюоцинолона ацетонида (препарат не зарегистрирован для применения в офтальмологии в РФ) пролонгированного действия у пациентов с персистирующим ДМО, ранее получавших ЛКС макулы. Субъекты были рандомизированы в соотношении 1:2:2 в группы имитации лечения ( $n = 185$ ), имплантатов с низкой высвобождаемой дозой (0,2 мкг/день,  $n = 375$ ) и высокой дозой (0,5 мкг/день,  $n = 393$ ) флюоцинолона. Доля пациентов с улучшением  $\geq 15$  букв ETDRS к 24-му месяцу составила 28,7 и 28,6 % в группах с низкими и высокими дозами флюоцинолона против 16,2 % в группе имитации лечения ( $p = 0,002$ ). Пациенты, которым потребовалась хирургия катаракты, чаще встречались в группах флюоцинолона, а динамика их остроты зрения была сходна с таковой у лиц, имевших артефакцию в начале исследования. Глаукома, потребовавшая хирургического вмешательства, развилась в 3,7, 7,6 и 0,5 % в группах с низкой и высокой дозой флюоцинолона и имитацией лечения соответственно [30]. Таким образом, имплантаты флюоцинолона ацетонида значительно улучшали МКОЗ у пациентов с ДМО в течение 2 лет, а соотношение «риск — польза» было предпочтительнее у имплантатов с низкой дозой препарата.

#### **Окклюзии ретинальных вен**

**BVOS.** Branch Vein Occlusion Study (исследование окклюзий венозных ветвей) — многоцентровое РКИ, изучавшее эффективность аргонлазерной фотокоагуляции по типу «решетки» для неишемического отека макулы, вызванного окклюзией ветви центральной вены сетчатки (ЦВС), со снижением МКОЗ ( $\leq 0,5$ ). Пациенты, которым была выполнена ЛКС, имели существенное преимущество перед группой контроля, не получавшей лечения, выразившееся в том, что при среднем времени наблюдения 3,1 года значительно чаще имели прирост МКОЗ  $\geq 0,2$ , сохранявшийся на 2 последовательных посещениях ( $p = 0,00049$ ) [31]. Таким образом, в BVOS доказана эффективность ЛКС по типу «решетки» в лечении неишемического макулярного отека, вызванного окклюзией ретинальных венозных ветвей (МООВВ).

**CVOS.** Central Vein Occlusion Study (исследование окклюзий ЦВС) — многоцентровое РКИ, изучавшее эффективность аргонлазерной коагуляции сетчатки по типу «решетки» для лечения неишемического макулярного отека, вызванного окклюзией ЦВС (МООЦВС), с исходной МКОЗ  $\leq 0,5$ . Наблюдение в течение 3 лет показало, что ЛКС явно уменьшала ангиографические признаки макулярного отека, однако не способствовала приросту зрительных функций по сравнению с группой контроля, не получавшей лечения. Таким образом, CVOS не выявило преимуществ применения лазерной фотокоагуляции при МООЦВС [32].

**SCORE-CRVO, SCORE-BRVO.** Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (стандартное лечение против кортикостероидов при окклюзиях вен сетчатки) — два многоцентровых РКИ, предназначенных для сравнения безопасности и эффективности ИВИ триамцинолона (препарат не зарегистрирован для применения в офтальмологии в РФ) со стандартом лечения у пациентов с МООБВ (SCORE-BRVO) или МООЦВС (SCORE-CRVO). Испытуемые в обоих исследованиях были распределены в одну из 3 групп: 2 группы получали триамцинолон в дозе 1 или 4 мг, а 3-я — стандартную клиническую помощь (клиническое наблюдение при МООЦВС и ЛКС по типу «решетки» при МООБВ).

В исследовании SCORE-CRVO 27 % участников в группе, которая получала 1 мг триамцинолона, и 26% участников, получавших 4 мг триамцинолона, через 12 мес прибавили  $\geq 15$  букв ETDRS по сравнению с 7 % в группе наблюдения. Эти результаты важны, поскольку ИВИ триамцинолона стала первым способом лечения с доказанным долгосрочным эффектом для пациентов с потерей зрения из-за МООЦВС [33]. В исследовании SCORE-BRVO через год наблюдения 29 % участников в группе лазерного лечения, 26 % в группе 1 мг триамцинолона и 27 % в группе 4 мг триамцинолона имели прибавку МКОЗ  $\geq 15$  букв. Исследование показало, что ЛКС по типу «решетки» и ИВИ триамцинолона имели сходную эффективность, но при этом лазер остается методом выбора при МООРВВ из-за высокого уровня осложнений (катаракта, повышение ВГД), развивающихся после ИВИ кортикостероидов [34].

**BRAVO и CRUISE.** A Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab Injection in Patients With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion (исследование эффективности и безопасности инъекций ранибизумаба у пациентов с МООРВВ), A Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab Injection in Patients With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (исследование эффективности и безопасности инъекций ранибизумаба у пациентов с МООЦВС) — два РКИ III фазы, направленные на изучение эффективности и безопасности инъекций ранибизумаба для лечения макулярного отека, вызванного окклюзиями ретинальных вен. В BRAVO участники были рандомизированы 1:1:1 для получения 6 ежемесячных ИВИ 0,3 или 0,5 мг ранибизумаба или ложных инъекций с последующими инъекциями ранибизумаба в режиме PRN. Среднее изменение МКОЗ за 12 мес наблюдения составило +16,4 и +18,3 буквы ETDRS в группах по 0,3 и 0,5 мг ранибизумаба против +12,1 буквы в группе имитации инъекций / 0,5 мг ( $p < 0,01$ ). Более половины пациентов в обеих группах ранибизумаба имели прирост  $\geq 15$  букв ETDRS. Во втором полугодовом лечении ранибизумабом в режиме PRN позволило сохранить результаты, достигнутые 6 ежемесячными инъекциями ранибизумаба. Лечение характеризовалось благоприятным профилем глазной и системной безопасности [35]. Дизайн CRUISE предполагал рандомизацию пациентов 1:1:1 для ежемесячных ИВИ 0,3 или 0,5 мг ранибизумаба или ложных инъекций в течение 6 мес. Среднее изменение МКОЗ через 6 мес составило +12,7, +14,9 и +0,8 ( $p < 0,0001$ ), а удельный вес пациентов, прибавивших  $\geq 15$  букв, составил 46,2, 47,7 и 16,9 % ( $p < 0,0001$ ) в группах 0,3 и 0,5 мг ранибизумаба и имитации лечения соответственно [36]. Оба испытания показали, что пациенты, получавшие ранибизумаб, имели статистически значимое улучшение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки по сравнению с пациентами в группе имитации лечения.

**GALILEO и COPENNICUS.** VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion (VEGF-ловушка: исследование эффективности и безопасности при окклюзии ЦВС) — два сходных многоцентровых РКИ, в которых оценивали эффективность и безопасность ИВИ афлиберцепта для лечения МООЦВС. Участники были рандомизированы для получения ИВИ афлиберцепта (2,0 мг) или ложных инъекций ежемесячно в течение 6 мес с последующим переходом на режим PRN. В GALILEO на 52-й неделе доля пациентов с прибавкой  $\geq 15$  букв ETDRS составила 60,2 и 32,4 % ( $p = 0,0004$ ) в группах афлиберцепта и имитации лечения соответственно. В группе афлиберцепта наблюдалась значительно лучшая динамика МКОЗ (+16,9 буквы против +3,8) и центральной толщины сетчатки

(-423,5 мкм против -219,3 мкм). Пациенты получили в среднем 2,5 инъекции афлиберцепта в режиме PRN за второе полугодие [37]. Отличия COPENNICUS заключались в большей продолжительности наблюдения (до 100 нед), а также в том, что пациенты в группе имитации лечения после 24 нед также получали афлиберцепт в режиме PRN. Доля пациентов, набравших  $\geq 15$  букв, составила 56,1 % против 12,3 % ( $p < 0,001$ ) через 24 нед, 55,3 % против 30,1 % ( $p < 0,001$ ) через 52 нед и 49,1 % против 23,3 % ( $p < 0,001$ ) через 100 нед в группах афлиберцепта и сравнения соответственно. Среднее изменение центральной толщины сетчатки составило -457,2 мкм против -144,8 мкм ( $p < 0,001$ ) на 24-й неделе, -413,0 мкм против -381,8 мкм на 52-й неделе ( $p = 0,546$ ) и -390,0 против -343,3 мкм на 100-й неделе ( $p = 0,366$ ) в группах афлиберцепта и сравнения соответственно. Среднее количество ( $\pm$  стандартное отклонение) ИВИ в режиме PRN в группах афлиберцепта и сравнения составляло  $2,7 \pm 1,7$  против  $3,9 \pm 2,0$  в течение недель 24–52 и  $3,3 \pm 2,1$  против  $2,9 \pm 2,0$  за недели 52–100 соответственно [38]. Результаты обоих исследований способствовали тому, что FDA одобрила применение афлиберцепта для лечения МООЦВС.

**VIBRANT.** Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Branch Retinal Vein Occlusion (оценка клинической эффективности и безопасности ИВИ афлиберцепта у пациентов с окклюзией ветвей ЦВС) — многоцентровое РКИ, в котором сравнивали эффективность ИВИ афлиберцепта (2,0 мг) и ЛКС по типу «решетки» для лечения МООРВВ в течение 52 нед. В группе афлиберцепта пациенты получали ежемесячные ИВИ в течение 24 нед, а затем ИВИ каждые 8 нед до 48-й недели исследования (допускалась ЛКС на 36-й неделе в качестве «терапии спасения»). Результаты сравнивали с группой «лазер/афлиберцепт», в которой всем пациентам изначально была выполнена ЛКС по типу «решетки», а затем по показаниям могла быть выполнена дополнительная ЛКС (в сроки от 12-й до 20-й недели исследования) или ИВИ афлиберцепта каждые 8 нед с 24-й недели после 3 месячных доз. Удельный вес глаз с приростом МКОЗ  $\geq 15$  букв ETDRS составил 52,7 % против 26,7 % ( $p = 0,0003$ ) на 24-й неделе и 57,1 % против 41,1 % ( $p = 0,0296$ ) на 52-й неделе, динамика средней МКОЗ была +17,0 буквы против +6,9 ( $p < 0,0001$ ) на неделе 24 и +17,1 против +12,2 ( $p = 0,0035$ ) на неделе 52, а динамика центральной толщины сетчатки составила -280,5 мкм против -128,0 мкм ( $p < 0,0001$ ) на 24-й неделе и -283,9 мкм против -249,3 мкм ( $p = 0,0218$ ) на 52-й неделе в группах афлиберцепта и «лазер/афлиберцепт» соответственно. В группе афлиберцепта 10,6 % глаз получили ЛКС на 36-й неделе, а в «лазерной» группе ИВИ афлиберцепта после 24-й недели выполнялись в 80,7 % случаев. Профиль безопасности обеих групп был сопоставим [39]. Результаты VIBRANT показали превосходство афлиберцепта над ЛКС по типу «решетки» в лечении МООРВВ и привели к тому, что препарат получил одобрение FDA для этого показания.

#### **Ретинопатия недоношенных**

**CRYO-ROP.** Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity study (исследование криотерапии РН) — многоцентровое исследование, в котором рандомизированная когорта изначально состояла из 291 недоношенного ребенка с массой тела при рождении менее 1251 г, у которых развился определенный порог тяжести РН (стадия III заболевания с признаками «плюс»-болезни в зоне I или II при наличии экстраретинальной пролиферации в 5 смежных или 8 суммарных часовых меридианах) в одном или обоих глазах. Периферическая транссклеральная криокоагуляция сетчатки способствовала снижению удельного веса неблагоприятных исходов при-

**Таблица.** Краткие результаты ключевых рандомизированных клинических исследований  
**Table.** Summaries from Randomized Clinical Trials

Заболевание Disease	Исследование Trial	Годы проведения# Years of conducting#	Количество участников# Number of participants#	Основной итог Results
«Сухая» ВМД “Dry” AMD	AREDS 1	1990–2006	4757	Мультивитаминная формула (витамины С и Е, бета-каротин и цинк) снижает риск прогрессирования ВМД до поздней стадии [1] Supplementation with Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration reduced the risk of progression to advanced AMD [1]
	AREDS 2	2006–2012	4203	Преимущества добавления омега-3 полиненасыщенных жирных кислот не доказаны; лютеин и зеаксантин являются эффективной заменой бета-каротина [2] Omega-3 of no benefit; Lutein + Zeaxanthin could be an appropriate Beta Carotene substitute in the AREDS formulation [2]
	ANCHOR, MARINA	2003–2006 2003–2005	426 720	Интравитреальное применение ранибизумаба в фиксированном ежемесячном режиме — эффективный способ лечения различных типов ХНВ при ВМД [3, 4] Ranibizumab fixed monthly intravitreal injections has proved effectiveness in treatment of wet AMD [3, 4]
	PrONTO	2005–2007	40	Ранибизумаб в режиме PRN может быть так же эффективен, как и при ежемесячном дозировании [5] Ranibizumab intravitreal injections in PRN regimen resulted in visual acuity outcomes comparable with the outcomes from the phase III clinical studies [5]
	CATT, IVAN	2008–2010 2007–2012##	1208 600##	Бевацизумаб* при интравитреальном применении сопоставим по эффективности с ранибизумабом (при одинаковых режимах введения) [6, 7] Bevacizumab* and ranibizumab had equivalent effects on visual acuity when administered according to the same schedule [6, 7]
«Влажная» ВМД “Wet” AMD	VIEW 1, VIEW 2	2007–2011 2008–2011	1217 1240	Интравитреальный афлиберцепт сопоставим по эффективности с ранибизумабом (в том числе при меньшем количестве инъекций) [8] Aflibercept was equally effective as ranibizumab with fewer number of injections [8]
	EVEREST II	2013–2017	321	Сочетание ранибизумаба и ФДТ вертепорфином предпочтительно перед монотерапией ранибизумабом в лечении полипидной васкулопатии [9] Combination therapy of ranibizumab plus vPDT was superior to ranibizumab monotherapy while requiring fewer injections and should be considered for eyes with PCV [9]
	PLANET	2014–2017	333	Монотерапия афлиберцептом не уступает по эффективности комбинации препарата с ФДТ вертепорфином в лечении полипидной васкулопатии [10, 11] Intravitreal aflibercept injections as monotherapy demonstrates benefits in patients with PCV comparable with combination group (aflibercept + vPDT) [10, 11]
	SEVEN-UP	2010–2013	65	Отдаленные результаты применения ранибизумаба неоднозначны: у одной трети пациентов были хорошие визуальные результаты, тогда как у другой трети — плохие [12] Divergent long-term outcomes of ranibizumab therapy: one third of patients demonstrated good visual outcomes, whereas another third had poor outcomes [12]
	ALTAIR	2014–2017	288	Афлиберцепт одинаково эффективен в режиме Т & Е с изменением интервала на 2 и 4 нед [13] Intravitreal aflibercept injections using T&E regimen for the treatment of exudative AMD contributed to the same results in the two- and four-week groups [13]
	HAWK, HARRIER	2014–2018 2015–2018	1775 1040	Интравитреальный бролуцизумаб сопоставим по эффективности с афлиберцептом в сроки наблюдения до 96 нед с возможными преимуществами в отношении улучшения анатомических параметров и потенциала применения в режиме 1 раз в 12 нед [14, 15] Brolucizumab is as effective as aflibercept (up to 96 weeks of follow-up), with greater fluid resolution and every 12week dosing potential benefits [14, 15]
	RADIANCE	2010–2012	277	Ранибизумаб эффективен для лечения ХНВ вследствие патологической миопии [16, 17] Ranibizumab treatment was effective in patients with myopic CNV [16, 17]
	REPAIR	2010–2012	65	Некоторым пациентам достаточно однократного введения ранибизумаба для подавления активности миопической ХНВ в течение 12 мес [18] Ranibizumab was effective in treatment of myopic CNV in terms of retreatment rates were low [18]
	MYRROR	2010–2013	122	Афлиберцепт эффективен для лечения миопической ХНВ при ограниченном количестве инъекций в первые 8 нед лечения [19] Intravitreal aflibercept was effective for treatment of myopic CNV with a limited number of injections given in the first 8 weeks of treatment [19]
	Миопическая ХНВ Myopic CNV			



ХНВ, вызванная менее распространенными причинами Choroidal neovascularization of various etiologies	MINERVA	2013–2015	183	Ранибизумаб в режиме PRN эффективен для лечения ХНВ различной этиологии [20] Ranibizumab was effective in treating CNV of various etiologies [20]
	ETDRS	1979–2006	3711	ЛКС полезна при лечении ДМО [21], аспирин неэффективен при лечении ДР [22] Argon laser photocoagulation treatment is beneficial in clinically significant DME [21], aspirin has no clinically important beneficial effects on the progression of retinopathy [22]
	Исследования DRCR.net DRCR.net Trials	2004–2008	840	Протокол В: фокальная / по типу «решетки» ЛКС более эффективна в лечении ДМО, чем триамцинолон* [23] Protocol В: focal/grid photocoagulation is more effective than 1-mg or 4-mg doses of preservative-free intravitreal triamcinolone* for most patients with DME [23]
		2007–2014	691	Протокол I: сочетание ранибизумаба с отсроченным лазером является предпочтительным при ДМО, многие пациенты не нуждаются в ЛКС в срок наблюдения до 5 лет [24] Protocol I: ranibizumab + deferred laser treatment of DME is preferred comparing with ranibizumab + prompt laser, while over half of eyes where laser treatment is deferred may avoid laser for at least 5 years [24]
		2012–2019	660	Протокол Т: афлиберцепт, ранибизумаб и бевацизумаб* эффективны для лечения ДМО, а ранибизумаб и афлиберцепт превосходят бевацизумаб* у пациентов с низкой исходной остротой зрения [25] Protocol Т: aflibercept, ranibizumab and bevacizumab* were effective in treatment of DME. For the eyes with worse visual acuity at baseline, the advantage of aflibercept and ranibizumab was observed [25]
		2012–2018	305	Протокол S: ранибизумаб может рассматриваться как альтернатива панретинальной ЛКС при лечении пролиферативной ДР, по крайней мере в краткосрочной перспективе [26] Protocol S: among eyes with proliferative diabetic retinopathy, treatment with ranibizumab resulted was not worse than panretinal photocoagulation, at least in short-term [26]
	RISE, RIDE	2007–2012 2007–2012	377 382	Ежемесячные инъекции ранибизумаба — эффективный способ лечения ДМО [27] Ranibizumab monthly intravitreal injections were effective in treatment of DME [27]
	VIVID-DME, VISTA-DME	2011–2015 2011–2014	406 466	Применение афлиберцепта ежемесячно и каждые 2 мес эффективно для лечения ДМО [28] Aflibercept monthly or every other month intravitreal injections were effective in treatment of DME [28]
	MEAD	2005–2012	494	Интравитреальные имплантаты дексамазона эффективны для лечения ДМО, но их применение повышает риск развития катаракты и глаукомы [29] The dexamethasone intravitreal implant was effective in treatment of DME, but raised the risk of cataract and increased ocular pressure development [29]
	FAME	2011–2015	120	Интравитреальный имплантат флуоцинолона* эффективен для лечения персистирующего ДМО у пациентов, ранее получавших фокальную ЛКС [30] Intravitreal fluocinolone* was effective in treatment of persistent DME in patients with previous focal laser treatment [30]
Окклюзии вен сетчатки Retinal vein occlusion	BVOS	1977–1999	Около 500 About 500	ЛКС по типу «решетки» эффективна при лечении МООРВВ [31] Grid photocoagulation was effective in treatment of macular edema due to BRVO [31]
	CVOS	1988–1999	725	ЛКС по типу «решетки» малоэффективна при лечении МООПВС [32] Grid photocoagulation was ineffective in treatment of macular edema due to CRVO [32]
	SCORE-CRVO	2004–2009	682	Интравитреальное введение триамцинолона* эффективно при лечении МООПВС [33] Intravitreal triamcinolone acetamide* was effective in treatment of macular edema due to CRVO [33]
	SCORE-BRVO			Интравитреальный триамцинолон* сопоставим по эффективности с ЛКС по типу «решетки» при лечении МООРВВ, но связан с более высокой частотой осложнений [34] Intravitreal triamcinolone* is comparable in efficacy with grid photocoagulation in the treatment of macular edema due to BRVO, but is associated with a higher complication rate [34]
	BRAVO	2007–2009	397	Ранибизумаб эффективен при лечении МООРВВ [35] Ranibizumab was effective in treatment of macular edema due to BRVO [35]
	CRUISE	2007–2009	392	Ранибизумаб эффективен при лечении МООПВС [36] Ranibizumab was effective in treatment of macular edema due to CRVO [36]

Ретинопатия недоношенных Retinopathy of prematurity	GALILEO, COPERNICUS	2009–2012 2009–2012	177 189	Интравитреальное применение афлиберцепта эффективно при лечении МООЦВС [37, 38] Intravitreal aflibercept injections were effective in treatment of macular edema due to CRVO [37, 38]
	VIBRANT	2012–2014	183	Афлиберцепт превосходит ЛКС по типу «решетки» в лечении МООРВВ [39] Intravitreal aflibercept injections were more effective in treatment of macular edema due to BRVO compared to grid photocoagulation [39]
	CRYO-ROP	1986–2003	291	Криотерапия, проведенная при пороговом состоянии РН, снижает вероятность неблагоприятных исходов [40] и способствует долгосрочному сохранению остроты зрения [41] Cryotherapy performed at a threshold ROP reduces the likelihood of adverse outcomes [40] and promotes long-term preservation of visual acuity [41]
	ETROP	2001–2005	317	ЛКС — эффективный способ лечения РН, предпочтительно ее использование в предпороговых стадиях заболевания [42] Laser photocoagulation is effective for the treatment of ROP, preferably its use in the pre-threshold stages of the disease [42]
	RAINBOW	2015–2018	224	Ранибизумаб 0,2 мг может быть эффективнее, чем ЛКС, для лечения РН [43] Ranibizumab 0.2 mg may be more effective than laser photocoagulation for the treatment of ROP [43]

**Примечание.** # — по данным регистрации исследования на <https://clinicaltrials.gov/> (исключая ## — данные <http://www.isrctn.com/>), возможно некоторое несоответствие с опубликованными результатами, \* — препарат не зарегистрирован для применения в офтальмологии в России, ВМД — возрастная макулярная дегенерация; ХНВ — хориоидальная неоваскуляризация; PRN — режим «по потребности»; ФДТ — фотодинамическая терапия; Т & Е — режим «лечить и увеличивать интервал»; ДМО — диабетический макулярный отек; ДР — диабетическая ретинопатия; ЛКС — лазерная коагуляция сетчатки; МООРВВ — макулярный отек вследствие окклюзии центральной вены сетчатки; РН — ретинопатия недоношенных.

**Note.** # — data from <https://clinicaltrials.gov/> (exclude ## — data <http://www.isrctn.com/>), allowed some discordance with published results, \* — drug not registered for ophthalmic use in Russian Federation, AMD — age related macular degeneration; PRN — pro re nata (as needed) regimen; vPDT — verteporfin photodynamic therapy; PCV — polypoidal choroidal vasculopathy; T & E — treat and extend regimen; CNV — choroidal neovascularization; DME — choroidal neovascularization; DME — choroidal neovascularization; BRVO — branch retinal vein occlusion; CRVO — central retinal vein occlusion; ROP — retinopathy of prematurity.

мерно на 50 % по сравнению с контролем (парные глаза) [40]. Через 10 лет в глазах, получавших криотерапию (n = 247), было меньше неблагоприятных исходов по остроте зрения вдаль (44,4 % против 62,1 %, p < 0,001) и по статусу глазного дна (27,2 % против 47,9 %, p < 0,001), а также реже встречалась тотальная отслойка сетчатки (22,0 % против 41,4 %), что доказало долгосрочную эффективность метода в сохранении остроты зрения на глазах с пороговой РН [41].

**ETROP.** The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study (исследование раннего лечения РН) — у младенцев с двусторонней предпороговой РН высокого риска (n = 317) один глаз рандомизировали для ранней ЛКС, а второй глаз лечили в соответствии с рекомендациями CRYO-ROP. Продemonстрирован более низкий удельный вес неблагоприятных исходов остроты зрения (14,3 % против 19,8 %, p < 0,005) и анатомических результатов (9,0 и 15,6 % соответственно, p < 0,001) при более раннем лечении, достигнутый через 9 мес. Дальнейший анализ подтвердил эффективность такого подхода и способствовал пересмотру классификации с выделением так называемой РН I типа (любая стадия РН с «плюс»-болезнью в зоне I, или стадия III без «плюс»-болезни в зоне I, или стадия II и III с «плюс»-болезнью в зоне II), являющейся показанием для раннего лечения [42].

**RAINBOW.** Ranibizumab Compared with Laser Therapy for the Treatment of INfants BOrn Prematurely With Retinopathy of Prematurity (сравнение ранибизумаба с лазерной терапией для лечения недоношенных младенцев с РН) — открытое РКИ, которое проводилось в 87 неонатальных и офтальмологических центрах в 26 странах. Младенцы с массой тела при рождении менее 1500 г, которые соответствовали критериям лечения РН, были рандомизированы 1:1:1 для получения однократной двусторонней интравитреальной дозы ранибизумаба 0,2 мг, или ранибизумаба 0,1 мг, или ЛКС. Были обследованы 214 младенцев на предмет первичного исхода (n = 70, n = 76, n = 68 соответственно): критерии успешного лечения были достигнуты у 56 (80 %) детей, получавших ранибизумаб 0,2 мг, у 57 (75 %) пациентов, получавших ранибизумаб 0,1 мг, и у 45 (66 %) детей после ЛКС. Неблагоприятный структурный исход был зафиксирован в одном случае после лечения ранибизумабом 0,2 мг по сравнению с 5 после лечения ранибизумабом 0,1 мг и 7 после лазерной терапии. Смерть, серьезные и несерьезные системные и местные нежелательные явления были равномерно распределены между 3 группами. Исследователи пришли к выводу, что ранибизумаб 0,2 мг может быть эффективнее, чем ЛКС, для лечения РН при приеме 24-недельном профиле безопасности [43]. На основании этих данных ранибизумаб получил одобрение Европейской комиссии в 2019 г. и был зарегистрирован в РФ для лечения РН в 2020 г. Планируется, что долгосрочные данные о безопасности и эффективности будут собираться до достижения участниками 5-летнего возраста и будут изучены в расширенном исследовании RAINBOW.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты, полученные в ходе РКИ, определяют возможность применения различных методов лечения в оптимальных условиях и формируют парадигмы ведения заболеваний. Для удобства восприятия мы объединили сжатые итоги представленных испытаний в таблицу. Надеемся, что данный обзор будет способствовать более успешному внедрению научных знаний, полученных в соответствии с принципами доказательной медицины, в реальную клиническую практику врачей-офтальмологов.

## Литература/References

- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Archives Ophthalmol.* 2001; 119 (10): 1417–36. doi: 10.1001/archophth.119.10.1417
- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS 2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309 (19): 2005–15. doi: 10.1001/jama.2013.4997
- Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K., et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009; 116 (1): 57–65.e55. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.10.018
- Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (14): 1419–31. doi: 10.1056/NEJMoa054481
- Lalwani G.A., Rosenfeld P.J., Fung A.E., et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2009; 148 (1): 43–58.e41. doi: 10.1016/j.ajo.2009.01.024
- Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L., et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology.* 2012; 119 (7): 1388–98. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053
- Chakravarthy U., Harding S.P., Rogers C.A., et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet.* 2013; 382 (9900): 1258–67. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61501-9
- Heier J.S., Brown D.M., Chong V., et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012; 119 (12): 2537–48. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006
- Koh A., Lai T.Y.Y., Takahashi K., et al. Efficacy and safety of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135 (11): 1206–13. doi: 10.1001/jamaophthol.2017.4030
- Lee W.K., Iida T., Ogura Y., et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET study: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136 (7): 786–93. doi: 10.1001/jamaophthol.2018.1804
- Wong T.Y., Ogura Y., Lee W.K., et al. Efficacy and safety of intravitreal Aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy: two-year results of the Aflibercept in polypoidal choroidal vasculopathy study. *Am. J. Ophthalmol.* 2019; 204: 80–9. doi: 10.1016/j.ajo.2019.02.027
- Rofagha S., Bhisitkul R.B., Boyer D.S., Sadda S.R., Zhang K. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology.* 2013; 120 (11): 2292–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.046
- Ohji M., Takahashi K., Okada A.A., et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR. *Adv Ther.* 2020; 37 (3): 1173–87. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01236-x>
- Dugel P.U., Koh A., Ogura Y., et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2020; 127 (1): 72–84. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017
- Dugel P.U., Singh R.P., Koh A., et al. HAWK and HARRIER: Ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2021; 128 (1): 89–99. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028
- Wolf S., Balciniene V.J., Laganovska G., et al. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology.* 2014; 121 (3): 682–92.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.10.023
- Tan N.W., Ohno-Matsui K., Koh H.J., et al. Long-term outcomes of ranibizumab treatment of myopic choroidal neovascularization in East-Asian patients from the RADIANCE study. *Retina.* 2018; 38 (11): 2228–38. doi: 10.1097/IAE.0000000000001858
- Tufail A., Narendran N., Patel P.J., et al. Ranibizumab in myopic choroidal neovascularization: the 12-month results from the REPAIR study. *Ophthalmology.* 2013; 120 (9): 1944–5.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.06.010
- Ikuno Y., Ohno-Matsui K., Wong T.Y., et al. Intravitreal aflibercept injection in patients with myopic choroidal neovascularization: the MYRROR study. *Ophthalmology.* 2015; 122 (6): 1220–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.025
- Lai T.Y., Starengi G., Lanzetta P., et al. Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: twelve-month results of the MINERVA study. *Retina.* 2018; 38 (8): 1464–77. doi: 10.1097/IAE.0000000000001744
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology.* 1987; 94 (7): 761–74.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology.* 1991; 98 (5 Suppl): 757–65.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008; 115 (9): 1447–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.06.015
- Elman M.J., Ayala A., Bressler N.M., et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology.* 2015; 122 (2): 375–81. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.047
- Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R., et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2016; 123 (6): 1351–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022
- Gross J.G., Glassman A.R., Jampol L.M., et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314 (20): 2137–46. doi: 10.1001/jama.2015.15217
- Nguyen Q.D., Brown D.M., Marcus D.M., et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012; 119 (4): 789–801. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039
- Korobelnik J.F., Do D.V., Schmidt-Erfurth U., et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014; 121 (11): 2247–54. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006
- Boyer D.S., Yoon Y.H., Belfort R.Jr., et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014; 121 (10): 1904–14. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024
- Campochiaro P.A., Brown D.M., Pearson A., et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011; 118 (4): 626–35. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.12.028
- Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol.* 1984 Sep; 98 (3): 271–82. doi: 10.1016/0002-9394(84)90316-7
- Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology.* 1995 Oct; 102 (10): 1425–33. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30849-4
- Ip M.S., Scott I.U., VanVeldhuisen P.C., et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127 (9): 1101–14. doi: 10.1001/archophthol.2009.234
- Scott I.U., Ip M.S., VanVeldhuisen P.C., et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127 (9): 1115–28. doi: 10.1001/archophthol.2009.233
- Brown D.M., Campochiaro P.A., Bhisitkul R.B., et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology.* 2011; 118 (8): 1594–602. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.022
- Brown D.M., Campochiaro P.A., Singh R.P., et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010; 117 (6): 1124–33.e1121. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.022
- Korobelnik J.F., Holz F.G., Roider J., et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology.* 2014; 121 (1): 202–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.012
- Heier J.S., Clark W.L., Boyer D.S., et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology.* 2014; 121 (7): 1414–20. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.027
- Clark W.L., Boyer D.S., Heier J.S., et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology.* 2016; 123 (2): 330–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.035
- Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. *Arch. Ophthalmol.* 1988; 106 (4): 471–9. doi: 10.1001/archophth
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119 (8): 1110–8. doi: 10.1001/archophth.119.8.1110



42. Good W.V. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2004; 102: 233–50. PMID: 15747762
43. Stahl A., Lepore D., Fielder A., et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2019; 394 (10208): 1551–9. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31344-3

**Вклад авторов в работу:** Е.В. Бобыкин — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, написание статьи; О.В. Морозова, Н.С. Береснева — сбор данных.

**Author's contribution:** E.V. Bobykin — conception and design of the review, data interpretation, writing of the article, O.V. Morozova, N.S. Beresneva — data collection.

*Поступила: 16.08.2020. Переработана: 07.02.2021. Принята к печати: 07.02.2021*

*Originally received: 16.08.2020. Final revision: 07.02.2021. Accepted: 07.02.2021*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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.org/0000-0001-5752-8883

**Ольга Викторовна Морозова** — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии, orcid.org/0000-0002-6331-1987

**Надежда Сергеевна Береснева** — клинический ординатор кафедры офтальмологии, orcid.org/0000-0001-5536-3181

**Для контактов:** Евгений Валерьевич Бобыкин,  
oculist.ev@gmail.com

Ural State Medical University, 3, Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russia

**Evgeny V. Bobykin** — Cand. of Med. Sci., professor associate, assistant professor of chair of ophthalmology, orcid.org/0000-0001-5752-8883

**Olga V. Morozova** — ophthalmologist, PhD student, chair of ophthalmology, orcid.org/0000-0002-6331-1987

**Nadezhda S. Beresneva** — clinical resident of chair of ophthalmology, orcid.org/0000-0001-5536-3181

**Contact information:** Evgeny V. Bobykin,  
oculist.ev@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-149-153>



# Современное представление о новой группе васкулитов сетчатки

И.А. Лоскутов, А.А. Коврижкина, О.М. Андрюхина✉

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

*Ретинальные васкулиты — это редкое состояние, которое встречается при системных тяжелых заболеваниях и как нежелательное явление после введения медикаментозных препаратов в полость глаза. С появлением новых анти-VEGF препаратов в зарубежной литературе появился ряд публикаций о возникновении ретинальных окклюзирующих васкулитов, которые приводили к снижению остроты зрения. В обзоре представлен возможный патогенез развития данного состояния, подходы к его диагностике и алгоритм ведения пациентов с окклюзирующими васкулитами.*

**Ключевые слова:** васкулиты; окклюзирующий васкулит; бролуцизумаб; анти-VEGF

**Конфликт интересов:** Публикация при поддержке АО Байер. Компания Байер поддерживала техническую редакцию статьи.

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

**Для цитирования:** Лоскутов И.А., Коврижкина А.А., Андрюхина О.М. Современное представление о новой группе васкулитов сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 149-53. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-149-153>

## Modern concept of a new group of retinal vasculitis

Igor A. Loskutov, Alina A. Kovrizhkina, Olga M. Andryukhina✉

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia  
[a-olya86@mail.ru](mailto:a-olya86@mail.ru)

*Retinal vasculitis is a rare condition that occurs both in systemic severe diseases and as an adverse event of intraocular drug injections. With the emergence of new anti-VEGF drugs, a number of international authors report on the occurrence of retinal occlusive vasculitis, which led to a decrease in visual acuity. The review presents possible pathogeneses of this condition, approaches to its diagnosis and an algorithm for managing the patients with occlusive vasculitis.*

**Keywords:** vasculitis; occlusive vasculitis; brolucizumab; anti-VEGF

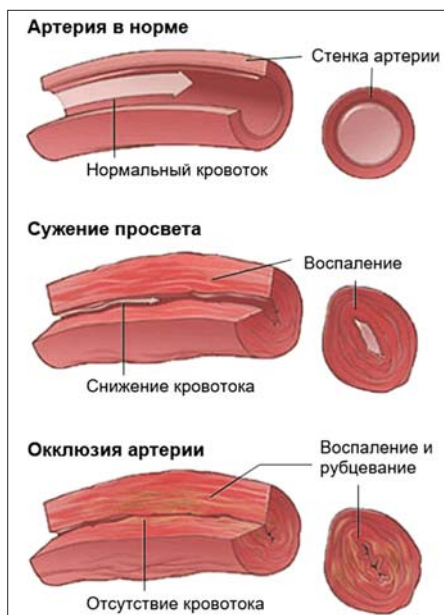
**Conflict of interests:** The publication supported by Bayer, JSC. Bayer company provided technical editorial support of current paper.

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

**For citation:** Loskutov I.A., Kovrizhkina A.A., Andryukhina O.M. Modern concept of a new group of retinal vasculitis. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 149-53 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-149-153>

Васкулиты сетчатки — редкая группа глазных заболеваний, приводящая к стойкому снижению зрительных функций и возможному рецидивирующему течению патологического процесса при наличии системной патологии [1]. В патогенезе заболевания основным фактором является воспаление и повреждение стенок кровеносных сосудов с последующей гипоперфузией в них и ишемией сетчатки [2] (рис. 1).

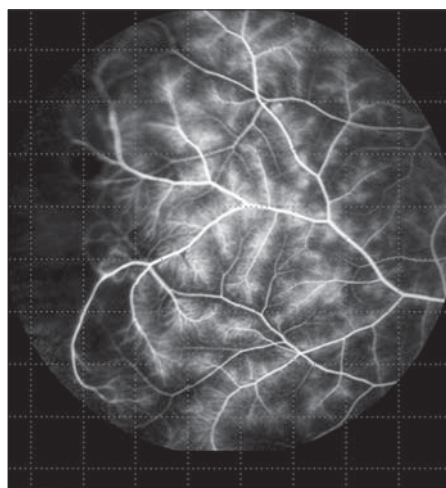
Этиология васкулитов до сих пор обсуждается. Данная патология может быть как первичной (идиопатической), так и развиваться вследствие проникновения инфекционного агента (бактериального, вирусного, паразитарного) [3]. К первичным васкулитам относятся офтальмологические проявления системных заболеваний: гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, болезнь Такаясу, узелковый



**Рис. 1.** Схема развития окклюзирующего васкулита  
**Fig. 1.** Chart of occlusive vasculitis evolution. Available at: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Vasculitis-Syndromes-Central-and-Peripheral> Accessed: July, 2020

полиартериит, болезнь Хортона, склеродермия, саркоидоз, облитерирующий эндартериит [4–7]. Под вторичными ретиноваскулитами подразумевают изменения на фоне любой другой глазной воспалительной патологии, например при герпес-вирусной патологии, периваскулярной географической хориопатии, цитомегаловирусной инфекции [8]. Однако точной классификации и определения васкулита сетчатки до настоящего момента не существует, что связано с трудностями доступа к гистологическим образцам, в отличие от возможностей, существующих при системных васкулитах [9]. Поэтому золотым стандартом в постановке диагноза «васкулит сетчатки» является флуоресцентная ангиография (ФАГ) [10]. В 2004 г. рабочая группа по стандартизации номенклатуры увеитов выпустила отчет, в котором пришла к предварительному мнению о том, что васкулит сетчатки следует рассматривать как обобщающий диагноз воспалительных заболеваний глаз с изменениями на сетчатке, проявляющимися в виде наличия периваскулярных муфт и сосудистого ликеджа (утечки)/окклюзии по данным ФАГ [11] (рис. 2).

В 2016 г. М. Prete и соавт. [12] предложили развернутую классификацию системных васкулитов в зависимости от размера пораженных сосудов и схожести начальных клинических проявлений. В офтальмологии клиническая



**Рис. 2.** ФАГ пациента с ретиноваскулитом на периферии сетчатки  
**Fig. 2.** FA of patient with retinovasculitis on the retinal periphery

картина васкулитов также варьирует в зависимости от диаметра пораженных сосудов: при вовлечении мелких сосудов, как правило, на сетчатке могут наблюдаться белесые ватобразные очаги по ходу сосудов с локальным витреитом; при поражении более крупных сосудов в патологический процесс может вовлекаться диск зрительного нерва (ДЗН), макулярная область с появлением макулярного отека и сосудистая оболочка (как отдельно хориоидея, так и совместно с цилиарным телом) [10, 13]. При васкулитах сетчатки могут поражаться как артерии, так и вены, а также оба сосудистых русла одновременно, что является причиной разнообразия клинической картины. Помимо идиопатических и инфекционных васкулитов в последнее время многие авторы описывают окклюзирующие васкулиты (haemorrhagic occlusive retinal vasculitis, HORV) после хирургических вмешательств, в частности после хирургии катаракты и/или после интравитреальных/интракамерных инъекций ванкомицина [14–16]. Большинство авторов связывают появление данного заболевания именно с токсическим действием ванкомицина, однако есть мнение, что развитие HORV связано прежде всего с аутоиммунными процессами, а именно с реакцией гиперчувствительности III типа [17].

С началом эры анти-VEGF терапии при различных заболеваниях сетчатки интравитреальные инъекции стали обыденной процедурой в практике врачей-офтальмологов. С момента появления первых ингибиторов ангиогенеза ретинологами описаны единичные клинические случаи таких осложнений, как окклюзирующий ретиальный васкулит / окклюзии сосудов сетчатки на фоне применения данных препаратов [18, 19]. После регистрации в США в 2020 г. нового препарата ингибитора ангиогенеза бролуцизумаба стали появляться сообщения о развитии окклюзирующих васкулитов после инъекции [20–25]. Авторы [21–28] связывают возникновение такого состояния с реакцией гиперчувствительности III и IV типа, а также с predisposing факторами (иммуноскомпрометированные пациенты). По данным исследований HAWK & HARRIER, частота возникновения васкулитов сетчатки составила 72 % среди всех случаев внутриглазного воспаления (4,6 %) [29]. С. Vaumal и соавт. [30] описали развитие нежелательных воспалительных явлений на фоне применения бролуцизумаба у пациентов, которые ранее получали анти-VEGF терапию другими препаратами (ранибизумаб и афлиберцепт) без каких-либо воспалительных реакций на предшествующую терапию. После перехода на бролуцизумаб в описанных случаях развивалось внутриглазное воспаление, сопровождающееся выраженным снижением остроты зрения (ОЗ) при вовлечении центрального отдела сетчатки, причем ОЗ не возвращалась к исходному уровню (до начала лечения) и после прекращения лечения бролуцизумабом [30].

Иммунопатологические реакции называют реакциями гиперчувствительности. Данное состояние является следствием попадания в организм различных антигенов или может развиваться на собственные антигены организма, вызывая иммуноопосредованное повреждение клеток и тканей с нарушением в дальнейшем функционирования определенных систем и органов [31]. В признанной в мире классификации Джелла и Кумбса выделяют 4 типа реакций гиперчувствительности. Упомянутый выше III тип играет непосредственную роль в развитии васкулитов [32]. Реакция гиперчувствительности IV типа (реакция гиперчувствительности замедленного типа) является патогенетическим звеном так называемой drug hypersensitivity, связанной с попаданием в организм различных лекарственных средств [33]. Важно распознать вовремя реакцию гиперчувствитель-



ности IV типа, поскольку она может возникать позже остальных (до 3 нед), что является более серьезной проблемой при повторных применениях препаратов [34]. F. Holz и соавт. [35] описывают, что васкулиты сетчатки при применении бролуцизумаба развивались не сразу после самой инъекции, а в среднем через 25,5 дня, при этом большинство случаев зарегистрировано через 6 мес после интравитреальных инъекций бролуцизумаба.

Ранее, 13 декабря 2019 г., Европейское медицинское агентство (ЕМА) выложило в открытый доступ обращение об эффективности и безопасности бролуцизумаба, в котором данный препарат рекомендован к применению для терапии влажной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД), однако обозначена необходимость обязательного информирования пациентов о возможных рисках и осложнениях, связанных с интравитреальным введением бролуцизумаба [36].

В связи с увеличением числа сообщений о случаях окклюзирующего ретиноваскулита на фоне применения бролуцизумаба в реальной клинической практике в июне 2020 г. в раздел нежелательных явлений (НЯ) инструкций США, Австралии, Швейцарии добавлены «ретиальный васкулит» и «окклюзия сосудов сетчатки», которые наблюдались в исследованиях HAWK & HARRIER [37].

В 2020 г. опубликована статья о результатах международных клинических исследований CEDAR и SEQUOIA (проведенных с 2015 по 2019 г.) препарата Абиципар Пегол, где количество ретиальных васкулитов из всех форм внутриглазного воспаления (20,4 %) достигало 1,9 % в сравнении с 0 % в контрольной группе (препарат Ранибизумаб 0,5 %, 50 мкг) [38]. В связи с большим количеством осложнений клинические исследования данного препарата продолжи-

лись с целью снижения провоспалительных компонентов. По результатам исследования MAPLE общее количество офтальмологических НЯ у абиципар пегола снизилось, а число васкулитов сетчатки стало сопоставимым с группой ранибизумаба, что частично могло быть связано с более короткой продолжительностью исследования (6 мес против года) [39]. В настоящее время клинические испытания данного препарата продолжаются.

18 августа 2021 г. Росздравнадзор выпустил обращение № 02И-1035/21 к специалистам здравоохранения и лечебным учреждениям, касающееся новых данных по безопасности лекарственного препарата Визью (МНН бролуцизумаб) и основанное на информации, предоставленной компанией «Новartis» [40]. После проведения дополнительных исследований подтверждено наличие причинно-следственной связи между наличием иммунной реакции на бролуцизумаб (включая наличие антител к бролуцизумабу [41]) и развитием васкулита сетчатки и (или) окклюзии сосудов сетчатки, сопровождающихся, как правило, внутриглазным воспалением. При развитии данных НЯ лечение препаратом Визью следует прекратить.

Таким образом, на основании результатов применения бролуцизумаба зарубежные ретинологи и Королевское общество офтальмологов рекомендуют рассматривать использование данного препарата в лечении ВМД в качестве второй-третьей линии терапии — протокол A BRAVE SAVE [42, 43] (рис. 3).

Согласно их рекомендациям, каждый врач, проводящий терапию бролуцизумабом, в целях обеспечения безопасности пациента и соблюдения всех протоколов, должен:



**Рис. 3.** Рекомендации экспертов-ретинологов: как избежать побочного действия, связанного с бролуцизумабом, путем тщательного изучения имеющихся данных. Протокол A BRAVE SAVE [43]

**Fig. 3.** Retinologists' recommendations: Avoiding Brolucizumab Related Adverse Event by Scrutinizing Available Evidence "A BRAVE-SAVE" [43]

— перед началом терапии провести разговор с пациентом о возможных рисках развития ретинального васкулита и потери зрения и получить его согласие на лечение;

— избегать билатеральных интравитреальных введений бролуцизумаба;

— на каждом визите проводить тщательное обследование пациента на предмет развития у него васкулита (по рекомендациям различных сообществ при подозрении на васкулит следует проводить ФАГ, ИЦАГ, широкопольную ОКТ, ОКТА);

— в случае развития васкулита прекратить лечение бролуцизумабом и провести соответствующее лечение, после чего перевести пациента на другой анти-VEGF препарат [42, 43].

В случае же необходимости применения интракамерного или интравитреального введения антибактериальных препаратов в офтальмологической практике следует соблюдать схемы разведения лекарственного вещества для исключения развития HORV [42, 43].

В настоящее время нет стандартов оказания помощи пациентам с ретинальным васкулитом. Лечение васкулитов сетчатки зависит от этиологии и активности процесса. Современные направления в лечении неинфекционных васкулитов состоят из глюкокортикостероидов (ГКС) [44]. Для лечения васкулитов HORV или вызванных применением бролуцизумаба авторы публикаций применяли в дополнение к системной терапии ГКС интравитреальные/субтензорные инъекции ГКС или интравитреальное введение имплантата с ГКС [45]. В редких случаях при быстром развитии окклюзирующих васкулитов, вызванных различными веществами, для снижения уровня концентрации иммунных комплексов в витреальной полости описано применение витрэктомии [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранее васкулиты сетчатки ассоциировались с осложнениями тяжелых системных заболеваний. В современной офтальмологии можно выделить отдельную группу окклюзирующих васкулитов, представляющих собой реакцию гиперчувствительности разного типа в ответ на различные медикаментозные агенты, вводимые в полость глаза. Данные явления могут проявляться как сразу после начала лечения, так и через некоторое время после вмешательства (~25,5 дня) и представляют угрозу снижения ОЗ пациента. Врачам следует предупреждать пациента о возможных рисках развития васкулитов при применении отдельных препаратов, а также проводить тщательный диагностический поиск на предмет развития этого НЯ при каждом визите.

## Литература/References

1. Ku J.H., Ali A., Suhler E.B., Choi D., Rosenbaum J.T. Characteristics and visual outcome of patients with retinal vasculitis. Arch. Ophthalmol. 2012; 130 (10): 1261–6. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.1596
2. Herbert C.P., Cimino L., Abu E.L., Asrar A.M. Ocular vasculitis: a multidisciplinary approach. Curr. Opin. Rheumatol. 2005; 17 (1): 25–33. doi: 10.1097/01.bor.0000149083.16639.7e
3. Brydak-Godowska J., Dróbecka-Brydak E. [Retinal vasculitis — causes, diagnosis, treatment]. Klin. Oczna. 2007; 109 (1–3): 71–3.
4. Donaldson L., Margolin E. Vision loss in giant cell arteritis. Pract. Neurol. 2021 Jul 8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2021-002972>.
5. Yang Shizhao, Huang Zhaohao, Hu Yunwei, et al. The efficacy of adalimumab as an initial treatment in patients with Behçet's retinal vasculitis. Frontiers in pharmacology. 2021; 12: 609148. doi:10.3389/fphar.2021.609148
6. Russo R., Katsicas M. Takayasu Arteritis. Frontiers in pediatrics. 2018; 6: 265. doi: 10.3389/fped.2018.00265
7. Chun Y.S., Park S.J., Park I.K., Chung H., Lee J. The clinical and ocular manifestations of Takayasu arteritis. Retina. 2001; 21 (2): 132–40. doi: 10.1097/00006982-200104000-00006
8. Устинова Е.И. К классификации эндогенных увеитов. Офтальмологические ведомости. 2016; 9 (2): 74–80. [Ustinova E.I. Classification of endogenous uveitis. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2016; 9 (2): 74–80 (in Russian)].
9. Баранов А.А. Системные васкулиты: современные стандарты диагностики и лечения. Русский медицинский журнал. 2005; 24: 1577. [Baranov A.A. Systemic vasculitis: modern standards for diagnosis and treatment. Russkij meditsinskij zhurnal. 2005; 24: 1577 (in Russian)].
10. Hughes E.H., Dick A.D. The pathology and pathogenesis of retinal vasculitis. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2003; 29 (4): 325–40. doi: 10.1046/j.1365-2990.2003.00499.x
11. 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 (3): 509–16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
12. Prete M., Indiveri F., Perosa F. Vasculitides: Proposal for an integrated nomenclature. Autoimmun Rev. 2016; 15 (2): 167–73. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.008
13. Datto O'Keefe G.A., Rao N. Retinal vasculitis: A framework and proposal for a classification system. Surv Ophthalmol. 2021; 66 (1): 54–67. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.05.004
14. Witkin A.J., Chang D.F., Jumper J.M., et al. Vancomycin-associated hemorrhagic occlusive retinal vasculitis: clinical characteristics of 36 eyes. Ophthalmology. 2017; 124 (5): 583–95. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.11.042
15. Muid J., Awan M.A. Haemorrhagic occlusive retinal vasculitis caused by intravitreal vancomycin. J. Pak. Med. Assoc. 2020; 70 (9): 1648–50. doi: 10.5455/JPMA.46528
16. El Gendy H.A. Vancomycin-associated retinal hemorrhages in pediatric age group: A case report. Am. J. Ophthalmol. Case Rep. 2020; 20: 100880. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100880
17. Witkin A.J., Shah A.R., Engstrom R.E., et al. Postoperative hemorrhagic occlusive retinal vasculitis: expanding the clinical spectrum and possible association with vancomycin. Ophthalmology. 2015; 122 (7): 1438–51. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.016
18. Jiao B., You E., Chemali K., et al. Ocular inflammatory and retinal vascular occlusive adverse events of intravitreal anti-VEGF injections: A systematic review and network meta-analysis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2021; 62: 453. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2772806>
19. Von Hanno T., Kinge B., Fossen K. Retinal artery occlusion following intravitreal anti VEGF therapy. Acta ophthalmologica. 2010; 88 (2): 263–6. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01406.x
20. Witkin A.J., Hahn P., Murray T.G., et al. Occlusive retinal vasculitis following intravitreal brolucizumab. J. Vitreoretin Dis. 2020; 4 (4): 269–79. doi:10.1177/2474126420930863
21. Jain A., Chea S., Matsumiya W., et al. Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolucizumab administrations. Am. J. Ophthalmol. Case Rep. 2020; 18: 100687. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100687
22. Antaki F., Vadboucoeur J. Retinal vasculitis after intravitreal injection of brolucizumab. Can. J. Ophthalmol. 2021 May 7;S0008-4182(21)00133-2. doi: 10.1016/j.cjco.2021.04.004
23. Leclaire M.D., Laueremann J., Alten F., Eter N. Intraokuläre Entzündung mit okklusiver retinaler Vaskulitis nach intravitrealer Brolucizumab-Injektion [Intraocular inflammation with occlusive retinal vasculitis following intravitreal injection of brolucizumab]. Ophthalmologie. 2021 Feb 24. German. doi: 10.1007/s00347-021-01341-4
24. Holz F.G., Heinz C., Wolf A., Hoerauf H., Pleyer U. [Intraocular inflammation with brolucizumab use: Patient management-diagnosis-therapy]. Ophthalmologie. 2021; 118 (3): 248–56. doi: 10.1007/s00347-021-01321-8
25. Hikichi T. Three Japanese cases of intraocular inflammation after intravitreal brolucizumab injections in one clinic. Jpn. J. Ophthalmol. 2021; 65 (2): 208–14. doi: 10.1007/s10384-021-00819-7
26. Iyer P.G., Peden M.C., Suñer I.J., et al. Brolucizumab-related retinal vasculitis with exacerbation following ranibizumab retreatment: a clinicopathologic case study. Am. J. Ophthalmol. Case Rep. 2020; 20: 100989. doi:10.1016/j.ajoc.2020.100989
27. Sharma A., Kumar N., Parachuri N., et al. Understanding retinal vasculitis associated with brolucizumab: complex pathophysiology or Occam's Razor? Ocul. Immunol. Inflamm. 2021; May 20: 1–3. doi: 10.1080/09273948.2021.1897628
28. Jain A., Chea S., Matsumiya W., et al. Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolucizumab administrations. American Journal of Ophthalmology Case Reports. 2020; 18: 100687. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100687
29. Monés J., Srivastava S.K., Jaffe G.J., et al. Risk of inflammation, retinal vasculitis, and retinal occlusion—related events with brolucizumab: post hoc review of HAWK and HARRIER. Ophthalmology. 2021; 128 (7): 1050–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.11.011
30. Bauml C.R., Spaide R.F., Vajzovic L., et al. Retinal Vasculitis and Intraocular Inflammation after Intravitreal Injection of Brolucizumab. Ophthalmology. 2020; 127 (10): 1345–59. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.04.017

31. Зорников Д.Л., Литусов Н.В., Новоселов А.В. Иммунопатология. Екатеринбург: Изд-во УГМУ; 2017. [Zornikov D.L., Litusov N.V., Novoselov A.V. Immunopathology. Ekaterinburg: UGMU; 2017 (in Russian)].
32. Mauldin E.A., Peters-Kennedy J. Integumentary System. Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 1. 2016; 509–736.e1. doi:10.1016/B978-0-7020-5317-7.00006-0
33. Hsu Y.O., Lu K.L., Fu Y., et al. The roles of immunoregulatory networks in severe drug hypersensitivity. *Frontiers in immunology*. 2021; 12: 597761. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.597761>
34. Haug S.J., Hien D.L., Uludag G., et al. Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolucizumab administration. *American journal of ophthalmology case reports*. 2020; 18: 100680. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100680>
35. Holz F.G., Heinz C., Wolf A., Hoerauf H., Pleyer U. [Intraocular inflammation with brolucizumab use: Patient management-diagnosis-therapy]. *Ophthalmology*. 2021; 118 (3): 248–56. doi:10.1007/s00347-021-01321-8
36. Assessment report Beovu International non-proprietary name: brolucizumab Procedure No. EMEA/H/C/004913/0000. 12 December 2019 EMA/23630/2020 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beovu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beovu-epar-public-assessment-report_en.pdf)
37. Novartis. Safety of Beovu®(brolucizumab). Available at: <https://www.brolucizumab.info>
38. Kunitomo D., Yoon Y.H., Wykoff C.C., et al. Efficacy and safety of abicipar in neovascular age-related macular degeneration: 52-week results of phase 3 randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2020; 127: 10: 1331–44. doi:10.1016/j.ophtha.2020.03.035
39. Hussain R.M., Weng C.Y., Wykoff C.C., Gandhi R.A., Hariprasad S.M. Abicipar pegol for neovascular age-related macular degeneration. Expert opinion on biological therapy. 2020; 20 (9): 999–1008. doi: 10.1080/14712598.2020.1782379
40. Информационное письмо от 18.08.2021 № 02И-1035/21. О новых данных по безопасности лекарственного препарата Визкью® (МНН-бролуцизумаб) [Information letter dated 08/18/2021 No. 02I-1035/21. About new safety data of the drug Beovu® (brolucizumab) (In Russian)] Available at: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/74091>
41. Witkin A. J., Hahn P., Murray T. G., et al. Research and Safety in Therapeutics Committee, American Society of Retina Specialists. Brolucizumab-associated intraocular inflammation in eyes without retinal vasculitis. *Journal of VitreoRetinal Diseases*, 2021; 5 (4): 326–32. doi: 10.1177/2474126420975303
42. Bauman C.R., Bodaghi B., Singe M., et al. Expert opinion on management of intraocular inflammation, retinal vasculitis, and vascular occlusion after brolucizumab treatment. *Ophthalmology Retina*. 2021; 5 (6): 519–27. doi:10.1016/j.oret.2020.09.020
43. Sharma A., Kumar N., Parachuri N., et al. Brolucizumab — foreseeable workflow in the current scenario. *Eye*. 2021; 35(6): 1548–50. doi: 10.1038/s41433-020-01324-w
44. Nesrine A., Sourour Z., Molka K., et al. Diagnosing retinal vasculitis and its implications for treatment. *Expert Review of Ophthalmology*. 2019; 14 (3): 151–67. <https://doi.org/10.1080/17469899.2019.1613153>
45. Wang P., Chin E.K., Almeida D.R. Idiopathic retinal arterial occlusive vasculitis in the setting of multiple arterial occlusions. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep*. 2021; 22: 101086. doi:10.1016/j.ajoc.2021.101086

**Вклад авторов в работу:** И.А. Лоскутов — дизайн и концепция исследования, финальная подготовка проекта статьи к публикации; А.А. Коврижкина, О.М. Андрияшина — написание текста, сбор данных.

**Author's contribution:** I.A. Loskutov — design and concept of the study, final preparation of the draft article for publication; A.A. Kovrizhkina, O.M. Andryukhina — writing the text, data collection.

*Поступила: 18.10.2021. Переработана: 25.10.2021. Принята к печати: 27.10.2021*

*Originally received: 18.10.2021. Final revision: 25.10.2021. Accepted: 27.10.2021*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Шенкина, д. 61/2, Москва, 129110, Россия

**Игорь Анатольевич Лоскутов** — д-р мед. наук, руководитель офтальмологического отделения, <https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>

**Алина Алексеевна Коврижкина** — научный сотрудник офтальмологического отделения, <https://orcid.org/0000-0002-5952-2183>

**Ольга Михайловна Андрияшина** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник офтальмологического отделения, <https://orcid.org/0000-0002-7242-8781>

**Для контактов:** Ольга Михайловна Андрияшина,  
a-olya86@mail.ru

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 61/2, Schepkina St., Moscow, 129110, Russia

**Igor A. Loskutov** — Dr. of Med. Sci., head of ophthalmological department

**Alina A. Kovrizhkina** — researcher, ophthalmological department

**Olga M. Andryukhina** — Cand. of Med. Sci., senior researcher, ophthalmological department

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



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-154-157>



# Бинокулярная факоэмульсификация катаракты: отношение зарубежных офтальмологов

И.Б. Медведев, Д.Ф. Покровский✉

ФГАОУ «ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, факультет дополнительного профессионального образования, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

**Цель** — на основании данных литературы представить отношение зарубежных офтальмохирургов к одномоментной бинокулярной факоэмульсификации катаракты (БФЭК). Проведен анализ статей, опубликованных на базе платформы Pubmed в 2000–2020 гг. и посвященных экспертной оценке проведения БФЭК на основе специального анкетирования. Предложенные офтальмохирургам опросники были достаточно однотипны и направлены на определение рейтинга значимости факторов, влияющих на решение о проведении/непроведении БФЭК. Полученные данные свидетельствуют о том, что от 13,9 до 86,0 % офтальмохирургов в разных странах в настоящее время практикуют проведение БФЭК, в то же время 14,0–67,2 % опрошенных не применяют данную технологию в своей практической деятельности. Анкетирование выявило 3 основных фактора в пользу БФЭК: сокращение числа посещений клиники, удобство пациента с точки зрения реабилитации и высокий риск осложнений после второго наркоза. Основными факторами, приводящими к решению о непроведении БФЭК, признается риск эндофтальмита (69–73 % опрошенных), отсутствие информации о послеоперационном рефракционном результате на первом глазу, который определял бы выбор интраокулярной линзы на втором глазу (74–80 %), риск двусторонней потери зрения (73–79 %), а также возможные судебно-медицинские проблемы (52–58 %). **Заключение.** Результаты анкетирования выявляют некоторые негативные факторы, которые необходимо преодолеть, чтобы БФЭК получила более широкое распространение. Повышение осведомленности о практике БФЭК и одобрение офтальмологического сообщества необходимы для изменения устойчивой культуры в отношении к данной технологии. Для этого требуется стандартизация процедуры БФЭК с последующей разработкой учебных материалов и протоколов оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** немедленная последовательная двусторонняя хирургия катаракты; отсроченная последовательная двусторонняя хирургия катаракты

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Медведев И.Б., Покровский Д.Ф. Бинокулярная факоэмульсификация катаракты: отношение зарубежных офтальмологов. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 154–7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-154-157>

## Bilateral phacoemulsification of cataract: the opinion of foreign ophthalmologists

Igor B. Medvedev, Dmitry F. Pokrovsky✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Faculty of Continuous Professional Education, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia  
dfpokrovskiy@gmail.com

**Purpose:** to present the opinion of foreign ophthalmic surgeons on simultaneous bilateral phacoemulsification of cataract (SBPEC) by analyzing literature data. We performed an analysis of papers listed by Pubmed in 2000–2020 which contained expert assessments of SBPEC effectiveness based on polling. Ophthalmic surgeons were offered special questionnaires largely close in content, which were designed to establish the rating of factors that affected the respondents' decision for or against the surgery. Our results indicate that, depending on the country, from 13.9 to 86 % of ophthalmic surgeons practice SBPEC, while from 14.0 to 67.2 % refrain from using this technology.

*The surveys revealed three major factors in favor of SBPEC — reduced number of clinical visits, the patient's convenience during rehabilitation, and a high risk of complications after a second general anesthesia. The main factors against SBPEC are the risk of endophthalmitis (noted by 69–73 % of respondents), the absence of information on the postoperative refractive result in the first eye, which could determine the choice of the intraocular lens on the second eye (74–80 %), the risk of bilateral vision loss (73–79 %), as well as possible forensic problems (52–58 %).*  
**Conclusion.** The surveying highlights certain negative factors that need to be overcome in order for SBPEC to become more widespread. Raising the awareness of SBPEC practice and approval by the ophthalmic community is essential for a sustainable culture change regarding this technology. To achieve this aim, standardization of the SBPEC procedure is needed, followed by the development of training manuals and protocols for surgical intervention.

**Keywords:** immediate sequential bilateral cataract surgery; delayed sequential bilateral cataract surgery

**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:** Medvedev I.B., Pokrovsky D.F. Bilateral phacoemulsification of cataract: the opinion of foreign ophthalmologists. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4):154-7 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-154-157>

В настоящее время хирургическое лечение катаракты признается практически безальтернативным, при этом золотым стандартом катарактальной хирургии является метод факоэмульсификации (ФЭК), практическое применение которого достаточно широко апробировано и регламентировано в практике как отечественных [1], так и зарубежных офтальмологов [2]. Одной из актуальных проблем современной хирургии катаракты является рассмотрение клинической эффективности проведения одномоментной бинокулярной факоэмульсификации (БФЭК), в отличие от традиционной монокулярной (МФЭК), при которой оперативное вмешательство на втором глазу выполняют через определенные (нередко достаточно длительные) сроки. В зарубежной литературе данная терминология определяется как «немедленная последовательная двусторонняя хирургия катаракты» (Immediately Sequential Bilateral Cataract Surgery) и «отсроченная последовательная двусторонняя хирургия катаракты» (Delayed Sequential Bilateral Cataract Surgery). Проведенный анализ литературы указывает на следующие предпосылки к проведению БФЭК [3–10]:

- существенное повышение уровня хирургического вмешательства с позиций совершенствования применяемого оборудования и разработки эффективных методов персонализированной интраокулярной коррекции афакии;

- существенное повышение уровня безопасности ФЭК вследствие минимизации послеоперационных инфекционных осложнений и стандартизации операции;

- клинический опыт, указывающий на более высокий уровень качества жизни (КЖ) пациента после проведения (при МФЭК) операции на первом глазу по сравнению со вторым глазом;

- наличие исследований, показывающих, что хирургическое лечение катаракты у пациентов зрительно-напряженного труда должно основываться на более раннем хирургическом вмешательстве при величине максимально скорректированной остроты зрения вдаль 0,6, ниже которой отмечается выраженное ухудшение КЖ и уровня зрительной работоспособности;

- клинический опыт, указывающий на снижение качества выполнения зрительной работы при анизометропии, возникающее при наличии катаракты на одном глазу или после МФЭК при помутнении хрусталика на другом глазу;

- временные и медико-экономические аспекты, связанные с более быстрой реабилитацией пациентов и меньшими материальными затратами.

БФЭК предусматривает проведение операции на двух глазах за один сеанс, при этом каждый глаз рассматривается

как объект для отдельной операции, что предполагает повторную чистку рук, а также смену перчаток и халата для операции на втором глазу, а также использование разных циклов стерилизации для инструментов и имплантатов с разными номерами партий или от разных производителей [11]. Следует отметить, что проведение БФЭК признается достаточно дискуссионным вопросом.

**ЦЕЛЬ** работы — проанализировать (на основании литературных данных) отношение зарубежных офтальмохирургов к проведению БФЭК.

Анализ проводили на основе англоязычной текстовой базы данных медицинских и биологических публикаций, созданной Национальным центром биотехнологической информации (NCBI) — Pubmed. Отбирались статьи за 2000–2020 гг., включавшие экспертную оценку эффективности проведения БФЭК с использованием специального анкетирования. Предлагаемые офтальмохирургам опросники были достаточно однотипны и направлены на определение рейтингов важности факторов, влияющих на решение о проведении (или непроведении) БФЭК [7, 11–15].

В первую очередь анализ показал, что, несмотря на достаточно большой объем предполагаемого тестирования (до 2200 хирургов в рамках одиночного исследования), отмечается достаточно небольшой (от 9,6 до 65 %) контингент респондентов, ответивших на анкетирование. Результаты различных опросников показывают, что от 13,9 до 86 % офтальмохирургов в разных странах в настоящее время практикуют проведение БФЭК, в то же время от 14 до 67,2 % опрошенных не применяют данную технологию в своей практической деятельности. Выявленные различия могут быть объяснены действующими официальными ограничениями отбора пациентов (например, в Великобритании) по сравнению с более широкой разрешительной практикой БФЭК (например, в Финляндии).

Оценка важности факторов, влияющих на решение о проведении БФЭК, выявила 3 основных фактора: сокращение посещений клиники, удобство пациента с позиций реабилитации и высокий риск осложнений после второго наркоза. Ведущим фактором, обеспечивающим эффективное проведение БФЭК, по мнению опрошенных, является профилактика инфекционных осложнений (снижение риска эндофтальмита, «история» стерильности операционной, смена хирургом одежды и перчаток) по сравнению с менее значимыми альтернативными факторами (сопутствующие заболевания глаз, опыт работы хирурга, различные виды стерилизации инструментов, лекарства, растворы). Основными факторами, влияющими на решение не проводить БФЭК,

признаются риск эндофтальмита (69–73 % опрошенных), отсутствие послеоперационного рефракционного результата на первом глазу, который определял бы выбор интраокулярной линзы на втором глазу (74–80 %), риск двусторонней потери зрения (73–79 %), а также возможные судебно-медицинские проблемы (52–58 %). При этом отмечается существенно меньшая значимость таких факторов, как отсутствие доказательств эффективности технологии, риски развития альтернативных послеоперационных осложнений (кистозного отека макулы, отслойки сетчатки), а также недостатки помещений или медицинского персонала.

У тех хирургов, которые никогда не выполняли БФЭК, наиболее значимыми факторами были отсутствие согласия офтальмологического сообщества и медико-правового страхования (страхового возмещения), недостаточное представление доказательств эффективности и безопасности, а также необходимость разработки критериев отбора пациентов для поддержки решения о применении процедуры, основанных на фактических данных. Менее важными факторами были согласие руководства клиники и наличие предварительно упакованных правых и левых пакетов инструментов для сокращения времени настройки медсестрами операционной. Такие факторы, как наличие обученного медперсонала, выбор антибактериальных средств (в том числе для внутрикамерного введения), а также доступность обучения хирургов были сочтены незначительными. В связи с этим особенно важно подчеркнуть, что большинство опрошенных офтальмохирургов отметили необходимость клинической стандартизации процедуры БФЭК с последующей разработкой учебных материалов и протоколов оперативного вмешательства.

Обсуждая в целом полученные результаты, следует в первую очередь отметить, что достаточно многочисленные данные литературы указывают на сопоставимые результаты БФЭК и МФЭК [16–20]. К настоящему времени разработаны и внедрены международные рекомендации по проведению БФЭК, которые направлены на минимизацию частоты осложнений [21]. В литературе отмечены лишь ранние единичные случаи возникновения двустороннего эндофтальмита после проведения БФЭК [22], при этом выполнение оперативного вмешательства не в полном объеме соответствовало указанным рекомендациям. В связи с этим необходимо отметить практическую важность применения внутрикамерных антибиотиков в качестве рутинной части хирургической операции по удалению катаракты. Исследования, проведенные в США, показали, что частота инфицирования после операции по удалению катаракты и простого местного применения антибиотиков при односторонних процедурах составляет 0,028 % [23]. Послеоперационная частота эндофтальмита только на одном глазу в случаях БФЭК составила 0,017 %. Данный показатель резко снизился до 0,007 % (один случай из 14 352), когда использовались профилактические внутрикамерные антибиотики [24].

Кроме того, следует отметить, что большинство опрошенных офтальмохирургов указывали в качестве положительного момента проведения БФЭК экономические причины, связанные со снижением затрат на операцию для больниц и хирургических центров, а также с более эффективным использованием медперсонала и операционных при сохранности качества проведения операции, что в целом согласуется с данными литературы [25–27]. Представляются достаточно очевидными и финансовые преимущества для пациента, связанные с более быстрым возвращением к работе, меньшим количеством посещений больницы и необходимостью только одной пары новых очков [28]. Например,

исследования, проведенные в Финляндии, показывают, что одновременная операция по удалению катаракты на двух глазах позволила сэкономить 449 евро на одного пациента из медицинских расходов и 739 евро с учетом затрат на проезд и оплату домашнего ухода. С учетом стоимости потерянного рабочего времени экономия составила 849 евро [29, 30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ориентация на пациента — ключевая конструкция современного оказания медицинской помощи, а в эпоху низкого риска осложнений многие пациенты согласны выполнить БФЭК. Отношение офтальмохирургов к проведению БФЭК отражает озабоченность инфекционными и судебно-медицинскими рисками, однако сообщения о двустороннем эндофтальмите при соблюдении правильных рекомендаций крайне редки. Проведенное анкетирование подчеркивает некоторые негативные факторы, которые необходимо преодолеть, чтобы БФЭК получила более широкое распространение. Повышение осведомленности о практике БФЭК и одобрение офтальмологического сообщества необходимы для изменения устойчивой культуры в отношении данной технологии, особенно потому, что это может принести дополнительные преимущества как пациентам, так и практикующим врачам по сравнению с МФЭК. Практическая реализация данного положения основана на стандартизации процедуры БФЭК с последующей разработкой учебных материалов и протоколов оперативного вмешательства.

## Литература/References

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой. Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты. ООО «Межрегиональная ассоциация врачей-офтальмологов». Москва: Офтальмология; 2015. [Federal clinical guidelines for the provision of ophthalmic care to patients with age-related cataracts. Expert Council on the Problem of Surgical Treatment of Cataracts. LLC "Interregional Association of Ophthalmologists". Moscow: Ophthalmology; 2015 (In Russian)].
2. Mahmud I., Kelley T., Stowell C., et al. A Proposed minimum standard set of outcome measures for cataract surgery. JAMA Ophthalmol. 2015; 133 (11 Nov.): 1247–52. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2810>
3. Lansingh Van C., Eckert K.A., Glenn S. Benefits and risks of immediately sequential bilateral cataract surgery: a literature review. Clinical and Experimental Ophthalmology 2015; 43: 666–72. <https://doi.org/10.1111/ceo.12527>
4. Gothwal V.K., Wright T.A., Lamoureux E.L., et al. Improvements in visual ability with first-eye, second-eye, and bilateral cataract surgery measured with the visual symptoms and quality of life questionnaire. J. Cataract. Refract. Surg. 2011; 37 (7): 1208–16. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.01.028>
5. Rönbeck M., Lundström M., Kugelberg M. Study of possible predictors associated with self-assessed visual function after cataract surgery Ophthalmology. 2011; 118 (9 Sep.): 1732–8. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.04.013>
6. Трубилин В.Н., Орлова О.М. Экономическая эффективность ранней хирургии катаракты. Точка зрения. Восток-Запад. 2016; 1: 22–4. [Trubilin V.N., Orlova O.M. Cost-effectiveness of early cataract surgery. Point of view. East-West. 2016; 1: 22–4 (In Russian)].
7. Talukder A.K., Zakia S., Khanam M., Parag S., Bhuiyan S.I. Binocular visual discomfort after first eye cataract surgery: an inattentive burning issue. Mymensingh Med. J. 2019; 28 (2 Apr.): 302–5.
8. Amsden L.B., Shorstein N.H., Fevrier H., et al. Immediate sequential bilateral cataract surgery: surgeon preferences and concerns. Can. J. Ophthalmol. 2018; 53 (4 Aug.): 337–41. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2017.10.034>
9. Денкевич М.Н. Влияние экстракции возрастной катаракты в амбулаторных условиях и стационаре на качество жизни больных. Вестник Оренбургского государственного университета. 2009; 12 (106–2): 30–2. [Denkevich M.N. Effect of age-related cataract extraction in outpatient and hospital settings on the quality of life of patients. Bulletin of the Orenburg State University. 2009; 12 (106–2): 30–2 (In Russian)].
10. Малиugin Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. Вестник офтальмологии. 2014; 6: 80–8. [Malyugin B.E. Cataract surgery and intraocular correction at the present stage of development of ophthalmic surgery. Vestnik oftal'mologii. 2014; 6: 80–8 (In Russian)].



11. Беликова Е.И., Антонюк С.В. Восстановление аккомодации глаза методом имплантации мультифокальных и аккомодирующих интраокулярных линз. Военно-медицинский журнал. 2011; 11: 68–71. [Belikova E.I., Antonyuk S.V. Restoration of eye accommodation by implantation of multifocal and accommodating intraocular lenses. Military Medical Journal. 2011; 11: 68–71 (In Russian)].
12. Arshinoff S.A., Strube Y., Yagev R. Simultaneous bilateral cataract surgery. J. Cataract. Refract. Surg. 2003; 29 (7): 1281–91. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(03\)00052-X](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(03)00052-X)
13. Lee E., Balasingam B., Mills E.C., Mehran Zarei-Ghanavati M., Liu C. A survey exploring ophthalmologists' attitudes and beliefs in performing Immediately sequential bilateral cataract surgery in the United Kingdom. BMC Ophthalmol. 2020; 20: 210. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01475-0>
14. Mills E.C., Zarei-Ghanavati M., Liu C.S. Immediate sequential bilateral cataract surgery: The rationale, implementation, and beliefs of ophthalmic surgeons across Europe. J. Cataract. Refract. Surg. 2019; 45 (12 Dec.): 1725–31. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2019.07.027>
15. Sarikkola A.U., Uusitalo R.J., Hellstedt T., et al. Simultaneous bilateral versus sequential bilateral cataract surgery: Helsinki simultaneous bilateral cataract surgery study report 1. J. Cataract. Refract. Surg. 2011; 37 (6): 992–1002. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.01.019>
16. Singh G., Grzybowski A. Evolution of and developments in simultaneous bilateral cataract surgery. Ann. Transl. Med. 2020; 8 (22): 1554. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3490>
17. Lundstrom M., Albrecht S., Nilsson M., Astrom B. Benefit to patients of bilateral same-day cataract extraction: randomized clinical study. J. Cataract. Refract. Surg. 2006; 32 (5): 826–30. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.01.075>
18. Herrinton L.J., Liu L., Alexeeff S., Carolan J., Shorstein N.H. Immediate sequential vs. delayed sequential bilateral cataract surgery: retrospective comparison of postoperative visual outcomes. Ophthalmology. 2017; 124 (8 Aug.): 1126–35. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.034>
19. Singh R., Dohlman T.H., Sun G. Immediately sequential bilateral cataract surgery: advantages and disadvantages. Curr. Opin. Ophthalmol. 2017; 2 (1): 81–6. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000327>
20. Grzybowski A., Krzyanowska-Berkowska P. Immediate sequential bilateral cataract surgery (ISBCS): who might benefit from the procedure? J. Cataract. Refract. Surg. 2013; 39 (7 Jul.): 1119–20. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.05.015>
21. Olson R.J. Thoughts on simultaneous bilateral cataract surgery. Can. J. Ophthalmol. 2010; 45 (6): 569–71. <https://doi.org/10.3129/i10-105>
22. Kaskhoul M.B., Salimi S., Aghaei H., Naseripour M. Bilateral Pseudomonas aeruginosa endophthalmitis following bilateral simultaneous cataract surgery. Indian J. Ophthalmol. 2007; 55 (5): 374–5. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.33825>
23. Puvanachandra N., Humphry R.C. Bilateral endophthalmitis after bilateral sequential phacoemulsification. J. Cataract. Refract. Surg. 2008; 34 (6): 1036–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.01.032>
24. Grzybowski A., Wasinska-Borowiec W., Claoué C. Pros and cons of immediately sequential bilateral cataract surgery (ISBCS). Saudi J. Ophthalmol. 2016; 30: 244–9. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2016.09.001>
25. Arshinoff S.A., Bastianelli P.A. Incidence of postoperative endophthalmitis after immediate sequential bilateral cataract surgery. J. Cataract. Refract. Surg. 2011; 37 (12): 2105–14. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.06.036>
26. O'Brien J.J., Gonder J., Botz C., et al. Immediate sequential bilateral cataract surgery versus delayed sequential bilateral cataract surgery: potential hospital cost savings. Can. J. Ophthalmol. 2010; 45: 596–601. <https://doi.org/10.3129/i10-094>
27. Neel S.T. A cost-minimization analysis comparing immediate sequential cataract surgery and delayed sequential cataract surgery from the payer, patient, and societal perspectives in the United States. JAMA Ophthalmol. 2014; 132: 1282–8. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2074>
28. Gradin D., Mundia D. Simultaneous bilateral cataract surgery with IOL implantation in children in Kenya. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 2012; 49: 139–44. <https://doi.org/10.3928/01913913-20110726-01>
29. Chandra A., Claoué C. Simultaneous bilateral cataract surgery: a further advantage Eye (Lond). 2010; 24 (6 Jun.): 1113–4. <https://doi.org/10.1038/eye.2009.276>
30. Leivo T., Sarikkola A.-U., Uusitalo R.J., et al. Simultaneous bilateral cataract surgery: economic analysis; Helsinki Simultaneous Bilateral Cataract Surgery Study Report 2. J. Cataract. Refract. Surg. 2011; 37 (6 Jun.): 1003–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.12.050>

**Вклад авторов в работу:** И.Б. Медведев — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка проекта статьи к публикации; Д.Ф. Покровский — сбор данных, написание статьи.

**Author's Contribution:** I.B. Medvedev — development of the concept and design, of the study, final preparation of the article for publication; D.F. Pokrovsky — data collection, writing of the article.

Поступила: 24.08.2021. Переработана: 10.09.2021. Принята к печати: 16.09.2021  
Originally received: 24.08.2021. Final revision: 10.09.2021. Accepted: 16.09.2021

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАОУ «ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, факультет дополнительного профессионального образования, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

**Игорь Борисович Медведев** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии

**Дмитрий Федорович Покровский** — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии

**Для контактов:** Дмитрий Федорович Покровский, [dfpokrovskiy@gmail.com](mailto:dfpokrovskiy@gmail.com)

Pirogov Russian National Research Medical University, Faculty of Continuous Professional Education, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

**Igor B. Medvedev** — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology

**Dmitry F. Pokrovsky** — Cand. of Med. Sci., associate professor of chair of ophthalmology

**Contact information:** Dmitry F. Pokrovskiy, [dfpokrovskiy@gmail.com](mailto:dfpokrovskiy@gmail.com)

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-158-163>



# Исторические аспекты и современные представления об этиопатогенезе и клинических проявлениях ямок диска зрительного нерва

Е.В. Мускатина<sup>1</sup> ✉, Д.Ю. Самсонов<sup>1, 3</sup>, С.И. Жукова<sup>1</sup>, А.Г. Щуко<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Иркутский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Лермонтова, д. 337, Иркутск, 664033, Россия

<sup>2</sup> Иркутская государственная академия постдипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, мкр-н Юбилейный, д. 100, Иркутск, 664049, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Красного Восстания, д. 1, Иркутск, 664003, Россия

*Ямки диска зрительного нерва (ДЗН) представляют собой моно- или билатеральную врожденную аномалию в виде углублений различного размера в ДЗН, которые в половине случаев сопровождаются развитием таких осложнений, как отек, центральная отслойка сетчатки и ретиношизис, и вызывают снижение зрительных функций. При этом уменьшение остроты зрения может быть как незначительным, так и выраженным. Несмотря на многочисленные исследования ямок ДЗН в течение последних полутора веков, их этиология до сих пор изучена слабо. Однако в настоящее время развитие цифровых технологий сканирования и обработки данных, а также появление неинвазивных высокоинформативных методов диагностики дали возможность выявления не только гистологических изменений ДЗН на кадаверных глазах, но и его структурно-функциональных изменений in vivo.*

**Ключевые слова:** ямка диска зрительного нерва; диск зрительного нерва; оптическая когерентная томография; отслойка сетчатки; ретиношизис; отек; макулопатия

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Мускатина Е.В., Самсонов Д.Ю., Жукова С.И., Щуко А.Г. Исторические аспекты и современные представления об этиопатогенезе и клинических проявлениях ямок диска зрительного нерва. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 158-63. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-158-163>

## Historical aspects and current views of the etiopathogenesis and clinical manifestations of optic nerve pits

Elena V. Muskatina<sup>1</sup> ✉, Dmitry Yu. Samsonov<sup>1, 3</sup>, Svetlana I. Zhukova<sup>1</sup>, Andrey G. Shchuko<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, 337, Lermontov St., Irkutsk, 664033, Russia

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, 100, Yubileiny living area, Irkutsk, 664049, Russia

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical University, 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia  
muskatina.77@mail.ru

*Optic nerve pits are a mono- or bilateral congenital anomaly represented by optic disc depressions of various sizes. In half of the cases, the pits are complicated by edema, central retinal detachment and retinoschisis, and cause visual function decrease. Visual acuity losses can be either insignificant or pronounced. Optic discs pits have been investigated massively over the last century and a half, but their etiology is still*

*underresearched. In recent years, however, due to the development of digital scanning and data processing technologies and the emergence of non-invasive highly informative diagnostic methods, it has become possible to reveal structural and functional changes of the optic disc in vivo, in addition to the traditional detection of histological changes in cadaveric eyes.*

**Keywords:** optic nerve pit; optic nerve head; optic coherence tomography; retinal detachment; retinoschisis; edema; maculopathy

**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.

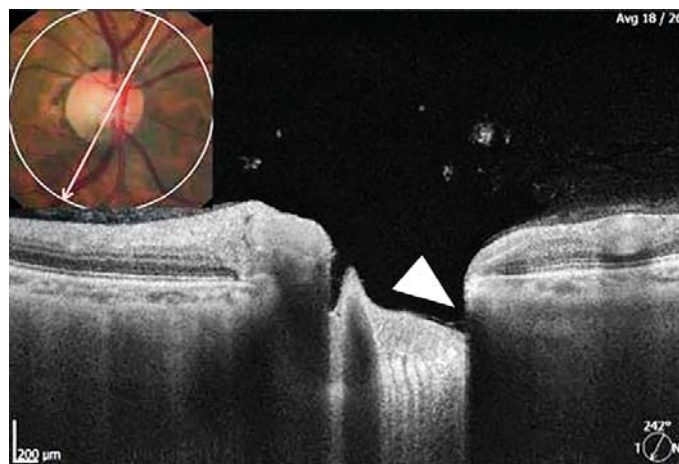
**For citation:** Muskatina E.V., Samsonov D.Yu., Zhukova S.I., Shchuko A.G. Historical aspects and current views of the etiopathogenesis and clinical manifestations of optic nerve pits. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 158-63 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-158-163>

Одной из наиболее распространенных аномалий зрительного нерва являются ямки диска зрительного нерва (ДЗН), частота выявления которых, по данным литературы, составляет 1:11 000 населения. Их диагностика до недавнего времени была затруднена, и врачи-офтальмологи в рутинной клинической практике диагностировали это патологическое состояние только при формировании осложнений, таких как макулярный отек, отслойка сетчатки, ретиношизис и другие. Однако и в неосложненных случаях структурные изменения ДЗН в виде формирования ямок могут сопровождаться значительными изменениями поля зрения, остроты зрения, имитируя тем самым глаукому, ишемическую оптикопатию и нисходящую атрофию зрительного нерва. В связи с этим представляется необходимым провести анализ имеющихся в литературе данных, раскрывающих вопросы этиопатогенеза, диагностики и клинических проявлений ямок ДЗН.

Впервые патологические изменения, представляющие собой «две черные впадины с оливково-серым оттенком, расположенные на головке зрительного нерва 62-летней женщины», были описаны в 1882 г. Т. Wiethe [1]. В 1958 г. Н. Petersen изучил взаимосвязь между ямками ДЗН и развитием макулярного отека [2]. Эти исследования вместе с работами других авторов положили начало изучению клинических симптомов и осложнений, ассоциированных с ямками [3–5].

Этиология ямки зрительного нерва до сих пор не известна. Различают врожденные ямки, ямки, ассоциированные с травмой, ямки в глаукомных глазах, ямки, формирующиеся при прогрессировании осевой миопии. Острота зрения пораженного глаза может быть не изменена или значительно снижена в зависимости от положения ямки зрительного нерва. Патологический процесс может затрагивать один или оба глаза. Вторично ямки ДЗН могут приводить к развитию макулярного отека, отслойке сетчатки, ретиношизису и экссудации липидов. Некоторые из них могут быть обнаружены при офтальмологическом осмотре. Но в большинстве случаев их диагностика требует применения высокоинформативных методов исследования [6–13].

Гистологически ямка представляет собой грыжу элементов нейросенсорной сетчатки в карман, выстланный коллагеном, который в большинстве случаев простирается в субарахноидальное пространство через дефект в решетчатой мембране. Это сопровождается децентрацией ДЗН, как правило, книзу, отражая положение эмбриональной щели. Одним из вариантов гистологических находок являются тяжи конденсированного стекловидного тела, которые заканчиваются по краю ямки, а аксоны ганглиозных клеток при этом входят в диск и пересекают ямку [14].



**Рис. 1.** Врожденная неосложненная ямка зрительного нерва у 58-летней пациентки (обозначена на ОКТ белой стрелкой). Расположена в нижневисочном секторе ДЗН. Потеря поля зрения ограничивается местом дефекта (фото авторов, сделаны с помощью фундус-камеры (Topcon TRC-50DX) и ОКТ (Optopol Revo NX))

**Fig. 1.** Congenital uncomplicated pit of the optic nerve head in a 58-year-old patient (white arrow on OCT). Located in the inferior-temporal sector of the optic nerve head. Visual field loss is limited by the site of the defect (the images are the authors' property, obtained on a fundus camera (Topcon TRC-50DX) and OCT (Optopol Revo NX))

Причиной врожденных изменений ДЗН являются дефекты закрытия эмбриональной щели глаз и/или нарушение дифференцировки перипапиллярной склеры из мезенхимы. Врожденные ямки могут формироваться изолированно или в сочетании с колобомами ДЗН.

На сегодняшний день большинство данных, имеющих в литературе, представляют собой описание клинических случаев пациентов с ямками зрительного нерва. Наиболее часто встречается описание ямок в виде круглого или овального, серого, белого или желтоватого углубления в ДЗН. Врожденные ямки чаще всего расположены в височном секторе (рис. 1). Исследования, проведенные G. Brown и соавт. [14] в течение 12-летнего периода: с 1967 по 1978 г., включали 66 пациентов с врожденными ямками ДЗН. Пациенты (14 %) из группы наблюдения имели двусторонний процесс. В 71 из 75 глаз, включенных в исследование зрительных нервов, была диагностирована одна ямка, в каждом втором случае было по две ямки, в двух случаях — три ямки. При этом у пациентов, имеющих множественные ямки ДЗН, ни в одном из случаев не была диагностирована отслойка сетчатки и макулярный отек, что авторы объясняют их центральным положением. Оценка топографического расположения установила, что в



72 % случаев ямки располагались на височной стороне ДЗН: в 36 % ямки были расположены темпорально, в 29 % — нижне-темпорально, в 7 % — верхнетемпорально. Центральные ямки составили 21 % от общего числа пациентов, а нижние — 5 %. Размеры ямок варьировали от 0,1 до 0,7 диаметра диска (ДД), в среднем составив 0,3 ДД. Глубина ямок варьировалась от 0,5 до 25 дптр, в среднем составив 5,2 дптр. Зависимость между глубиной ямок и развитием серозной отслойки сетчатки не была установлена [14].

Поскольку существовавшие в то время методы диагностики не позволяли детально изучить состояние ДЗН *in vivo*, большинство заключений базировалось на данных гистопатологических исследований кадаверных глаз. Недавний прогресс в развитии технологий оптической когерентной томографии (ОКТ), в первую очередь ОКТ высокого разрешения, а также спектральной ОКТ, позволил визуализировать ткани, расположенные глубже сетчатки, и детализировать нейроретинальные изменения, ассоциированные с ямками ДЗН.

Результаты ОКТ-исследований, проведенных в Токийском медицинском университете, показали, что большинство ямок топографически располагаются в височном или парacentральных отделах зрительного нерва, что соответствовало результатам исследований G. Brown и соавт. [14]. Средняя глубина ямок составила  $909,6 \pm 449,5$  мкм в 12 из 16 глаз. ОКТ-исследования позволили установить, что ямки могут представлять собой острый треугольник, доходящий до решетчатой пластинки или не затрагивающий ее. Более глубокие ямки имели грушевидную форму. Наиболее частым ОКТ-признаком ямок было отделение решетчатой пластинки от перипапиллярной склеры. Кроме того, авторы указывают на то, что пространство ямок могло быть заполнено грыжей сетчатки, в основном вдоль височной границы зрительного нерва [15–17]. В связи с этим весьма вероятно, что офтальмоскопическая картина представляет собой только поверхность грыжи сетчатки. В исследованиях J. Michalewski и соавт. [18], проведенных в 2014 г. с помощью спектральной ОКТ, обнаружены гипорефлективные полости под ДЗН или скопление жидкости ниже мембраны Эльшнига, которая представляет собой продолжение внутренней пограничной мембраны над ДЗН. Эта мембрана была описана как ткань, состоящая из рудиментарной ткани сетчатки, включающей aberrantные нервные волокна и пигментированную ткань, напоминающую пигментный эпителий сетчатки, изменения которой могут составлять основу для формирования макулопатии.

Самым распространенным осложнением ямки ДЗН является макулопатия или серозная отслойка сетчатки. Серия исследований, посвященных этому вопросу, показала, что отслойки были ограничены темпоральными сосудистыми аркадами и в единичных случаях они простирались выше или ниже аркад. Важным предрасполагающим фактором для развития серозной отслойки сетчатки является височное расположение ямки. Большой размер ямки, по мнению G. Brown и соавт. [14], также располагает к развитию ретинальных изменений. Серозные макулярные отслойки развиваются в 25–75 % случаев глаз с ямками ДЗН и, по данным различных исследований, в подавляющем большинстве случаев проявляются на 3–4-й декаде жизни. Источник интратретинальной жидкости в отслойках, ассоциированных с ямками ДЗН, до сих пор не установлен. Рассматривают четыре механизма развития макулопатии [7, 19–26].

Первая теория, выдвинутая на основании экспериментов на собаках колли, проведенных G. Brown и соавт. [14], свидетельствует о возможном появлении жидкости из стекловидного тела. Так, тушь, введенная в полость стекловидного тела, через некоторое время появлялась в

субретинальном пространстве. Однако прямая взаимосвязь между жидкостью стекловидного тела и субретинальным пространством не подтверждается ОКТ-исследованиями.

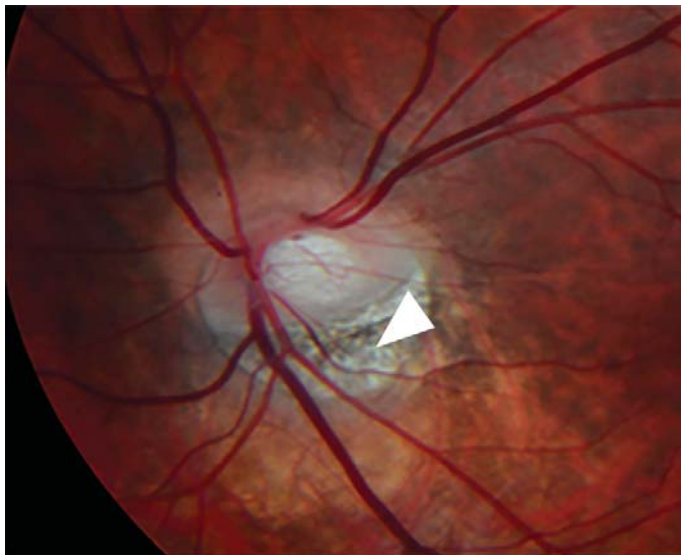
Согласно второй теории, источником субретинальной жидкости является спинномозговая жидкость, подтекающая из субарахноидального пространства. В исследованиях D. Krivou и соавт. [21] в 1996 г. была установлена прямая связь между полостью шизиса, субретинальным и субарахноидальными пространствами. Подтверждением может служить сообщение F. Kuhn и соавт. [27] о внутричерепной миграции силиконового масла из глаза, что убедительно доказывает возможность перемещения спинномозговой жидкости субмакулярно через субарахноидальное пространство. Третья теория базируется на том, что источником субретинальной жидкости являются сосуды, расположенные на дне ямки, однако это не подтверждается данными флуоресцентной ангиографии (ФАГ). Четвертая теория предполагает возможность попадания жидкости из орбитального пространства, окружающего твердую мозговую оболочку.

До 1988 г. большинство исследователей считали, что все макулярные отеки, связанные с ямками ДЗН, представляют собой серозную отслойку сетчатки.

H. Linkoff и соавт. [28] в 1988 г. предложил следующую последовательность формирования макулярных изменений. Первоначально жидкость из ямки вызывает расслоение внутреннего слоя сетчатки, что сопровождается формированием относительной центроцекальной скотомы, далее под внутренним слоем образуется макулярное отверстие внешнего слоя. На этой стадии появляется глубокая центральная скотома. Далее происходит отслоение наружных слоев сетчатки вокруг макулярного отверстия, чему, возможно, способствует движение жидкости к наружному сегменту. Клинически это проявляется отслойкой пигментного эпителия. Затем происходит увеличение разрыва наружного слоя сетчатки, и на этом этапе отслойка неотличима от типичной серозной отслойки [29–32]. Чтобы понять первые этапы формирования серозной отслойки, можно обратиться к исследованиям R. Brockhurst [33], который изучил микроанатомию ямок и вышележащих тканей и установил наличие небольших отверстий над ямками, которые могут служить каналом для движения жидкости. На основании этих данных E. Postel и соавт. [32] в 1998 г. предположили регматогенный элемент в пусковом механизме серозной отслойки сетчатки. В своих работах они указывают на то, что над аномальным зрительным нервом может существовать карман жидкого стекловидного тела. С возрастом, по мере натяжения тканей, формируется отверстие, которое позволяет жидкому стекловидному телу распространяться под или внутри сетчатки. В связи с этим мембраны, покрывающие ДЗН, которые нередко диагностируются у пациентов с ямками, могут действовать как защитный фактор, препятствующий развитию макулопатии. Последние исследования, проведенные с использованием ОКТ высокого разрешения, показали наличие ранее не регистрируемых гипорефлективных областей в нижней части ДЗН [14, 33–36]. Было высказано предположение, что эти пространства представляют собой зоны скопления периневральной жидкости, которая не попала во внутриретиальное или субретинальное пространство [18, 37–39].

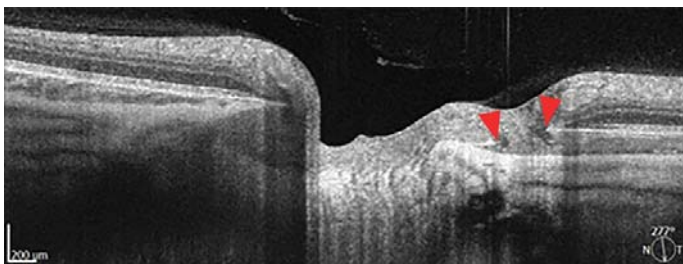
Кроме врожденных ямок зрительного нерва, как было сказано выше, на сегодняшний день отдельно выделяют ямки, ассоциированные с осевой миопией (рис. 2, 3) и глаукомой. Исследования, посвященные этому вопросу, представляют собой серии наблюдений.

Так, в 2012 г. в Токийском медицинском университете Kyoko Ohno-Matsui и соавт. [40] исследовали 198 глаз



**Рис. 2.** Ямка в парапапиллярной области у 18-летнего пациента с осевой миопией высокой степени (обозначена белой стрелкой) (фото авторов, сделано с помощью фундус-камеры Topcon TRC-50DX)

**Fig. 2.** Parapapillary zone pit in an 18-year-old patient with high axial myopia (white arrow) (the image is the authors' property, obtained on a fundus camera Topcon TRC-50DX)



**Рис. 3.** ОКТ ямки парапапиллярной зоны, представленной на рисунке 2. Красными стрелками обозначены границы дефекта мембраны Бруха, в проекции которого видно резкое изменение хода нервных волокон и их инвагинация (фото авторов, сделано с помощью ОКТ Optopol Revo NX)

**Fig. 3.** OCT pits of the parapapillary zone shown in Fig. 2. Red arrows indicate the boundaries of the Bruch's membrane defect, a sharp change of the nerve fibers course and their invagination are detected in its projection (the image is the authors' property, obtained on OCT Optopol Revo NX)

119 пациентов с патологической миопией в  $14,5 \pm 4,3$  дптр и длиной глаза в среднем  $30,0 \pm 2,1$  мм. С помощью спектральной ОКТ ямки были выявлены в 32 глазах, из них в 11 глазах ямки располагались в области ДЗН (ямки ДЗН), а в 22 — в области миопического конуса (конусные ямки). Один глаз имел оба типа ямок. Количество ямок ДЗН колебалось от 1 до 7, они располагались в нижнем, верхнем или в височных сегментах диска. Конусные ямки наблюдались в височном сегменте ДЗН, и все, кроме одного глаза, имели стафилому IX типа с наличием склерального гребня. Только у одного пациента выявлена конусная ямка на глазу со стафилемой II типа. Ямки миопического конуса обнаруживались чаще, чем ямки ДЗН (69 % против 34 %). Эти данные позволили предположить, что конусные ямки специфичны для миопии высокой степени, особенно в глазах со стафилемой IX типа. Отмечено, что задняя стафилома не только углубляется с возрастом, но и меняет свою форму [41]: переход от

стафиломы I или II типа к стафилеме IX типа происходит за счет развития гребневидного выпячивания склеры в височной области ДЗН.

Развитие гребневидного выпячивания может привести к растяжению перипапиллярной склеры и к склеральному расслоению. Считается, что нарушение целостности поверхностного слоя склеры в области склерального шизиса вызывает образование конусных ямок [42–45].

В последние десятилетия определенное внимание уделяется и сочетанию ямок зрительного нерва с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), что может обуславливать гипо- или гипердиагностику глаукомной оптической нейропатии.

Исследования, проведенные в Сеульском национальном университете в 2007–2015 гг., установили наличие ямок ДЗН в 83 из 163 глаз с ПОУГ. Авторы доказали, что уменьшение толщины слоя нервных волокон (СНВ) происходит намного быстрее в группе пациентов, имеющих ямки ДЗН. Этому соответствовало и более значимое ухудшение показателей поля зрения пациентов. Авторы предположили: ямки ДЗН усугубляют локальную восприимчивость решетчатой мембраны к повреждающему действию повышенного внутриглазного давления (ВГД), обеспечивая тем самым фон для повреждения аксонов и прогрессирования оптикопатии. По мнению авторов, важно, что истончение СНВ имеет максимальную скорость в глазах с ямками, захватывающими отдельные слои решетчатой мембраны, по сравнению со сквозными ямками ДЗН. Возможно, при частичном повреждении решетчатой мембраны она может подвергаться большему натяжению и деформации при повышении ВГД, что нарушает аксоплазматический транспорт в этом месте. В зонах отсутствия решетчатой мембраны деформация ткани и градиент давления могут отсутствовать и не оказывать негативного влияния на аксональный ток. Еще одним открытием можно считать выводы авторов о значительном истончении СНВ при периферических ямках, что может быть объяснено возникающими разрывами ткани между решетчатой пластинкой и склерой [46–48].

В популяционном исследовании Р. Healey, Р. Mitchell [49] участвовало 3654 человека, проживающих в Австралии, ямки ДЗН были выявлены в 0,19 % случаев (в 9 глазах 7 участников). Только одна из них имела центральное расположение и была классифицирована как врожденная, остальные были ассоциированы с ПОУГ.

Оценка взаимосвязи «структура — функция» показала наличие значительных дефектов поля зрения в парацентральных областях у пациентов с ПОУГ, ассоциированной с ямкой ДЗН, по сравнению с аналогичными стадиями глаукомы без данной аномалии ДЗН. Таким образом, периферические ямки у больных с ПОУГ на сегодняшний день рассматриваются авторами как следствие глаукомного процесса или как коморбидное состояние, усугубляющее формирование глаукомной оптической нейропатии [31, 42, 49–54].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор литературы, с одной стороны, позволил систематизировать имеющиеся клинические наблюдения, а также данные популяционных и научных исследований, а с другой стороны, показал отсутствие единых подходов к диагностике, классификации и прогнозированию клинического течения и функционального исхода ямок ДЗН, имеющих как врожденный, так и приобретенный характер. Все это свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований данной аномалии ДЗН.



# Jumepamypa/References

1. *Wiethe T.* Ein Fall von Angeborener Difformität der Sehnervenpapille. Arch. F. Augenh. 1882; 11: 14–9.
2. *Petersen H.P.* Pits or crater-like holes in the optic disc. Acta Ophthalmol. 1958; 36 (3): 435–43. doi: 10.1111/j.1755-3768.1958.tb00817.x
3. *Edmund C.* Two rare cases of neuroretinitis albuminurica. Acta Ophthalm. Copenh. 1930; 8: 56. doi: 10.1111/j.1755-3768.1930.tb06183.x
4. *Hingorani M., Mooney D., Singh A.* Coexistent optic disc pit and ocular hypertension misdiagnosed as glaucoma. Eye. 1994; 8: 603–5. doi.org/10.1038/eye.1994.149
5. *Quinn Sh., Charles S.* Case Report. Telangiectasis as a cause of intra-schitic hemorrhage in optic disc pit maculopathy. Acta Ophthalmologica Scandinavica. 2004; 82: 93–5. doi.org/10.1111/j.1395-3907.2004.00193.x
6. *Apple D.J., Rabb M.F., Walsh P.M.* Congenital anomalies of the optic disc. Surv. Ophthalmol. 1982; 27 (1): 3–41. doi: 10.1016/0039-6257(82)90111-4
7. *Georgalas I., Ladas I., Georgopoulos G., Petrou P.* Optic disc pit: a review. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2011; 249 (8): 1113–22. doi: 10.1007/s00417-011-1698-5
8. *Kranenburg E.W.* Crater-like holes in the optic disc and central serous retinopathy. Arch. Ophthalmol. 1960; 64: 912–24. doi: 10.1001/archophth.1960.01840010914013
9. *Meyer C.H., Rodrigues E.B.* Optic disc pit maculopathy after blunt ocular trauma. Eur. J. Ophthalmol. 2004; 14 (1): 71–3. doi: 10.1177/112067210401400114
10. *Reed D.* Congenital pits of the optic nerve. Clin. Eye Vis. Care. 1999 Aug; 11 (2): 75–5. https://doi.org/10.1016/S0953-4431(99)00011-9
11. *Meyer C.H., Rodrigues E.B., Schmidt J.C.* Congenital optic nerve head pit associated with reduced retinal nerve fibre thickness at the papillomacular bundle. Br. J. Ophthalmol. 2003; 87 (10): 1300–1. doi:10.1136/bjo.87.10.1300-a
12. *Sugar H.S.* An explanation for the acquired macular pathology associated with congenital pits of the optic disc. Am. J. Ophthalmol. 1964 May; 57: 833–5. PMID:14167198
13. *Sugar H.S.* Congenital pits of the optic disc. Am. J. Ophthalmol. 1967 Feb; 63: 298–9. PMID:4959901
14. *Brown G.C., Shields J.A., Goldberg R.E.* Congenital pits of the optic nerve head. II. Clinical studies in humans. Ophthalmology. 1980; 87 (1): 51–14. doi: 10.1016/s0161-6420[80]35278-0
15. *Ohno-Matsui K., Akiba M., Moriyama M., et al.* Imaging the retrobulbar subarachnoid space around the optic nerve by swept source optical coherence tomography in eyes with pathologic myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52: 9644–6. doi: 10.1167/iops.11-8597
16. *Ohno-Matsui K., Hirakata A., Inoue M., Akiba M., Ishibashi T.* Evaluation of congenital optic disc pits and optic disc colobomas by swept-source optical coherence tomography. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54 (12): 7769–78. doi: 10.1167/iops.13-12901
17. *Vedantham V.* Double optic discs, optic disc coloboma, and pit: spectrum of hybrid disc anomalies in a single eye. Arch. Ophthalmol. 2005; 123: 1450–2. doi:10.1001/archophth.123.10.1450
18. *Michalewski J., Michalewska Z., Nawrocki J.* Spectral domain optical coherence tomography morphology in optic disc pit associated maculopathy. Indian J. Ophthalmol. 2014; 62 (7): 777–81. doi: 10.4103/0301-4738.138184
19. *Skaat A., Moroz I., Moisseiev J.* Macular detachment associated with an optic pit: Optical coherence tomography patterns and surgical outcomes. Eur. J. Ophthalmol. 2013; 23: 385–93. doi: 10.5301/ejo.5000230
20. *Ishikawa K., Terasaki H., Mori M., Sugita K., Miyake Y.* Optical coherence tomography before and after vitrectomy with internal limiting membrane removal in a child with optic disc pit maculopathy. Jpn. J. Ophthalmol. 2005; 49: 411–3. doi: 10.1007/s10384-004-0225-1
21. *Krivoy D., Gentile R., Liebmann J.M., et al.* Imaging congenital optic disc pits and associated maculopathy using optical coherence tomography. Arch. Ophthalmol. 1996; 114 (2): 165–70. doi: 10.1001/archophth.1996.01100130159008
22. *Theodosiadis G.P.* Treatment of maculopathy associated with optic disc pit by sponge explant. Am. J. Ophthalmol. 1996; 121 (6): 630–7. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70628-2
23. *Chatziralli I., Theodosiadis P., Theodosiadis G.* Optic disk pit maculopathy: current management strategies. Clinical Ophthalmology. 2018; 12: 1417–5. doi:10.2147/opth.s153711
24. *Rapizzi E., Gallon P., Ponzin D., Ferrari S., Zemella N.A.* Conservative surgical approach to the treatment of optic disc pit maculopathy: four case reports. Case Reports in Ophthalmology. 2020; 196–204. doi:10.1159/000507880
25. *Kalogeropoulos D., Ch'ng S.W., Lee R., et al.* Optic disc pit maculopathy: a review. Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Philadelphia, Pa.). 2019; 8 (3): 247–8. doi: 10.22608/apo.2018473
26. *Zheng A., Singh R.P., Lavine J.A.* Surgical options and outcomes in the treatment of optic pit maculopathy: a meta-analysis and systematic review. Ophthalmol. Retina. 2020; 4 (3): 289–10. doi: 10.1016/j.oret.2019.10.011
27. *Kuhn F., Kover F., Szabo I., Mester V.* Intracranial migration of silicone oil from an eye with optic pit. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2006; 244 (10): 1360–2. doi: 10.1007/s00417-006-0267-9
28. *Lincoff H., Lopez R., Kreissig I., Yannuzzi L., Cox M., Burton T.* Retinoschisis associated with optic nerve pits. Arch. Ophthalmol. 1988; 106 (1): 61–7. doi: 10.1001/archophth.1988.01060130067030
29. *Ferry A.P.* Macula detachment associated with congenital pit of the optic nerve head. Arch. Ophthalmol. 1963; 70: 346–11.
30. *Gass J.D.M.* Serous detachment of the macula secondary to congenital pit of the optic nerve head. Am. J. Ophthalmol. 1969; Jun; 67 (6): 821–41. doi: 10.1016/0002-9394(69)90075-0
31. *Greear J.N.* Pits, or crater-like holes in the optic disc. 1942; 28 (3): 467–83. doi:10.1001/archophth.1942.00880090099006
32. *Postel E.A., Pulido J.S., McNamara J.A., Johnson M.W.* The etiology and treatment of macular detachment associated with optic nerve pits and related anomalies. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1998; 96: 73–88; discussion 88–93. PMID:10360283
33. *Brockhurst R.J.* Optic pits and posterior retinal detachment. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1975; 73: 264–27. PMID:1246808
34. *Gass J.* Stereoscopic atlas of macular disease. 4th ed. St Louis: Mosby; 1997.
35. *Lee K., Peyman G.* Surgical management of retinal detachment associated with optic nerve pit. Int. Ophthalmol. 1993; 17: 105–7. https://doi.org/10.1007/BF00942784
36. *Theodosiadis G.* Treatment of maculopathy associated with optic disc pit by sponge explant. Am. J. Ophthalmol. 1996 Jun; 121 (6): 630–7. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70628-2
37. *Akiba J., Kakehashi A., Hikichi T., Trempe C.L.* Vitreous findings in cases of optic nerve pits and serous macular detachment. Am. J. Ophthalmol. 1993 Jul 15; 116 (1): 38–41. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71741-6
38. *Skaat A., Moroz I., Moisseiev J.* Macular detachment associated with an optic pit: optical coherence tomography patterns and surgical outcomes. Eur. J. Ophthalmol. 2013; 23 (3): 385–93. doi: 10.5301/ejo.5000230
39. *Tzu J.H., Flynn H.W.Jr., Berrocal A.M., Smiddy W.E., et al.* Clinical manifestations of optic pit maculopathy as demonstrated by spectral domain optical coherence tomography. Clin. Ophthalmol. 2013; 7: 167–172. doi:10.2147/OPHTH.S37157
40. *Ohno-Matsui K., Akiba M., Moriyama M., et al.* Acquired optic nerve and peripapillary pits in pathologic myopia. Ophthalmology. 2012; 119 (8): 1685–92. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.047
41. *Curtin B.J.* The posterior staphyloma of pathologic myopia. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1977; 75: 67–86. PMID: 613534
42. *Cashwell L.F., Ford J.G.* Central visual field changes associated with acquired pits of the optic nerve. Ophthalmology. 1995 Sep; 102 (9): 1270–8. PMID: 9097763
43. *Healey P.R., Mitchell P.* The prevalence of optic disc pits and their relationship to glaucoma. Journal of Glaucoma. 2008; 17 (1): 11–3. doi: 10.1097/ijg.0b013e318133fc34
44. *Hsiang H.W., Ohno-Matsui K., Shimada N., et al.* Clinical characteristics of posterior staphyloma in eyes with pathologic myopia. Am. J. Ophthalmol. 2008; 146 (1): 102–8. doi: 10.1016/j.ajo.2008.03.010
45. *Ren R., Wang N., Li B., et al.* Lamina Cribrosa and peripapillary sclera histomorphometry in normal and advanced glaucomatous chinese eyes with various axial length. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009; 50 (5): 2175–9. doi: https://doi.org/10.1167/iops.07-1429
46. *Xu L., Li Y., Wang S., et al.* Characteristics of highly myopic eyes: the Beijing Eye Study. Ophthalmology. 2007; 114 (1): 121–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.05.071
47. *Choi Y.J., Lee E.J., Kim B.H., Kim T.W.* Microstructure of the optic disc pit in open-angle glaucoma. Ophthalmology. 2014; 121 (11): 2098–8. doi:10.1016/j.ophtha.2014.06.005
48. *Lee S.H., Lee E.J., Kim T.W.* Structural characteristics of the acquired optic disc pit and the rate of progressive retinal nerve fiber layer thinning in primary open-angle glaucoma. JAMA Ophthalmol. 2015; 133 (10): 1151–8. doi: 10.1001/jamaophthol.2015.2453
49. *Healey P., Mitchell P.* The prevalence of optic disc pits and their relationship to glaucoma. Journal of glaucoma. 2008; 17 (1): 11–4. doi: 10.1097/IJG.0b013e318133fc34
50. *Nduaguba C., Ugurlu S., Caprioli J.* Acquired pits of the optic nerve in glaucoma: prevalence and associated visual field loss. Acta Ophthalmol. Scand. 1998; 76 (3): 273–4.
51. *Ugurlu S., Weitzman M., Nduaguba C., Caprioli J.* Acquired pit of the optic nerve: a risk factor for progression of glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 1998; 125 (4): 457–7. https://doi.org/10.1016/S0002-9394(99)80185-8
52. *Faridi O.S., Park S.C., Kabadi R., et al.* Effect of focal lamina cribrosa defect on glaucomatous visual field progression. Ophthalmology. 2014; 121 (8): 1524–30. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.02.017
53. *Oh J.Y., Park K.H.* Analysis of optic disc change using the Heidelberg Retina Tomograph in an acquired pit of the optic nerve. Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. 2004 Jul-Aug; 35 (4): 325–7. PMID: 15305557
54. *Simpson D.E.* Optic nerve pit. J. Am. Optom. Assoc. 1987 Feb; 58: 118–2. PMID: 3819294



**Вклад авторов в работу:** Е.В. Мускатина — концепция, проведение исследования, написание и редактирование обзора; Д.Ю. Самсонов — анализ литературы, сбор данных, подготовка проекта статьи; С.И. Жукова — разработка методологии исследования, его проведение; А. Г. Шуко — руководитель исследования.

**Author's contribution:** E.V. Muskatina — concept, writing and editing of the review; D.Yu. Samsonov — analysis of the literature, data collection, preparation of the article draft; S.I. Zhukova — methodology and performing of the investigation; A.G. Shchuko — project management..

*Поступила: 16.11.2020. Переработана: 22.11.2020. Принята к печати: 23.11.2020*  
*Originally received: 16.11.2020. Final revision: 22.11.2020. Accepted: 23.11.2020*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

<sup>1</sup> Иркутский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Лермонтова, д. 337, Иркутск, 664033, Россия

<sup>2</sup> Иркутская государственная академия постдипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РНМАПО Минздрава России, мкр-н Юбилейный, д. 100, Иркутск, 664049, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Красного Восстания, д. 1, Иркутск, 664003, Россия

**Елена Викторовна Мускатина** — врач-офтальмолог диагностического отделения<sup>1</sup>

**Дмитрий Юрьевич Самсонов** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог диагностического отделения<sup>1</sup>, врач-офтальмолог<sup>3</sup>

**Светлана Ивановна Жукова** — канд. мед. наук, заведующая диагностическим отделением<sup>1</sup>

**Андрей Геннадьевич Шуко** — д-р мед. наук, профессор, директор<sup>1</sup>, зав. кафедрой офтальмологии<sup>2</sup>, зав. кафедрой глазных болезней<sup>3</sup>

**Для контактов:** Елена Викторовна Мускатина,  
muskatina.77@mail.ru

<sup>1</sup> Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, 337, Lermontov St., Irkutsk, 664033, Russia

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, 100, Yubileiny living area, Irkutsk, 664049, Russia

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical University, 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia

**Elena V. Muskatina** — ophthalmologist of the diagnostics department<sup>1</sup>

**Dmitry Yu. Samsonov** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist of the diagnostics department<sup>1</sup>, ophthalmologist<sup>3</sup>

**Svetlana I. Zhukova** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, head of the diagnostics department<sup>1</sup>

**Andrey G. Shchuko** — Dr. of Med. Sci., professor, director<sup>1</sup>, ophthalmology<sup>2</sup>, head of chair of eye diseases<sup>3</sup>

**Contact information:** Elena V. Muskatina,  
muskatina.77@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-164-171>

## Экспериментальные модели глаукомы

О.Н. Онуфрийчук<sup>1</sup>, И.Р. Газизова<sup>2</sup>, А.В. Куроедов<sup>3, 4</sup> ✉, А.В. Селезнев<sup>5</sup>, А.Ю. Брежнев<sup>6</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, ул. Парковая, д. 64–68, Пушкин, Санкт-Петербург, 196603, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» Российской академии наук, ул. Академика Павлова, д. 9, Санкт-Петербург, 197376, Россия

<sup>3</sup> ФГУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, ул. Большая Оленья, владение 8а, Москва, 107014, Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, пр. Шереметевский, д. 8, Иваново, 153012, Россия

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. К. Маркса, д. 3, Курск, 305041, Россия

*Моделирование глаукомного процесса является одной из сложных задач офтальмологии. Связано это в первую очередь с тем, что до сих пор не определены основные причины возникновения и прогрессирования глаукомы. Многочисленные экспериментальные исследования в своей основе моделируют офтальмогипертензию. Однако существуют формы глаукомы, которые не зависят от уровня внутриглазного давления. Идеальной моделью глаукомы считается модель с развитием характерного симптомокомплекса, в котором ключевым симптомом являлась бы медленно прогрессирующая экскавация диска зрительного нерва. Но с учетом новых знаний о патогенезе нейродегенеративных изменений при глаукоме к этой модели необходимо добавить и возможность изучения головного мозга, сосудистых факторов прогрессирования, уровня нейромедиаторов, трофических факторов и т. д. В обзоре представлены модели глауком на различных экспериментальных животных с целью определения наиболее адекватной модели для изучения патогенеза глаукомного процесса.*

**Ключевые слова:** экстраполяция; модели глаукомы; экспериментальные животные

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Онуфрийчук О.Н., Газизова И.Р., Куроедов А.В., Селезнев А.В., Брежнев А.Ю. Экспериментальные модели глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 164–71. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-164-171>

## Experimental models of glaucoma

Oleg N. Onufriichuk<sup>1</sup>, Ilmira R. Gazizova<sup>2</sup>, Alexander V. Kuroyedov<sup>3, 4</sup> ✉, Alexey V. Seleznev<sup>5</sup>, Andrey Yu. Brezhnev<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, 64-68 Parkovaya st., Pushkin, Saint-Petersburg, 196603, Russia

<sup>2</sup> N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS), 9, Akademika Pavlova st., 197376, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Mandryka Central Clinical Hospital, 8a, Bol'shaya Olen'ya St., Moscow, 107014, Russia

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>5</sup> Ivanovo State Medical Academy, 8, Sheremetevskiy av., Ivanovo, 153012, Russia

<sup>6</sup> Kursk State Medical University, 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

[akuroyedov@hotmail.com](mailto:akuroyedov@hotmail.com)

*Glaucomatous process modeling is one of the challenges in ophthalmology. And this is due primarily to the fact that, so far, the main reasons for the onset and progression of glaucoma. Numerous works on experimental research in its core model ocular. However, there are forms of glaucoma, which are independent of the level of intraocular pressure. Ideal model of glaucoma is considered a model with the develop-*

ment of the characteristic symptom in which a key symptom is a slowly progressive excavation of the optic nerve. But given the new knowledge in the pathogenesis of neurodegenerative changes in glaucoma in this model should be added and the opportunity to study the brain, vascular factors of progression, the level of neurotransmitters, trophic factors, etc. Therefore, we tried to make the analysis of models of glaucoma in various experimental animals and determine the most appropriate model for studying the pathogenesis of glaucoma.

**Keywords:** extrapolation; models of glaucoma; the experimental animals

**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:** Onufriichuk O.N., Gazizova I.R., Kuroyedov A.V., Seleznev A.V., Brezhnev A.Yu. Experimental Models of Glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2020; 2021; 14 (4): 164-71 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-164-171>

Глаукома — одно из наиболее распространенных прогрессирующих заболеваний с многофакторной этиологией и сложным многоуровневым патогенезом, которое приводит к тяжелым необратимым последствиям для зрения. Современное изучение глаукомы требует мультидисциплинарного подхода и невозможно без моделирования различных звеньев глаукомного процесса. С учетом новых знаний о патогенезе нейродегенеративных изменений при глаукоме необходима такая модель, которая позволяет также изучать головной мозг, сосудистые и трофические факторы, нейромедиаторы и другие факторы. Обзор является попыткой обобщения данных литературы об основных экспериментальных моделях глаукомы на различных животных с целью определения наиболее адекватных из них для изучения патогенеза глаукомного процесса.

При выборе модели необходимо учитывать критерии экстраполяции данных экспериментов. Под экстраполяцией в данном случае понимается перенос на человека результатов экспериментальных медико-биологических исследований на животных. Экспериментальные исследования и моделирование патологических процессов широко используются в различных областях медицины и биологии: в нормальной и патологической физиологии, биохимии, фармакологии, радиобиологии, авиационной, космической и военной медицине [1–9]. Основанием для использования животных для моделирования болезни является необходимость уточнения факторов или механизмов патогенеза и определения коэффициентов подобия для переноса результатов воздействия с биологической модели (лабораторного животного) на человека. Следующий шаг — апробация препаратов и способов лечения на животных на основании полученных знаний о патогенезе.

**Моделирование глаукомы.** Интерес к моделированию глаукомы неуклонно возрастает. На 28.05.2020 база <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> включала 3315 публикаций по запросу experimental models of glaucoma. Первая относится к 1962 г. и посвящена влиянию внутриглазного давления (ВГД) на глаукомный диск зрительного нерва (ДЗН) [10].

История экспериментальных исследований при глаукоме в нашей стране насчитывает почти полтора века. Экспериментальному и клинко-экспериментальному изучению сложных вопросов глаукомы посвящены докторские диссертации Л.Г. Беллярминова (1886), С.К. Ляховича (1893), С.С. Головина (1895), В.А. Хвалынского (1897), П.А. Зеленского (1899), А.И. Энгельмана (1902), А.Н. Выходцева (1907), А.С. Батырева (1908), Н.Р. Шенгер (1914), А.П. Нестерова (1963), Т.В. Шлопак (1964), А.Я. Бунина (1965), Н.А. Матвеевой (1965), З.М. Скрипченко (1965), А.Е. Шевалева (1965), А.С. Смелковского (1966), В.С. Яснецова (1967), Э.С. Годозе (1969), С.М. Добровой (1969), А.Н. Микаэлян (1969), Д.С. Кроль (1970), В.М. Пантieleвой (1972), Ю.К. Падалкина (1972), Д.Г. Плюшко (1972),

Е.И. Устиновой (1973), Т.У. Горгиладзе (1974), Е.И. Ключевой (1974), Ю.М. Корецкой (1976), Е.А. Егорова (1983), Л.В. Коссовского (1983), Г.И. Должич (1986), В.М. Петухова (1988), В.Ф. Шмырёвой (1988), А.Т. Алексидзе (1989), О.И. Лебедева (1990), Н.В. Косых (1992), Б.И. Вагина (1994), И.Р. Газизовой (2013), Н.А. Поздеевой (2014), Л.Л. Арутюнян (2016), С.Ю. Петрова (2017) и других. Многие отечественные экспериментальные работы в этой области носят междисциплинарный характер и посвящены исследованию связи глаукомы и головного мозга. Изучались изменения ВГД при травме коры полушария большого мозга кролика, декорткации животного, стимуляции разных отделов гипоталамуса [11], длительном внутривенном введении адреналина [12], раздражении гиппокампа электрическим током [11], введении адреналина, угнетении функции щитовидной железы и кастрации кроликов, генерации патологически усиленного возбуждения в структурах лимбической системы у 155 кроликов [11].

Современный эксперимент должен быть тщательно спланирован, с составлением подробного протокола [13, 14]. При создании экспериментальной модели на животных необходимо стремиться к соблюдению «принципа трех R», где Reduce — уменьшение количества используемых животных; Replace — замена живого животного альтернативными экспериментальными методами; Refine — усовершенствование методов для минимизации страданий животных. Принципы основаны на биоэтических стандартах, принятых комитетами по этике в разных странах мира с целью сведения к минимуму страданий и вреда для животных [15].

Эксперименты на животных должны быть одобрены национальными комитетами по уходу за животными, соответствовать Директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей [16], заявлению Ассоциации исследователей в области зрения и офтальмологии (The Association for Research in Vision and Ophthalmology, ARVO) об использовании животных в офтальмологических и зрительных исследованиях, рекомендациям комитетов по содержанию и использованию животных (Institutional Animal Care and Use Committees, IACUCs) [17] или другим правилам, принятым в каждой стране. Обязательными условиями является анестезия, соблюдение правил асептики, антисептики и эвтаназии.

**Основные методы экспериментальной гипертензии. Лазерная фотокоагуляция трабекулярной мембраны (ТМ).** Выбор модели определяется целью: для изучения гибели ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) коагулируют ТМ и склеральные вены, а для изучения медикаментозной нейропротекции коагулируют ТМ. Эффект аргонного лазера зависит от пигментации. Для его усиления в переднюю камеру (ПК) вводят частицы пигмента или используют пигментированных лабораторных крыс линии Вистар. Лазерная коагуляция (ЛК)



с парацентезом ПК приводит к выраженному повышению уровня ВГД через 3 нед. Недостатками метода являются воспаление, ишемия, помутнение роговицы. Лазерная модель глаукомы у обезьян близка к глаукоме человека. При 3 лазерных воздействиях повышение ВГД через 7 дней достигается в 60 %, но имеется ряд недостатков: развитие осложнений в виде периферических синехий, гифомы, отека роговицы, а также высокая стоимость эксперимента. Для контроля продолжительности и диапазона повышения уровня ВГД можно модулировать интенсивность, продолжительность и количество лазеркоагулятов [18].

*Инъекция гипертонического солевого раствора в эписклеральные вены.* Введение 50 мкл в собирательные вены вызывает склероз ТМ и повреждение зрительного нерва (ЗН) у крыс. Недостатки модели: необходимость повторных инъекций, технические сложности (потребность в микроиглах, кольцах для подъема давления в водяных венах, выполнение канотомии, анестезии), отсроченное развитие эффекта — через 7–10 дней, большая вариабельность уровня ВГД; по сравнению с лазерной моделью офтальмогипертензия сохраняется дольше; подходит для изучения гибели ГКС, дегенерации ЗН и электроретинографии (ЭРГ), лучше всего подходит для изучения нейропротекции, но нет модели на мышах и очень сложно выполнить [19].

*Каутеризация эписклеральных вен.* Применяется у мышей и свиней, значительно повышает уровень ВГД, но необходима коагуляция не менее 2 вен. Повышает венозное давление и затрудняет отток внутриглазной жидкости (ВГЖ), вызывает гибель 4 % ГКС в неделю [20].

*Наложение циркулярного нейлонового шва на экватор глаза.* Вызывает умеренный эффект у крыс и мышей на несколько месяцев, затем необходимо повторное вмешательство [21].

*Местное, периокулярное, системное, ингаляционное введение стероидов.* Эффект развивается через часы — одни сутки, обратимый, но может быть необратимым, точный механизм недостаточно изучен, объясняется увеличением сопротивления ТМ вследствие стабилизации лизосомальных мембран, накопления в ТМ полимеризованных гликозаминогликанов, увеличения экспрессии фибронектина, эластина, и ламинина [22]. Подобная глаукома возможна у человека при ятрогенном воздействии. Наиболее удачная модель выполнена на новозеландских кроликах, имеет большое клиническое, морфологическое и молекулярное подобие с глаукомой человека [20, 23, 24].

*Инъекция веществ в ПК для блокирования путей оттока.* Инъекция в ПК глаза крысы и кролика 25 мкл 1%-ной гиалуроновой кислоты вызывает офтальмогипертензию длительностью 1–2 нед. Метод дешевый, легко воспроизводимый, эффективный, может применяться длительно. Недостатками являются риск повреждения радужки, кровоизлияния [25, 26].

*Индукция реперфузионной ишемии.* Выполняется парацентез ПК иглой 30 G, через канюлю с высоты 150 см подается физраствор. Кровоток прекращается при нахождении раствора на высоте 110 см. После периода ишемии возникает острая офтальмогипертензия, приводящая к нейродегенерации и гибели ГКС. При длительности ишемии 60 мин уровень ВГД повышается до 70 мм рт. ст. [27].

Традиционно глаукомный процесс моделируют на разных видах животных [28–30]. Среди крупных животных — обезьяны [31], собаки, кошки [32, 33], свиньи [34]. Среди мелких — грызуны: крысы и мыши [35]. Глаукома у них может быть спонтанной и индуцированной. Данные экспериментальных исследований дают ценную информацию о патогенезе и методах лечения глаукомы, но все модели

имеют недостатки и полностью экстраполировать их данные на человека невозможно. Общими для всех видов глауком являются: поражение ГКС, формирование экскавации ЗН, развитие дефектов поля зрения, прогрессирование глаукомной оптической нейропатии до полной слепоты и общий фактор риска развития и прогрессирования глаукомы — интолерантное ВГД. Каждая из описанных экспериментальных моделей глаукомы на разных животных имеет свои условия адекватного биологического моделирования, преимущества и недостатки, которые облегчают или затрудняют исследование.

*Модели глаукомы у обезьян.* Приматы имеют наибольшее сходство с человеком по многим фенотипическим признакам [36]. Один из них — подверженность обезьян практически всем болезням человека. В 1993 г. при исследовании популяции макак-резусов на предмет возрастных заболеваний заднего отдела глаза выявлены животные, больные глаукомой. Среди них были обезьяны с повышенным ( $\geq 21$  мм рт. ст.) и с нормальными уровнями ВГД. В 40 % случаев глаукома наследована от матери. На глазном дне определялась глаукомная экскавация ДЗН. Регистрировалось снижение электрофизиологических показателей сетчатки и ЗН [37].

Попытки создания экспериментальной модели глаукомы у обезьян предпринимались намного раньше. Индуцированную глаукому у обезьян описали D. Gaasterland и C. Kupfer (1974) [38]. Для повышения уровня ВГД они коагулировали трабекулярную зону угла ПК аргоновым лазером через гониолинзу. Операция приводила к повышению уровня офтальмотонуса до 24–50 мм рт. ст. у 70 % животных. Офтальмогипертензия сохранялась до 25-го дня после коагуляции. Гистологическое исследование структуры сетчатки и ЗН после окончания эксперимента выявило истончение слоя нервных волокон сетчатки и атрофию ЗН. Эта модель экспериментальной глаукомы на обезьянах впоследствии использовалась неоднократно на протяжении многих лет для исследований патогенеза глаукомного процесса. Воспроизводство модели позволило изучить анатомические и функциональные изменения, происходящие в глаукомном глазу, и изучить возможные причины повышения ВГД [39–44].

N. Quigley и E. Addicks [45] разработали другую модель офтальмогипертензии и глаукомы у обезьян. Повышение ВГД вызывали блокадой оттока ВГЖ путем введения в ПК аутологичной эритроцитарной массы. Гистологическое исследование препаратов угла ПК показало имбибирование эритроцитами и гемосидерином. A. Weber и D. Zelenak [46] вызывали глаукому введением в переднюю камеру обезьян латексных микросфер. Модель также позволила получить характерный для глаукомы симптомокомплекс.

Моделирование глаукомы на обезьянах, благодаря высокому морфологическому и функциональному сродству обезьяны и человека, бесспорно, является наиболее адекватным для изучения патогенеза глаукомы. Оно удобно для исследования ГКС, структурных и функциональных изменений *in vivo* при начальной и хронической глаукоме [47]. Использование обезьян ограничено этическими соображениями и высокой стоимостью. Эксперименты на обезьянах требуют специальных вольеров, большого количества обученного персонала для ухода и работы с животными. Ограничивают применение этой модели также сложность геномных последовательностей, малодоступность трансгенных линий, сложность разработки экспериментов [18].

*Моделирование глаукомы у собак.* Для индукции глаукомы у собак применяют генетический метод. К преимуществам модели относят сходство экскавации ДЗН с чело-

веческим, легкость экспериментального повышения уровня ВГД. Ограничением модели является сложность разработки экспериментов [48]. У собак спонтанная глаукома выявлена в 1981 г., описана наследственная форма заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования у гончей собаки [49]. При разведении этой породы получена модель наследственной глаукомы у потомков. Патологический процесс у них характеризуется двусторонним повышением уровня ВГД, его колебаниями в «коридоре» от 30 до 40 мм рт. ст. и снижением оттока ВГЖ. Угол ПК в начале заболевания (2–4 года) был открыт, потом закрывался корнем радужки вследствие подвывиха хрусталика и смещения стекловидного тела. На глазном дне развивалась специфическая атрофия ЗН. Изучены мутации гена металлопротеиназы у гончих собак с целью определения его роли в патогенезе глаукомы [50]. Использование собак в качестве экспериментальных животных для моделирования глаукомы имеет ряд преимуществ. У них большие глаза, и поэтому легко проводить офтальмологическое обследование. Собак легко разводить в лабораторных условиях. Недостатки модели в том, что животные могут быть агрессивными. Немаловажно отсутствие склерального синуса у собак, что может исказить некоторые результаты исследований.

**Моделирование глаукомы у крыс и мышей.** Для моделирования глаукомы у грызунов применяют инъекции гипертонического солевого раствора в эписклеральные вены крысы, каутеризацию эписклеральных вен, лазерную фотокоагуляцию, реперфузионную ишемию, внутрикамерные инъекции гиалуроновой кислоты, внутрикамерные инъекции микросфер, генетический метод. Преимуществами модели являются сходство динамики артериального давления (АД) и экскавации ДЗН, экспериментальное повышение ВГД, простота обслуживания и обращения, простота разработки экспериментов, низкая стоимость. К ограничениям модели относят спонтанное повышение уровня ВГД, сложные генотипические последовательности [51].

**Крысы.** Известно большое количество работ с использованием модели глаукомы у крыс. Во многих моделях офтальмогипертензию индуцировали местным введением раствора дексаметазона. После 2-недельного введения глюкокортикоидов под конъюнктиву происходит повышение ВГД с развитием характерного глаукомного симптомокомплекса. Но данная модель приводит к развитию воспалительного процесса и необратимым пролиферативным изменениям в глазу. На этой модели изучено влияние гена миоцилина на развитие глаукомы. На фоне офтальмогипертензии уровень миоцилина и мРНК в трабекулярной зоне угла ПК и склеральном синусе был соизмерим с показателями интактных животных. Был сделан вывод, что уровень миоцилина непосредственно не связан с развитием офтальмогипертензии [52]. На данной модели апробировано терапевтическое действие многих препаратов для лечения глаукомы [53].

Описаны и другие модели глаукомы на крысах, например коагуляция эписклеральных вен с развитием характерного для глаукомы симптомокомплекса: повышения ВГД в среднем в 1,6 раза, атрофии и протрузии ДЗН. Выявлена прямая корреляция гибели ГКС и длительности офтальмогипертензии [54–57]. Существует модель глаукомы у крыс с блокированием оттока ВГЖ введением в ПК гиалуроновой кислоты [58].

Модели глаукомы на крысах, как и на мышах, имеют ряд преимуществ: легкость содержания и разведения грызунов в лабораторных условиях, возможность генетического моделирования заболевания и другие. Важно, что угол ПК у крыс имеет такое же анатомическое строение, как у чело-

века [59, 60]. При моделировании глаукомы у крыс развиваются характерные симптомы заболевания, очень схожие с таковыми у человека. Эти особенности весьма ценны для изучения не только механизмов развития глаукомы, но и апробации различных методов диагностики и лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Однако данные экспериментов на крысах нельзя прямо экстраполировать на человека. Например, описан гипотензивный эффект некоторых препаратов у крыс и отсутствие подобного эффекта этих препаратов у человека [35].

**Мыши.** Эти грызуны также широко применяются для моделирования глаукомного процесса. Для этого с помощью специальных селективных и генетических методов выводят породы мышей с мутациями генов, определяющих возникновение и развитие глаукомы. Выведены мыши с мутациями гена в аллели *Tyr423His*, кодирующей синтез миоцилина. Ген миоцилина аналогичен соответствующей человеческой мутации *MYOC Tyr437His*, его экспрессия у мышей приводит к развитию глаукомы [61, 62]. Он также является одним из генов, приводящих к развитию ПОУГ у человека [63]. У таких трансгенных мышей в возрасте 18 мес выявлено, что под воздействием миоцилина происходит потеря около 20 % ГКС, атрофия аксонов ЗН, дистрофия эндотелиальных клеток трабекулярной зоны, умеренное и стойкое повышение ВГД [61].

Другой вид трансгенных мышей выведен с целью изучения роли коллагена типа I в патогенезе глаукомы. Для этого доставлен ген  $\alpha 1$  с мутацией, который кодирует синтез субъединицы коллагена типа I. На модели показано постепенное повышение ВГД и его корреляция с атрофией ЗН. Авторы предположили существование связи между ВГД и состоянием соединительной ткани глазного яблока [64, 65].

Преимуществом модели глаукомы на мышах является высокая степень сродства геномов человека и мышей, позволяющая легко проводить генетические манипуляции по изменению генома мыши. Мышей легко разводить в лабораторных условиях, они не требуют большого и затратного ухода. К недостаткам модели относятся отсутствие решетчатой пластинки в ДЗН и очень маленькие размеры глазного яблока, что затрудняет клинические исследования офтальмологического статуса. Недостатки ограничивают создание адекватной модели экспериментальной глаукомы.

**Моделирование глаукомы у кроликов.** Для индукции глаукомы у кроликов применяют местное введение кортикостероидов, лазерную фотокоагуляцию, внутрикамерные инъекции гиалуроновой кислоты (вискоэластика) [26, 66]. Чаще всего используют длительное введение глюкокортикоидов. Развитие офтальмогипертензии связывают с уменьшением оттока ВГЖ. Впоследствии формируются изменения, характерные для глаукомы [67, 68]. Морфологические и функциональные характеристики глаукомного процесса при введении стероидов детально описаны в работах [69–73]. Отмечено значительное повышение ВГД при длительном введении преднизолона у всех экспериментальных животных, которое приходило в норму после прекращения введения стероида. В другом исследовании показано повышение ВГД при субконъюнктивных инъекциях бетаметазона или введении  $\alpha$ -химотрипсина в заднюю камеру, которое длилось 7 нед [74–76]. Преимуществом такой модели является повышение офтальмотонуса у всех животных до достаточно высокого уровня, что позволяет проследить его изменение в процессе терапии. Кролики неприхотливы в содержании и более доступны, чем другие крупные животные. Однако для получения высокого уровня ВГД необходимо длительное введение стероидов, что приводит к побочным

эффектам, вплоть до развития гнойной язвы роговицы или стероидной катаракты.

Есть модели офтальмогипертензии у кроликов с блокированием оттока ВГЖ. В ПК глаза вводят препараты, вызывающие склерозирование трабекулярной зоны угла ПК и повышение ВГД [77]. С этой же целью возможно введение в ПК вискоэластиков. Повышение значений офтальмотонуса в таких моделях глаукомы также приводит к характерным морфологическим изменениям заднего отрезка глазного яблока в виде потери ГКС и атрофии аксонов ЗН [26]. Модель используется для апробации новых веществ и технологических манипуляций для лечения глаукомы. Однако введение веществ в ПК глаза кролика требует наркоза и специальных офтальмологических микрохирургических условий. Модели сопровождаются воспалительными явлениями переднего отдела глаза, что осложняет визуализацию клинических признаков индуцированного глаукомного симптомокомплекса.

В России и СНГ чаще применяют экспериментальную модель адреналининдуцируемой глаукомы (АИГ) у кроликов по Е.М. Липовцевой (1966). Модель является экспериментальным аналогом ПОУГ и характеризуется формированием симптомокомплекса с трабекуло- и нейрооптикопатией [12, 78–83]. На большом экспериментальном материале показано стойкое повышение ВГД у кроликов при введении адреналина, что приводит к морфофункциональным изменениям сосудов микроциркуляторного русла угла ПК, гребенчатой связки, ГКС и их аксонов, ЗН, его экскавации. Патоморфологические признаки АИГ развиваются одновременно в переднем (структуры угла ПК) и заднем (сетчатка и ЗН) отделах глаза. Модель показала выраженную редукцию сосудов микроциркуляторного русла в зоне радужно-роговичного угла, преимущественно за счет артериол, прекапилляров и венул (в 2,5 раза), фиброз и атрофию корнеоувеальной и корнеомышечной частей трабекул, укорочение гребенчатой связки и отложение большого количества меланина в этих структурах [84, 85]. Развитие морфологических технологий позволяет с помощью экспериментальной модели АИГ получать новые данные о пато- и морфогенезе ПОУГ, способствовать поиску новых средств для так называемого нейропротекторного лечения. Преимущественный выбор модели АИГ у кроликов обусловлен общим подходом к биологическим исследованиям в эксперименте с формированием характерного симптомокомплекса глаукомного процесса (сосудистая дистрофия трабекулярной зоны — повышение ВГД — дегенерация ГКС — специфическая атрофия ЗН); максимально приближенным эволюционным строением головного мозга кроликов к приматам; доступностью метода: легкая воспроизводимость модели, возможность проведения полного спектра офтальмологического обследования, что позволяет изучать структурные и морфологические изменения архитектоники головного мозга, отсутствие потребности в специальных дорогостоящих составляющих эксперимента. Модели глаукомы на кроликах просты в разработке, обслуживании и обращении, динамика АД схожа с человеком, нет спонтанного повышения ВГД, отличаются низкой стоимостью. Ограничениями модели являются сложные геномные последовательности, низкая доступность трансгенных линий [66].

**Моделирование глаукомы у свиней и мини-свиней.** Для индукции глаукомы у этих животных применяют каутеризацию эписклеральных вен и лазерную фотокоагуляцию. Преимуществами модели являются: сходство динамики АД и экскавации ДЗН, легкость экспериментального повышения уровня ВГД, простота в обслуживании и обращении, низкая стоимость. Ограничивает модель сложность разработки

экспериментов и геномных последовательностей, низкая доступность трансгенных линий [86].

**Моделирование глаукомы у рыб.** В последние годы для моделирования глаукомы используют рыбку «полосатый данио» (zebrafish). Глаукому индуцируют генетическим методом. Преимуществами модели являются несложные геномные последовательности, доступность трансгенных линий, анатомическое сходство глаза с глазом человека, отсутствие спонтанного повышения ВГД, низкая стоимость. К ограничениям модели относят сложность разработки экспериментов [87].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полная и прямая экстраполяция медико-биологических экспериментальных данных на человека невозможна, однако возможно уточнение роли и значения различных факторов в патогенезе ПОУГ. Полученные данные позволяют понять или приблизиться к пониманию механизмов прогрессирования глаукомы и воздействия на звенья патогенеза. Сложности заключаются в том, что глаз является иммунной мишенью и барьером кровь/сетчатка, что затрудняет проникновение лекарств. Перспективными направлениями создания экспериментальных моделей глаукомы являются исследования нейропротекции *in vitro* и *in vivo*, разработка медикаментозных и хирургических методов снижения ВГД. Новые методы лечения нацелены на нейропротекторные пути для достижения ремиссии, коррекции заболевания и замедления старения. Альтернативным многообещающим подходом является использование нейропротекторного эффекта стволовых клеток. Другими направлениями являются поиск методов замены поврежденных нейродегенеративным процессом клеток без рисков для пациента, редактирование генома с помощью технологии стволовых клеток. Однако решение многих, в том числе этических, проблем требует участия междисциплинарных групп специалистов для содействия научному прогрессу и рациональной оценки риска/выгоды этих технологий. Необходимо разработка клинических исследований, безопасных для животных и человека. Полученная таким образом информация позволит рационально модифицировать протоколы исследований и оптимизировать их результаты [23].

## Литература/References

1. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В. и др. Экстраполяция экспериментальных данных на человека в физиологии и радиологии. Воронеж: Истоки; 2004. [Darenskaya N.G., Ushakov I.B., Ivanov I.V., et al. Extrapolation of experimental data on humans in physiology and radiology. Voronezh: Istoki; 2004 (in Russian)].
2. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Т. 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования. Москва: Издательство ВПК; 2007. [Karkishchenko N.N. Alternatives to biomedicine. V. 1. Basics of biomedicine and pharmacomodelling. Moscow: Izdatel'stvo VPK; 2007 (in Russian)].
3. Каркищенко Н.Н. Экстраполяция экспериментальных данных на методику испытания лекарственных средств в клинике. Фармакология и токсикология. 1982; 3: 22. [Karkishchenko N.N. Extrapolation of experimental data on the methodology for testing drugs in the clinic. Farmakologiya i toksikologiya. 1982; 3: 22 (in Russian)].
4. Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Антонова М.Г. Проблема экстраполяции результатов биотестирования на человека. Токсикологический вестник. 2000; 6: 13–9. [Krasovskiy G.N., Egorova N.A., Antonova M.G. The problem of extrapolating the results of bioassays on humans. Toksikologicheskii vestnik. 2000; 6: 13–9 (in Russian)].
5. Карамян А.И. Функциональная эволюция мозга позвоночных. Ленинград: Наука; 1970. [Karamyan A.I. Functional evolution of the brain of vertebrates. Leningrad: Nauka; 1970 (in Russian)].
6. Батуев А.С. Эволюция лобных долей и интегративная деятельность мозга. Ленинград: Медицина; 1973. [Batuev A.S. Frontal lobe evolution and integrative brain activity. Leningrad: Meditsina; 1973 (in Russian)].
7. Василевский Н.Н. Экологическая физиология мозга. Ленинград: Медицина; 1979. [Vasilevskiy N.N. Ecological physiology of the brain. Leningrad: Meditsina; 1979 (in Russian)].



8. Крушинский Л.В. Проблемы поведения животных. Избранные труды. Т. 1. Москва: Наука; 1993. [Krushinsky L.V. Problems of animal behavior. Selected Works. V. 1. Moscow: Nauka; 1993 (in Russian)].
9. Батуев А.С. Высшие интегративные системы мозга. АН СССР. Ленинград: Наука; 1981. [Batuev A.S. Higher integrative systems of the brain. AN SSSR. Leningrad: Nauka; 1981 (in Russian)].
10. Villaseca A. The impact of intraocular pressure on the glaucomatous disk. A theoretical study based on hydrostatic principles. Arch. Ophthalmol. 1962; 67: 769–72. doi: 10.1001/archoph.1962.00960020769012
11. Новохатский А.С., Пономарчук В.С. Заболевания глаз при патологии вегетативной нервной системы. Киев: Здоров'я, 1988. [Novokhatskiy A.S., Ponomarchuk V.S. Eye diseases in the pathology of the autonomic nervous system. Kiev: Zdorov'ya, 1988 (in Russian)].
12. Липовецкая Е.М. Развитие экспериментальной глаукомы при длительном внутривенном введении адреналина. Офтальмологический журнал. 1966; 3: 221–3. [Lipovetskaya E.M. The development of experimental glaucoma with prolonged intravenous administration of adrenaline. Oftal'mologicheskii zhurnal. 1966; 3: 221–3 (in Russian)].
13. Ito Y.A., Belforte N., Cueva Vargas J.L., Di Polo A. A magnetic microbead occlusion model to induce ocular hypertension-dependent glaucoma in mice. J. Vis. Exp. 2016; 3 (109): e53731. doi:10.3791/53731
14. Ficarrota K.R., Mohamed Y.H., Passaglia C.L. Experimental glaucoma model with controllable intraocular pressure history. Sci. Rep. 2020; 10 (1): 126. doi: 10.1038/s41598-019-57022-5
15. Johnson T.V., Tomarev S.I. Rodent models of glaucoma. Brain Res. Bull. 2010; 81 (2-3): 349–58. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.04.004
16. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Text with EEA relevance OJ L 276, 20.10.2010; 33–79 (BG, ES, CS, DA, DE, ET, EL, EN, FR, IT, LV, LT, HU, MT, NL, PL, PT, RO, SK, SL, FI, SV). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>
17. Денисов А.В., Чепракова В.А., Анисин А.В., Безруков С.И. Этические аспекты использования животных в современных экспериментальных исследованиях. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018; 63 (3): 238–42. [Denisov A.V., Cheprakova V.A., Anisin A.V., Bezrukov S.I. Ethical aspects of modern use of animals in experimental studies. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2018; 63 (3): 238–42 (in Russian)]. doi: 10.17816/brrma12383
18. Olivier F.J., Brooks D.E., Kallberg M.E., et al. Time-specific diurnal intraocular pressure curves in Rhesus macaques (Macaca mulatta) with laser-induced ocular hypertension. Vet. Ophthalmol. 2004; 7 (1): 23–7. doi: 10.1111/j.1463-5224.2004.00316.x
19. Morrison J.C., Moore C.G., Deppmeier L.M., et al. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage. Exp. Eye Res. 1997; 64 (1): 85–96. doi: 10.1006/exer.1996.0184
20. Vecino E., Sharma S.C. Glaucoma animal models. In: Glaucoma-basic and clinical concepts. InTech. 2011; 11: 319–34. doi:10.5772/18498
21. Liu H.H., Flanagan J.G. A mouse model of chronic ocular hypertension induced by circumlimbal suture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017; 58 (1): 353–61. doi: 10.1167/jovs.16-20576
22. Phulke S., Kaushik S., Kaur S., Pandav S. Steroid-induced glaucoma: An avoidable irreversible blindness. J. Curr. Glaucoma Pract. 2017; 11 (2): 67–72. doi:10.5005/jp-journals-10028-1226
23. Evangelho K., Mastronardi C.A., de-la-Torre A. Experimental models of glaucoma: a powerful translational tool for the future development of new therapies for glaucoma in humans - a review of the literature. Medicina (Kaunas). 2019 Jun; 55 (6): 280. doi: 10.3390/medicina55060280
24. Qin Y., Lam S., Yam G.H., et al. A rabbit model of age-dependent ocular hypertensive response to topical corticosteroids. Acta Ophthalmol. 2012 Sep; 90 (6): 559–63. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.02016.x PMID: 21044276
25. Nuzzi R., Tridico F. Glaucoma: biological trabecular and neuroretinal pathology with perspectives of therapy innovation and preventive diagnosis. Front. Neurosci. 2017; 11: 494. doi: 10.3389/fnins.2017.00494
26. Iomdina E.N., Khoroshilova-Maslova I.P., Robustova O.V., et al. Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 reverses glaucomatous lesions in rabbits. Front. Biosci. 2015; 20: 892–901. doi: 10.2741/4343
27. Rosenbaum D.M., Degterev A., David J., et al. Necroptosis, a novel form of caspase-independent cell death, contributes to neuronal damage in a retinal ischemia-reperfusion injury model. J. Neurosci. Res. 2010; 88 (7): 1569–76. doi: 10.1002/jnr.22314
28. Bouhenni R.A., Dunmire J., Sewell A., Edward D.P. Animal models of glaucoma. J. Biomed. Biotechnol. 2012; 2012: 692609. doi: 10.1155/2012/692609
29. Gelatt K.N. Animal models for glaucoma. Inv. Ophthalmol. Vis. Sci. 1977; 16 (7): 592–6.
30. Vecino E. Animal models in the study of the glaucoma: past, present and future. Arch. de la Soc. Esp. de Oftal. 2008; 83 (9): 517–9. doi: 10.4321/s0365-66912008000900001
31. Rasmussen C.A., Kaufman P.L. Primate glaucoma models. J. Glaucoma. 2005; 14 (4): 311–4. doi: 10.1097/01.jgg.0000169409.01635.bc
32. Brooks D.E. Glaucoma in the dog and cat. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 1990; 20 (3): 775–7. doi: 10.1016/s0195-5616(90)50062-5
33. Dietrich U. Feline glaucomas. Clin. Tech. Small Anim. Pract. 2005; 20 (2): 108–16. doi: 10.1053/j.ctsap.2004.12.015
34. Ruiz-Ederra J., Garcia M., Hernandez M., et al. The pig eye as a novel model of glaucoma. Exp. Eye Res. 2005; 81 (5): 561–9. doi: 10.1016/j.exer.2005.03.014
35. Pang I.H., Wang W.H., Clark A.F. Acute effects of glaucoma medications on rat intraocular pressure. Exp. Eye Res. 2005; 80 (2): 207–14. doi: 10.1016/j.exer.2004.09.001
36. Weber A.J., Viswanathan S. The primate model of experimental glaucoma. In: Tombran-Tink J., Barnstable C.J., Shields M.B. (eds). Mechanisms of the Glaucomas. Humana Press. NY, USA. 2008: 551–77.
37. Dawson W.W., Brooks D.E., Hope G.M., et al. Primary open angle glaucomas in the rhesus monkey. Br. J. Ophthalmol. 1993; 77 (5): 302–10. doi: 10.1136/bjo.77.5.302
38. Gaasterland D., Kupfer C. Experimental glaucoma in the rhesus monkey. Invest. Ophthalmol. 1974 Jun; 13 (6): 455–7. PMID: 4208801
39. Glovinsky Y., Quigley H.A., Dunkelberger G.R. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1991; 32 (3): 484–91.
40. Glovinsky Y., Quigley H.A., Pease M.E. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1993 Feb; 34 (2): 395–400. PMID: 8440594
41. Quigley H.A., Addicks E.M. Chronic experimental glaucoma in primates. II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1980 Feb; 19 (2): 137–52. PMID: 6153173
42. Quigley H.A., Hohman R.M. Laser energy levels for trabecular meshwork damage in the primate eye. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1983 Sep; 24 (9): 1305–7. PMID: 6885314
43. Quigley H.A., Sanchez R.M., Dunkelberger G.R. Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1987 Jun; 28 (6): 913–20. PMID: 3583630
44. Toris C.B., Zhan G.L., Wang Y.L., et al. Aqueous humor dynamics in monkeys with laser-induced glaucoma. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2000; 16 (1): 19–27. doi: 10.1089/jop.2000.16.19
45. Quigley H.A., Addicks E.M. Chronic experimental glaucoma in primates. I. Production of elevated intraocular pressure by anterior chamber injection of autologous ghost red blood cells. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1980 Feb; 19 (2): 126–36. PMID: 6766124
46. Weber A.J., Zelenak D. Experimental glaucoma in the primate induced by latex microspheres. J. Neurosci. Methods. 2001; 111 (1): 39–48. doi: 10.1016/s0165-0270(01)00443-5
47. Burgoyne C.F. The non-human primate experimental glaucoma model. Exp. Eye Res. 2015; 141: 57–73. doi: 10.1016/j.exer.2015.06.005
48. Borghi V., Bastia E., Guzzetta M., et al. A novel nitric oxide releasing prostaglandin analog, NCX 125, reduces intraocular pressure in rabbit, dog, and primate models of glaucoma. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2010; 26 (2): 125–32. doi: 10.1089/jop.2009.0120
49. Gelatt K.N., Gum G.G., Gwin R.M. Animal model of human disease. Primary open angle glaucoma. Inherited primary open angle glaucoma in the beagle. Am. J. Pathol. 1981 Feb; 102 (2): 292–5. PMID: 7468772
50. Kuchtey J., Olson L.M., Rinkoski T., et al. Mapping of the disease locus and identification of ADAMTS10 as a candidate gene in a canine model of primary open angle Glaucoma. PLoS Genet. 2011; 7 (2): e1001306. doi: 10.1371/journal.pgen.1001306
51. Hadoux J., Desterke C., Féraud O., et al. Transcriptional landscape of a RETC634Y-mutated iPSC and its CRISPR-corrected isogenic control reveals the putative role of EGR1 transcriptional program in the development of multiple endocrine neoplasia type 2A-associated cancers. Stem. Cell Res. 2018; 26: 8–16. doi: 10.1016/j.scr.2017.11.015
52. Sawaguchi K., Nakamura Y., Nakamura Y., et al. Myocilin gene expression in the trabecular meshwork of rats in a steroid-induced ocular hypertension model. Ophthalmol. Res. 2005; 37 (5): 235–42. doi: 10.1159/000086946
53. Мулдашев Э.Р., Корнилаева Г.Г., Галимова В.У. Осложненная глаукома. Санкт-Петербург: Издательский дом «Нева»; 2005. [Muldashv E.R., Kornilava G.G., Galimova V.U. Complicated glaucoma. Sankt-Peterburg: Izdatel'skiy dom «Neva»; 2005 (in Russian)].
54. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2001. [Volkov V.V. Pseudo-Normal Pressure Glaucoma: A guide for physicians. Moscow: Meditsina; 2001 (in Russian)].
55. Levkovitch-Verbin H., Quigley H.A., Martin K.R.G., et al. Translimbal laser photocoagulation to the trabecular meshwork as a model of glaucoma in rats. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002 Feb; 43 (2): 402–10. PMID: 11818384
56. Shareef S.R., Garcia-Valenzuela E., Salierno A., et al. Chronic ocular hypertension following episcleral venous occlusion in rats. Exp. Eye Res. 1995; 61 (3): 379–82. doi: 10.1016/s0014-4835(05)80131-9
57. Yu S., Tanabe T., Yoshimura N. A rat model of glaucoma induced by episcleral vein ligation. Exp. Eye Res. 2006; 83 (4): 758–70. doi:10.1016/j.exer.2006.03.014

58. *Moreno M.C., Aldana Marcos H.J., Croxatto J.O., et al.* A new experimental model of glaucoma in rats through intracameral injections of hyaluronic acid. *Exp. Eye Res.* 2005; 81 (1): 71–80. doi: 10.1016/j.exer.2005.01.008
59. *Daimon T., Kazama M., Miyajima Y., Nakano M.* Immunocytochemical localization of thrombomodulin in the aqueous humor passage of the rat eye. *Histochem. Cell Biol.* 1997; 108 (2): 121–31. doi: 10.1007/s004180050153
60. *Van Der Zypen E.* Experimental morphological study on structure and function of the filtration angle of the rat eye. *Ophthalmologica.* 1977; 174 (5): 285–98. doi: 10.1159/000308617
61. *Senatorov V., Malyukova I., Fariss R., et al.* Expression of mutated mouse myocilin induces open-angle glaucoma in transgenic mice. *J. Neurosci.* 2006; 26 (46): 11903–14. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-06.2006
62. *Zhou Y., Grinchuk O., Tomarev S.I.* Transgenic mice expressing the Tyr437His mutant of human myocilin protein develop glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49 (5): 1932–9. doi: 10.1167/iovs.07-1339
63. *Fingert J.H., Stone E.M., Sheffield V.C., Alward W.L.M.* Myocilin glaucoma. *Surv. Ophthalmol.* 2002; 47 (6): 547–61. doi: 10.1016/s0039-6257(02)00353-3
64. *Aihara M., Lindsey J.D., Weinreb R.N.* Ocular hypertension in mice with a targeted type I collagen mutation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44 (4): 1581–5. doi: 10.1167/iovs.02-0759
65. *Mabuchi F., Lindsey J.D., Aihara M., et al.* Optic nerve damage in mice with a targeted type I collagen mutation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45 (6): 1841–5. doi: 10.1167/iovs.03-1008
66. *Edward D.P., Bouhenni R.* Anterior segment alterations and comparative aqueous humor proteomics in the buphthalmic rabbit (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2011; 109: 66–114.
67. *Jones R., Rhee D.J.* Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2006; 17 (2): 163–7. doi: 10.1097/01.icu.0000193079.55240.18
68. *Kersey J.P., Broadway D.C.* Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye.* 2006; 20 (4): 407–16. doi: 10.1038/sj.eye.6701895
69. *Bonomi L., Perfetti S., Noya E.* Experimental corticosteroid ocular hypertension in the rabbit. *Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 1978; 209 (2): 73–82. doi: 10.1007/BF00407840
70. *Candia O.A., Gerometta R., Millar J.C., Podos S.M.* Suppression of corticosteroid-induced ocular hypertension in sheep by anecortave. *Arch. Ophthalmol.* 2010; 128 (3): 338–43. doi: 10.1001/archophthol.2009.387
71. *Gerometta R., Spiga M.G., Borrás T., Candia O.A.* Treatment of sheep steroid-induced ocular hypertension with a glucocorticoid-inducible MMP1 gene therapy virus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (6): 3042–8. doi: 10.1167/iovs.09-4920
72. *Tektas O.Y., Hammer C.M., Danias J., et al.* Morphologic changes in the outflow pathways of bovine eyes treated with corticosteroids. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (8): 4060–6. doi: 10.1167/iovs.09-4742
73. *Ticho U., Lahav M., Berkowitz S., Yoffe P.* Ocular changes in rabbits with corticosteroid-induced ocular hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 1979; 63 (9): 646–50. doi: 10.1136/bjo.63.9.646
74. *Best M., Rabinovitz A.Z., Masket S.* Experimental alphachymotrypsin glaucoma. *Ann. Ophthalmol.* 1975 Jun; 7 (6): 803–10. PMID: 1147507
75. *Chee P., Hamasaki D.I.* The basis for chymotrypsin-induced glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1971; 85 (1): 103–6. doi: 10.1001/archophth.1971.00990050105016
76. *Lessell S., Kuwabara T.* Experimental alpha-chymotrypsin glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1969; 81 (6): 853–64. doi: 10.1001/archophth.1969.00990010855019
77. *Азнабаев Б.М., Азнабаев М.Т., Кригер Г.С., Соломатникова С.Р.* Способ создания модели экспериментальной глаукомы. Патент РФ № 2164396. 1998; Бюллетень № 14. [*Aznabaev B.M., Aznabaev M.T., Kriger G.S., Solomatnikova S.R.* A method of creating a model of experimental glaucoma. Patent RF 2164396. 1998; Byulleten' № 14 (in Russian)].
78. *Думброва Н.Е., Липовецкая Е.М., Конн О.П.* Сравнительная ультраструктурная характеристика изменений в путях оттока угла передней камеры глаза при экспериментальной глаукоме и транзиторных гипертензиях. *Офтальмологический журнал.* 1975; 7: 536–9. [*Dumbrova N.E., Lipovetskaya E.M., Kopp O.P.* Comparative ultrastructural characteristics of changes in the outflow paths of the anterior chamber angle of the eye in experimental glaucoma and transient hypertension. *Oftal'mologicheskii zhurnal.* 1975; 7: 536–9 (in Russian)].
79. *Крыжановский Г.Н., Кашинцева Л.Т., Липовецкая Е.М., Конн О.П.* Адренергические механизмы глаукомы. *Офтальмологический журнал.* 1983; 8: 494–7. [*Kryzhanovskiy G.N., Kashintseva L.T., Lipovetskaya E.M., Kopp O.P.* Adrenergic mechanisms of glaucoma. *Oftal'mologicheskii zhurnal.* 1983; 8: 494–7 (in Russian)].
80. *Мухейцева И.Н.* Модели глаукомы, преимущества и недостатки. Адреналининдицированная глаукома как адекватная модель глаукомного процесса человека. *Офтальмологический журнал.* 2011; 3: 89–92. [*Mikheyteva I.N.* Glaucoma models, advantages and disadvantages. Adrenaline-induced glaucoma as an adequate model of the human glaucoma process. *Oftal'mologicheskii zhurnal.* 2011; 3: 89–92 (in Russian)].
81. *Мухейцева И.Н.* Эффективность корвитина в нормализации глазного кровоснабжения и динамики внутриглазной жидкости на модели глаукомы. *Одесский медицинский журнал.* 2010; 3: 9–12. [*Mikheyteva I.N.* The effectiveness of corvutin in the normalization of ocular blood supply and the dynamics of intraocular fluid in a model of glaucoma. *Odes'kiy medichniy zhurnal.* 2010; 3: 9–12 (in Russian)].
82. *Мухейцева И.Н., Мирненко В.В., Шаларь Т.И.* Фактор Виллебранда при экспериментальной глаукоме и влияние мелатонина на его уровень. *Проблемы старения и долголетия.* 2012; 21 (3): 392–5. [*Mikheyteva I.N., Mirnenko V.V., Shalar' T.I.* Von Willebrand factor in experimental glaucoma and melatonin influence on its level. *Problemy stareniya i dolgoletiya.* 2012; 21 (3): 392–5 (in Russian)].
83. *Liao T.J., Bai C.X., Zhang L.Z.* The effect of acute and persistent ocular hypertension on ultrastructure in rabbit tissues of anterior chamber angle. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 1994 Sep; 30 (5): 382–5 (in Chinese). PMID: 7805546
84. *Алексеев В.Н., Чурилина Н.Ю.* Клинико-морфологические изменения переднего отрезка глаза при экспериментальной адреналининдицируемой глаукоме. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2007; 8 (3): 112–4. [*Alekseev V.N., Churilina N.Yu.* Clinical and morphological changes of anterior segment of the eye ball in adrenalin induced glaucoma. *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2007; 8 (3): 112–4 (in Russian)].
85. *Алексеев В.Н., Самусенко И.А.* Клинико-морфологические изменения в переднем отрезке глаза при экспериментальной глаукоме. *Глаукома.* 2004; 1: 3–7. [*Alekseev V.N., Samusenko I.A.* Clinical-morphological changes in the anterior part of the eye at the experimental glaucoma. *Glaucoma.* 2004; 1: 3–7 (in Russian)].
86. *Ruiz-Ederra J., Garcia M., Hicks D., Vecino E.* Comparative study of the three neurofilament subunits within pig and human retinal ganglion cells. *Mol. Vis.* 2004 Feb; 10: 83–92. PMID: 14961007
87. *Richardson R., Tracey-White D., Webster A., Moosajee M.* The zebrafish eye – A paradigm for investigating human ocular genetics. *Eye.* 2017; 31 (1): 68–86. doi: 10.1038/eye.2016.198

**Вклад авторов в работу:** О.Н. Онуфрийчук — анализ литературы, написание текста; И.Р. Газизова — анализ и сбор материала, написание текста; А.В. Куроедов — научная концепция, редактирование текста; А.В. Селезнев, А.Ю. Брежнев — редактирование текста.

**Author's contribution:** O.N. Onufriichuk — analysis of the literature, writing of the article; I.R. Gazizova — literature data processing and analysis; A.V. Kuroyedov — concept of the article and its editing; A.V. Seleznev, A.Yu. Brezhnev — editing of the article.

Поступила: 24.06.2020. Переработана: 25.07.2020. Принята к печати: 26.07.2020

Originally received: 24.06.2020. Final revision: 25.07.2020. Accepted: 26.07.2020

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, ул. Парковая, д. 64–68, Пушкин, Санкт-Петербург, 196603, Россия

**Олег Николаевич Онуфрийчук** — канд. мед. наук, офтальмолог, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6841-3547>

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» Российской академии наук (ИМЧ РАН), ул. Академика Павлова, д. 9, Санкт-Петербург, 197376, Россия

**Ильмира Рифовна Газизова** — д-р мед. наук, заведующая отделением, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4611-9931>

Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, 64-68 Parkovaya st., Pushkin, Saint-Petersburg, 196603, Russia

**Oleg N. Onufriichuk** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6841-3547>

N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS), 9, Akademika Pavlova st., 197376, Saint-Petersburg, Russia

**Ilmira R. Gazizova** — Dr. of Med. Sci., head of the ophthalmological department, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4611-9931>

<sup>1</sup> ФГУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, ул. Большая Оленья, владение 8а, Москва, 107014, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Остроویتянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

**Александр Владимирович Куроедов** — д-р мед. наук, начальник отделения<sup>1</sup>, профессор кафедры офтальмологии<sup>2</sup>, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7743-3689>

**ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»** Минздрава России, пр. Шереметевский, д. 8, Иваново, 153012, Россия

**Алексей Владимирович Селезнев** — канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4583-6050>

**ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»** Минздрава России, ул. К. Маркса, д. 3, Курск, 305041, Россия

**Андрей Юрьевич Брежнев** — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5597-983X>

**Для контактов:** Александр Владимирович Куроедов,  
[akuroyedov@hotmail.com](mailto:akuroyedov@hotmail.com)

<sup>1</sup> Mandryka Central Clinical Hospital, 8a, Bol'shaya Olen'ya st., Moscow, 107014, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianov st., Moscow, 117997, Russia

**Alexander V. Kuroyedov** — Dr. of Med. Sci., head of the ophthalmological department<sup>1</sup>, professor, chair of ophthalmology<sup>2</sup>, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7743-3689>

**Ivanovo State Medical Academy**, 8, Sheremetevskiy av., Ivanovo, 153012, Russia

**Alexey V. Seleznev** — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of otolaryngology and ophthalmology, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4583-6050>

**Kursk State Medical University**, 3, Karl Marx st., Kursk, 305041, Russia

**Andrey Yu. Brezhnev** — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of ophthalmology, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5597-983X>

**Contact information:** Alexander V. Kuroyedov,  
[akuroyedov@hotmail.com](mailto:akuroyedov@hotmail.com)



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-172-178>



# Офтальмологические побочные эффекты нейролептической терапии: семиотика, патогенез, лечение

А.А. Панов<sup>1</sup>, А.А. Петухова<sup>1</sup>, Я.В. Малыгин<sup>2, 3</sup> ✉, Б.Д. Цыганков<sup>2</sup>, М.А. Казанфарова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

<sup>3</sup> ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова», ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

<sup>4</sup> ИЦ «Сколково», Большой бульвар, д. 46/1, Москва, 143026, Россия

Нейролептики — препараты, широко применяемые в психиатрической практике для лечения шизофрении, биполярного расстройства, а также вне инструкции для терапии других заболеваний, имеют немало побочных эффектов, в том числе офтальмологических. Некоторые из них, такие как стойкий мидриаз, паралич аккомодации, дистония глазодвигательных мышц, приступы зрительной гиперчувствительности, являются обратимыми, поскольку проходят после снижения дозы или отмены препарата. Однако другие побочные эффекты: катаракта, отек роговицы, приступ закрытоугольной глаукомы, поражения сетчатки — представляют опасность для зрения и могут привести к стойкому его снижению, вплоть до слепоты. В обзоре приведены данные о частоте выявления офтальмологических побочных эффектов (как типичных, так и атипичных) различных антипсихотических препаратов, их клинических проявлениях, патогенезе и лечении. Пациентам, принимающим нейролептики, показаны регулярные осмотры у офтальмолога — в начальном периоде терапии, далее каждые полгода. Врачам-психиатрам важно знать о побочных эффектах данных препаратов, а офтальмологам — их семиотику, патогенез и методы коррекции, поскольку своевременная диагностика и лечение патологических изменений, а также модификация антипсихотической терапии в подавляющем большинстве случаев предотвращают развитие тяжелых и необратимых нарушений зрения.

**Ключевые слова:** нейролептики; типичные нейролептики; атипичные нейролептики; хлорпромазин; кератопатия; cornea verticillata; катаракта; пигментная ретинопатия; макулопатия; ретинопатия

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Панов А.А., Петухова А.А., Малыгин Я.В., Цыганков Б.Д., Казанфарова М.А. Офтальмологические побочные эффекты нейролептической терапии: семиотика, патогенез, лечение. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 172-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-172-178>

## Adverse ocular effects of neuroleptic therapy: semiotics, pathogenesis and treatment

Andrey A. Panov<sup>1</sup>, Alyona A. Petukhova<sup>1</sup>, Yaroslav V. Malygin<sup>2, 3</sup> ✉, Boris D. Tsygankov<sup>2</sup>, Marina A. Kazanfarova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

<sup>4</sup> Skolkovo Innovation Center, 46/1, Bolshoy Boulevard, Moscow, 143026, Russia  
malygin-y@yandex.ru

Antipsychotics are widely used in psychiatric practice for treating schizophrenia, bipolar disorder, and other diseases, including those treated off-label. They manifest many adverse effects, including ophthalmic ones. Some of these effects, such as persistent mydriasis, cycloplegia, extraocular muscle dystonia, and visual hypersensitivity attacks are reversible, since they disappear after dose reduction or drug

*withdrawal. Yet other side effects, such as cataracts, corneal edema, acute angle closure glaucoma and retinopathy are threatening for sight and may lead to permanent visual acuity decline and even blindness. The review provides data on the incidence of ocular side effects (both typical and atypical) of multiple antipsychotics, their clinical manifestations, pathogenesis and treatment. Eye examination is recommended for patients taking antipsychotics in the early periods of treatment and then twice a year. The psychiatrists need to know about the adverse effects of individual drugs whilst the ophthalmologists should be aware of their semiotics, pathogenesis and treatment, since timely diagnosis and treatment of pathological changes, together with antipsychotic therapy modification, prevent the development of severe and irreversible visual impairment in the majority of cases.*

**Keywords:** antipsychotics; antipsychotics; typical antipsychotics; atypical antipsychotics; chlorpromazine; keratopathy; cornea verticillata; cataract; pigmentary retinopathy; maculopathy; retinopathy

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Panov A.A., Petukhova A.A., Malygin Y.V., Tsygankov B.D., Kazanfarova M.A. Adverse ocular effects of neuroleptic therapy: semiotics, pathogenesis and treatment. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 172-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-172-178>

Нейролептики — препараты, устраняющие продуктивную симптоматику психозов: бред, галлюцинации — и применяемые для лечения шизофрении и биполярного расстройства [1, 2]. Они используются вне инструкции (off-label) для терапии депрессии, деменции, обсессивно-компульсивного расстройства, тревожных расстройств, агрессивного поведения, расстройств аутистического спектра и нарушений сна [3]. Применение этих препаратов не ограничивается областью психиатрии: их можно также использовать в качестве противорвотных, противоикотных, обезболивающих и седативных средств [4]. Нейролептики делятся на типичные и атипичные: первые блокируют в основном D<sub>2</sub>-рецепторы, в то время как последние в большей степени воздействуют на серотониновые 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторы, из-за чего они вызывают меньше экстрапирамидных расстройств [4]. Антипсихотические препараты в разной степени блокируют также M<sub>3</sub>-холинорецепторы, α<sub>1,2</sub>-адренорецепторы, H<sub>1</sub>-рецепторы [5]. К типичным нейролептикам относятся: фенотиазины (хлорпромазин, флуфеназин, перфеназин, трифлуоперазин, тиоридазин и др.), бутирофеноны (галоперидол, дроперидол) и тioxсантены (хлорпромазин, флуфенбутил и др.), к атипичным — клозапин, оланзапин, рисперидон, амисульприд, кветиапин, ziprasidon, арипипразол и другие [1, 2]. Хлорпромазин — первый синтезированный нейролептик, который применяется и по настоящее время, в результате чего накоплен большой объем данных о его побочных эффектах, в том числе на орган зрения; он является эталоном при сопоставлении побочных эффектов других нейролептиков [2].

Нейролептики имеют немало побочных эффектов, в том числе офтальмологических. Некоторые из них не оказывают существенного влияния на зрение, в то время как другие могут привести к его стойкому снижению, вплоть до слепоты [6]. Поэтому психиатрам важно знать об этих побочных эффектах, а офтальмологам — их семиотику, патогенез и лечение. В то же время в современных русскоязычных источниках имеется мало систематизированной информации по данной теме. В связи с этим целью работы стал анализ литературы, посвященной офтальмологическим осложнениям нейролептиков, их клиническим признакам, патогенезу и методам коррекции.

Побочные эффекты антипсихотических препаратов на орган зрения можно разделить на несколько групп: изменения век и конъюнктивы, роговицы, сосудистой оболочки глаза, катаракта, ретинопатия и другие [6]. Далее рассмотрим каждое из этих проявлений отдельно.

**I. Изменения век и конъюнктивы.** Типичный нейролептик хлорпромазин при длительном приеме приводит к

синевато-серой пигментации кожи открытых участков тела (в частности, лица) в 1–2,9 % случаев [7]. Он также вызывает пигментацию век и конъюнктивы. Считается, что данные изменения в коже связаны с нарушением вегетативной иннервации, а в органе зрения — с денатурацией белков при действии солнечного света под влиянием хлорпромазина [8]. Лечение — защита от ультрафиолетовых (УФ) лучей и замена препарата на другой нейролептик, не приводящий к появлению пигментаций: галоперидол, локсапин, флуфентиксол, клозапин [7].

## II. Изменения роговицы

**1. Cornea verticillata.** Cornea verticillata (вортикозная, или вихревая кератопатия) — патология, при которой в эпителии и боуеновой мембране роговицы наблюдаются золотисто-коричневые отложения в виде множества тонких искривленных линий, сходящихся в центре, напоминающих мутовки растений; выраженность помутнений не увеличивается при окраске флуоресцеином [9]. Вихревая кератопатия является осложнением терапии хлорпромазином и встречается в 4,7 % (2/43) случаев [10]. Данный препарат, будучи катионным амфифильным веществом, способен проникать в лизосомы и ингибировать фосфолипазу [11]. Это приводит к накоплению фосфолипидов в эпителиоцитах роговицы, что придает им золотисто-коричневую окраску [10]. Хлорпромазин проникает в первую очередь в стволовые эпителиальные клетки лимба (вероятно, через кровеносные сосуды, находящиеся в этой области), затем эпителиоциты с накапливающимися в них фосфолипидами делятся и мигрируют к центру роговицы, что создает характерный паттерн в виде мутовки [9]. В большинстве случаев cornea verticillata является бессимптомной и не приводит к ухудшению зрения, поэтому лечение и/или отмена препарата не требуются. Стоит отметить, что cornea verticillata встречается при приеме не только хлорпромазина, но и других лекарственных средств (например, амиодарона), а также при других заболеваниях: болезни Фабри, цистинозе и других. Поэтому при обнаружении данного состояния для выяснения его этиологии и проведения дифференциального диагноза необходимо уточнять, какие препараты принимает пациент [10].

**2. Отложения в глубоких слоях роговицы.** Хлорпромазин может накапливаться в эндотелии роговицы и глубокой части стромы, что проявляется в виде золотисто-коричневых гранулярных отложений [12, 13]. Частота появления этого побочного эффекта оценивается в 44,2 % (19/43) при высокой кумулятивной дозе (> 300 мг/сут в течение 2 лет или > 2000 мг/сут в течение нескольких месяцев) [10]. Вероятно, хлорпромазин проникает в заднюю часть роговицы из водянистой

влаги передней камеры глаза и вызывает денатурацию белков под действием солнечного света [8]. Если данный побочный эффект приводит к снижению остроты зрения, возможна отмена препарата и назначение другого нейролептика, например рисперидона [12].

**3. Отек роговицы.** Производные фенотиазина (в частности, хлорпромазин) в редких случаях способны вызывать серьезное офтальмологическое осложнение — отек роговицы [14]. Данный побочный эффект связан с фототоксическим лизисом эндотелиальных клеток роговицы под влиянием хлорпромазина [6]. Поскольку эндотелиоциты откачивают лишнюю жидкость из роговицы в переднюю камеру глаза, при их повреждении развивается гипергидратация стромы [15]. Характерны жалобы на расплывчатость зрения, фотофобию, боль, слезотечение; при осмотре отмечается помутнение и утолщение роговицы [16]. Лечение преследует 2 цели: (1) устранение отека: медикаментозно с помощью гипертонических капель (5%-ный водный раствор хлорида натрия), мазей и местного применения глюкокортикоидов; в крайне тяжелых и рефрактерных случаях, при неэффективности консервативной терапии — хирургически [16] — и (2) устранение причины — требуется отмена нейролептика, вызвавшего этот побочный эффект, его замена на антипсихотический препарат из другой группы [6].

**III. Изменения сосудистой оболочки глаза:** мириаз, паралич аккомодации, приступ закрытоугольной глаукомы (ЗУГ). Из-за наличия М-холиноблокирующих свойств [17] нейролептики могут приводить к мириазу и параличу аккомодации [18]. Со временем у пациентов развивается толерантность к этим побочным эффектам. При наличии стойких изменений применяются М-холиномиметики (пилокарпин) в виде глазных капель [19].

При приеме трифлуоперазина, перфеназина и флуфеназина [20] возможно развитие острого приступа ЗУГ на предрасположенных к этому глазах. Из-за антихолинэргического эффекта этих препаратов может развиваться зрачковый блок и закрытие угла передней камеры глаза, что приводит к прекращению оттока водянистой влаги через трабекулярную сеть и шлеммов канал [21]. Характерны жалобы на боль в глазу, которая может иррадиировать в бровь, голову, пазухи носа, область верхней челюсти и ушей, появление галопно, тошноту, рвоту, потоотделение. При офтальмологическом осмотре отмечается гиперемия конъюнктивы, слезоотделение, снижение остроты зрения, резкое повышение ВГД ( $> 30$  мм рт. ст.), отек роговицы, умеренно расширенный зрачок, слабо реагирующий на свет, закрытие угла передней камеры. Приступ ЗУГ при отсутствии экстренной офтальмологической помощи может привести к необратимой потере зрения в пораженном глазу [22]. Целью медикаментозной терапии является сужение зрачка, снижение ВГД, при необходимости — применение анальгетиков и противорвотных средств [22]. При отсутствии эффекта возможен переход к лазерному и/или хирургическому лечению [23, 24]. Теоретически для предотвращения стойкого мириаза, циклоплегии и приступа ЗУГ возможна замена нейролептика на кветиапин (сероквель), арипипразол, амисульприд или рисперидон с учетом наименьшей аффинности этих препаратов к М3-холинорецепторам [5].

**IV. Катаракта.** Производные фенотиазина приводят к развитию катаракты [6]. Частота помутнений хрусталика при приеме хлорпромазина составляет, по разным оценкам, от 22 до 80 % [25]. По другим данным, употребление данного препарата в дозе  $\geq 300$  мг/сут в течение  $\geq 90$  дней увеличивает риск развития катаракты в 8,8 раза (95%-ный доверительный интервал 3,1–25,1 раза) [26]. Помутнения при приеме хлор-

промазина имеют звездчатую форму [27] и локализируются в передней капсуле [12, 27]. Вероятно, препарат проникает в данную часть хрусталика из внутриглазной жидкости и вызывает денатурацию белков при воздействии УФ-излучения, из-за чего возникает помутнение [8].

Производные бутирофенона (например, галоперидол) не приводят к данному побочному эффекту [6]. Атипичные нейролептики редко вызывают развитие помутнений хрусталика: описаны лишь единичные случаи, связанные с использованием клозапина, оланзапина, zipрасидона и рисперидона [25]. Атипичные антипсихотические препараты обладают гипергликемическим эффектом, что потенциально увеличивает риск появления диабетической катаракты [28, 29]. Однако крупное ретроспективное исследование, проведенное Р. Chou и соавт. [30] на 4366 пациентах, не выявило взаимосвязи между приемом данной группы препаратов и повышенным риском развития катаракты.

В настоящее время не существует специфической лекарственной терапии, способной элиминировать катаракту или приостановить ее развитие. Ведущим методом лечения является хирургическое удаление помутневшего хрусталика обычно с имплантацией интраокулярной линзы. Основным показанием к операции является ухудшение зрительных функций, снижающее качество жизни пациента [30]. Другие показания: клинически значимая анизометропия при наличии катаракты; затруднение диагностики и лечения заболеваний заднего отрезка глаза, появление воспаления или вторичной глаукомы, повышенный риск закрытия угла передней камеры из-за изменений хрусталика [31].

Профилактика включает замену производных фенотиазина на другие препараты (например, на галоперидол), использование минимальных допустимых доз, ношение солнцезащитных очков для защиты от УФ-излучения [6]. Для снижения риска развития катаракты у пациентов, принимающих типичные нейролептики и не имеющих сахарного диабета, возможна их замена на атипичные нейролептики [32].

**V. Ретинопатия.** Сетчатка человека характеризуется богатым кровоснабжением и высокой метаболической активностью в сочетании с минимальной способностью к регенерации. Это делает ее восприимчивой к токсическим воздействиям различных веществ, в том числе нейролептиков [33]. Антипсихотические препараты вызывают различные поражения сетчатки.

**1. Пигментная ретинопатия.** Тиоридазин приводит к развитию пигментной ретинопатии. По данным ограниченного числа клинических исследований, частота выявления данного побочного эффекта составляет 3 % (5/164) [34]. Токсическими считаются дозы  $> 800$  мг/сут в течение длительного времени, однако в некоторых случаях признаки ретинопатии проявляются даже при приеме  $< 100$  мг/сут. Предполагается, что тиоридазин, как и другие производные фенотиазина, связываясь с гранулами меланина в сосудистой оболочке глаза и пигментном эпителии сетчатки, приводит к атрофии этих структур [33]. Симптомы могут проявляться уже через 3–8 нед после начала приема препарата и включают снижение остроты зрения, дисхроматопсию и ночную слепоту, возможно появление парacentральных или кольцевых скотом. На глазном дне обнаруживаются изменения по типу «соль с перцем», затем появляются пигментные бляшки. На поздних стадиях, при длительном приеме тиоридазина, наблюдается распространенная географическая или нуммулярная атрофия пигментного эпителия и хориокапилляров [33, 35]. Симптомы могут возникнуть еще до появления характерных изменений на глазном дне [34]. Другое производное фенотиазина — хлорпромазин — редко приводит к



пигментной ретинопатии со сходными клиническими проявлениями [33]. Лечение заключается в прекращении приема препарата. После отмены тиоридазина острота зрения увеличивается и в некоторых случаях даже возвращается в норму, но пигментные изменения на глазном дне остаются [6, 19, 34]. При приеме производных фенотиазина необходимо наблюдение офтальмолога для своевременного обнаружения патологических изменений и коррекции нейролептической терапии [6, 36].

**2. Макулопатия.** Флуфеназин при длительном применении в редких (единичных) случаях может вызывать макулопатию. Считается, что он способен накапливаться в клетках пигментного эпителия сетчатки, приводя к их фотосенсибилизации. При интенсивном воздействии УФ-излучения может наступить острое повреждение макул обоих глаз, что проявляется резким двусторонним снижением остроты зрения, метаморфопсией, появлением скотом. На глазном дне отмечается отек макулы. При устранении повреждающего фактора вышеописанные острые патологические изменения могут полностью регрессировать [37]. Возможно более медленное развитие макулопатии на фоне приема флуфеназина, без острых повреждений: возникает постепенное двустороннее снижение остроты зрения, на глазном дне отмечается атрофия (побледнение) макулярной зоны. Лечение заключается в отмене препарата, однако даже после этого не исключен риск потери зрения [38].

**3. Другие поражения сетчатки.** В литературе описаны лишь единичные случаи следующих побочных эффектов: кистозный макулярный отек при приеме рисперидона [39, 40], центральная серозная хориоретинопатия при использовании кветиапина [41], экссудативная отслойка сетчатки при употреблении арипипразола [35]. Во всех этих случаях снижение дозы препарата или его отмена приводили к регрессу патологических изменений без назначения дополнительной терапии [35, 39–41].

#### **II. Другие офтальмологические побочные эффекты нейролептиков**

**1. Окулогирный криз** — дистония глазодвигательных мышц, характеризующаяся совместным отклонением обоих глаз (чаще всего вверх) и длящаяся от нескольких секунд до нескольких часов [42]. Может сопровождаться сгибанием шеи, открытием рта, блефароспазмом, болевым синдромом, тахикардией [42], ларингоспазмом [43]. Частота выявления окулогирных кризов при приеме нейролептиков оценивается в 0,9–3,4 % [44]. В основном (68% случаев) лекарственно-индуцированные кризы вызваны применением антипсихотических препаратов, как типичных, так и атипичных [42]. Патогенез этого состояния при приеме нейролептиков связан с блокадой  $D_2$ -рецепторов в стриатуме, что приводит к преобладанию холинергической передачи над дофаминергической. Отсюда лечение включает отмену препарата или снижение его дозы, а также введение холиноблокаторов центрального действия (бензтропин 2 мг в/в или бипериден 5 мг в/м) или антигистаминных препаратов с холиноблокирующими эффектами (дифенгидрамин 50 мг в/в [45]). При отсутствии эффекта через 15–30 мин введение производят повторно. Для предотвращения рецидивов рекомендованы антихолинергические препараты внутрь в течение 4–7 дней, при их неэффективности возможно назначение бензодиазепинов (клоназепам 0,5–4 мг) внутрь [42].

**2. Приступы зрительной гиперчувствительности.** Антипсихотические препараты способны приводить к приступам зрительной гиперчувствительности (visual hypersensitivity attack, VHA). Частота данного побочного эффекта при приеме нейролептиков оценивается в 3,25 % (11/338). VHA

характеризуются увеличением яркости видимых изображений, чаще всего сопровождающимся чувством беспокойства, страха, одиночества, иногда (36,4 % случаев) — окулогирным кризом. Обычно приступы возникают в вечернее время и постепенно проходят, если пациент отдыхает или спит. Уменьшение дозы нейролептиков приводит к снижению частоты и продолжительности приступов [46].

**3. Синдром сухого глаза.** Атипичный нейролептик клозапин может вызывать синдром сухого глаза. Секретция слезной жидкости снижается вследствие М-холиноблокирующего эффекта препарата. Проспективное исследование, проведенное Е. Seylan и соавт. [47], показало, что прием клозапина приводит к статистически значимому снижению продукции слезы по тесту Ширмера (в группе клозапина ( $n = 30$ ) —  $3,33 \pm 0,72$  мм, в контрольной группе ( $n = 30$ ) —  $13,6 \pm 1,59$  мм;  $p < 0,001$ ). Лечение — отмена нейролептика и применение слезозаместительной, слезосохраняющей, противовоспалительной и стимулирующей секрецию слезы терапии, возможно назначение циклоsporина в виде глазных капель [6, 48].

**4. Транзиторная миопия.** В литературе имеются описания единичных случаев миопии, возникающей в течение 3 дней — одного месяца после начала терапии арипипразолом. Изменение показателей рефракции составляло от  $-2,25$  до  $-4,5$  дптр по сравнению со значениями до начала приема препарата и после его отмены. Патогенез до конца не ясен, предполагается, что имеет место идиосинкратическая реакция, которая может сопровождаться отеком цилиарного тела, спазмом аккомодации, увеальным выпотом. Лечение — отмена арипипразола [49–53].

Побочные эффекты нейролептиков и способы их коррекции кратко перечислены в таблице.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Офтальмологические побочные эффекты нейролептиков обусловлены их способностью блокировать  $D_2$ -рецепторы,  $M_3$ -холинорецепторы, а также их фототоксичностью. В связи с риском развития осложнений, особенно со стороны сетчатки, пациентам, принимающим антипсихотические препараты, необходимы регулярные осмотры врачом-офтальмологом: в начальном периоде терапии, затем каждые полгода. Для каждого побочного эффекта нейролептиков существуют методы коррекции, среди которых универсальным является отмена препарата, снижение его дозы или замена на другой нейролептик, однако этот вопрос должен решаться совместно с врачом-психиатром. Таким образом, офтальмологический мониторинг необходим, так как ранняя диагностика и лечение патологических изменений глаз и своевременная коррекция антипсихотической терапии в подавляющем большинстве случаев предотвращают развитие тяжелых и необратимых нарушений зрения.

#### **Литература/References**

1. Park E.J., Amaty S., Kim M.S., et al. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Arch. Pharm. Res. 2013; 36 (6): 651–9. doi: 10.1007/s12272-013-0105-7
2. Tsygankov B.D., Agasarian E.G. An analysis of efficacy and safety of modern and classical antipsychotic drugs. Zh. Nevrol. Psihiatr. Im. S.S. Korsakova. 2006; 106 (9): 87–93.
3. Maher A.R., Maglione M., Bagley S., et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011; 306 (12): 1359–69. doi: 10.1001/jama.2011.1360
4. Howard P., Twycross R., Shuster J., Mihalio M., Wilcock A. Antipsychotics. J. Pain Symptom Manage. 2011; 41 (5): 956–65. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.03.002
5. Kaar S.J., Natesan S., McCutcheon R., Howes O.D. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches

**Таблица.** Офтальмологические побочные эффекты нейролептиков и методы их лечения  
**Table.** Ocular adverse effects of antipsychotics and their treatment

Препараты Drugs	Побочные эффекты Adverse effects	Лечение Treatment
Типичные и атипичные нейролептики Typical and atypical antipsychotics	Мидриаз Mydriasis [18, 19]	Не требуется Not indicated [19]
	Паралич аккомодации Cycloplegia [18, 19]	Не требуется или пилокарпин местно Not indicated or topical pilocarpine [19]
	Окулогирный криз Oculogyric crisis [42, 44]	Отмена препарата + бензтропин 2 мг внутривенно / бипериден 5 мг внутримышечно / дифенгидрамин 50 мг внутривенно Drug withdrawal + benzotropine 2 mg intravenously / biperiden 5 mg intramuscularly / diphenhydramine 50 mg intravenously [42, 45]
	Приступы зрительной гиперчувствительности Visual hypersensitivity attacks [46]	Снижение дозы препарата Reducing the dose of the drug [46]
Фенотиазины (редко — атипичные нейролептики [25]) Phenothiazines (rarely — atypical antipsychotics [25])	Катаракта Cataract [6]	По показаниям (в тексте) — удаление катаракты и имплантация интраокулярной линзы. Профилактика — солнцезащитные очки, замена препарата, использование минимально допустимых доз If indicated (see text) — cataract removal and intraocular lens implantation. Prophylaxis: sunglasses, drug replacement, using the lowest possible dose [6, 31]
Типичные нейролептики Typical antipsychotics		
Хлорпромазин Chlorpromazine	Пигментация век и конъюнктивы Palpebral and conjunctival pigmentation [8]	Солнцезащитные очки, замена препарата Sunglasses, drug replacement [7]
	Cornea verticillata Cornea verticillata [10]	Не требуется Not indicated [10]
	Отложения в глубокой части стромы и эндотелии роговицы Deposits in deep corneal stroma and endothelium [12, 13]	Не требуется; если имеется снижение остроты зрения — замена препарата Not indicated; drug replacement if visual acuity is decreased [12]
	Отек роговицы Corneal edema [14]	Замена препарата; местно — гиперосмотические мази, капли (5 % раствор NaCl), глюкокортикоиды; если нет эффекта в тяжелых случаях — хирургическое лечение Drug replacement; topical hyperosmotic ointments, eyedrops of 5 % NaCl water solution, glucocorticoids; surgical treatment if no effect in severe cases [6, 16]
	Пигментная ретинопатия Pigmentary retinopathy [33]	Отмена препарата Drug withdrawal [6]
Трифлуоперазин, перфеназин, флуфеназин Trifluoperazine, perphenazine, fluphenazine	Приступ закрытоугольной глаукомы Acute angle closure glaucoma [20]	1. Местно: тимолол 0,5 %, апраклонидин 1 %, латанопрост 0,005 %, дексаметазон 0,1 % + ацетазоламид 500 мг внутривенно или внутрь. По показаниям — парацетамол, антиэметики, маннитол 2. Периферическая лазерная иридотомия или экстракция хрусталика 1. Topical timolol 0.5 %, apraclonidine 1 %, latanoprost 0.005 %, dexamethasone 0.1 % + acetazolamide 500 mg intravenously or orally. Paracetamol, antiemetics, mannitol if indicated 2. Peripheral laser iridotomy or lens extraction [22, 23]
Флуфеназин Fluphenazine	Макулопатия Maculopathy [37, 38]	Отмена препарата Drug withdrawal [37, 38]
Тиоридазин Thioridazine	Пигментная ретинопатия Pigmentary retinopathy [19, 33, 34]	Отмена препарата Drug withdrawal [19, 34]
Атипичные нейролептики Atypical antipsychotics		
Клозапин Clozapine	Синдром сухого глаза Dry eye syndrome [47]	Отмена препарата, искусственные слезы, циклоспорин местно, пилокарпин местно или внутрь Drug withdrawal, artificial tears, topical cyclosporine, topical or oral pilocarpine [6, 48]
Рisperидон Risperidone	Кистозный макулярный отек Cystoid macular edema [39, 40]	Отмена препарата Drug withdrawal [39, 40]
Кветиапин Quetiapine	Центральная серозная хориоретинопатия Central serous chorioretinopathy [41]	Отмена препарата Drug withdrawal [41]
Арипипразол Aripiprazole	Экссудативная отслойка сетчатки Exudative retinal detachment [35]	Отмена препарата Drug withdrawal [35]
	Транзиторная миопия Transient myopia [49–53]	Отмена препарата Drug withdrawal [49–53]

- based on pathophysiology. *Neuropharmacology*. 2020; 172: 107704. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107704
6. *Richa S., Yazbek J.C.* Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs*. 2010; 24 (6): 501–26. doi: 10.2165/11533180-000000000-00000
  7. *Huff L.S., Prado R., Pederson J.F., Dunnick C.A., Lucas L.M.* Chlorpromazine-induced skin pigmentation with corneal and lens opacities. *Cutis*. 2014; 93 (5): 247–50.
  8. *Molina-Ruiz A.M., Pulpillo ., Molina-Ruiz R.M., Sagrario T., Requena L.* Chlorpromazine-induced severe skin pigmentation and corneal opacities in a patient with schizophrenia. *Int. J. Dermatol.* 2016; 55 (8): 909–1012. doi: 10.1111/ijd.13085
  9. *Kim S., Thomasy S.M., Ramsey D., et al.* Whorl pattern keratopathies in veterinary and human patients. *Vet. Ophthalmol.* 2018; 21 (6): 661–7. doi: 10.1111/vop.12552
  10. *Raizman M.B., Hamrah P., Holland E.J., et al.* Drug-induced corneal epithelial changes. *Surv. Ophthalmol.* 2017; 62 (3): 286–301. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.11.008
  11. *Hamaguchi R., Haginaka J., Tanimoto T., Kuroda Y.* Maintenance of luminal pH and protease activity in lysosomes/late endosomes by vacuolar ATPase in chlorpromazine-treated RAW264 cells accumulating phospholipids. *Cell. Biol. Toxicol.* 2014; 30 (1): 67–77. doi: 10.1007/s10565-014-9269-2
  12. *Gowda G.S., Hegde A., Shanbhag V., Narayanaswamy J.C., Jaisooriya T.S.* Kerato-lenticular ocular deposits and visual impairment with prolonged chlorpromazine use: A case series. *Asian J. Psychiatr.* 2017; 25: 188–90. doi: 10.1016/j.ajp.2016.11.002
  13. *Koh V., Khor W.B., Lim L.* Chlorpromazine-induced corneal toxicity. *Arch. Ophthalmol.* 2012; 130 (11): 1409. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.475
  14. *Gokulgandhi M.R., Vadlapudi A.D., Mitra A.K.* Ocular toxicity from systemically administered xenobiotics. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2012; 8 (10): 1277–91. doi: 10.1517/17425255.2012.708337
  15. *Sie N.M., Yam G.H., Soh Y.Q., et al.* Regenerative capacity of the corneal transition zone for endothelial cell therapy. *Stem Cell Res. Ther.* 2020; 11 (1): 523. doi: 10.1186/s13287-020-02046-2
  16. *Farid M., Rhee M.K., Akpek E.K., et al.* Corneal edema and opacification preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2019; 126 (1): 216–85. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.022
  17. *Stafis S., Tzachanis D., Samara M., Papazisis G.* Antipsychotic drugs: from receptor-binding profiles to metabolic side effects. *Curr. Neuropharmacol.* 2018; 16 (8): 1210–23. doi: 10.2174/1570159X15666170630163616
  18. *Razeghinejad M.R., Pro M.J., Katz L.J.* Non-steroidal drug-induced glaucoma. *Eye (Lond)*. 2011; 25 (8): 971–80. doi: 10.1038/eye.2011.128
  19. *Oshika T.* Ocular adverse effects of neuropsychiatric agents. Incidence and management. *Drug Saf.* 1995; 12 (4): 256–63. doi: 10.2165/00002018-199512040-00005
  20. *Ah-Kee E.Y., Egong E., Shafi A., Lim L.T., Yim J.L.* A review of drug-induced acute angle closure glaucoma for non-ophthalmologists. *Qatar Med. J.* 2015; 6: 1–8. doi: 10.5339/qmj.2015.6
  21. *Yang M.C., Lin K.Y.* Drug-induced acute angle-closure glaucoma: a review. *J. Curr. Glaucoma Pract.* 2019; 13 (3): 104–9. doi: 10.5005/jp-journals-10078-1261
  22. *Flores-Sanchez B.C., Tatham A.J.* Acute angle closure glaucoma. *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*. 2019; 80 (12): C174–9. doi: 10.12968/hmed.2019.80.12.C174
  23. *Chan P.P., Pang J.C., Tham C.C.* Acute primary angle closure-treatment strategies, evidences and economical considerations. *Eye (Lond)*. 2019; 33 (1): 110–9. doi: 10.1038/s41433-018-0278-x
  24. *Husain R., Gazzard G., Aung T., et al.* Initial management of acute primary angle closure: a randomized trial comparing phacoemulsification with laser peripheral iridotomy. *Ophthalmology*. 2012; 119 (11): 2274–81. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.015
  25. *Alam M.S., Praveen Kumar K.V.* Clozapine-induced cataract in a young female. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2016; 7 (4): 184–6. doi: 10.4103/0976-500X.195904
  26. *Prokofyeva E., Wegener A., Zrenner E.* Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91 (5): 395–405. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02444.x
  27. *Ooi I.L.E., Umi Kalthum M.N., Suzaily W., Aida Zairani M.Z., Yong T.K.* Ocular manifestation of chlorpromazine toxicity- a case report. *J. Ophthalmic Pathol.* 2014; 3 (2): 1–2. doi: 10.1041/72/2324-8599.1000133
  28. *Tsygankov B.D., Agasaryan E.G., Zykova A.S.* Antipsychotic drugs and their influence on the carbohydrate metabolism in patients with schizophrenia-spectrum disorders. *Zh. Nevrol. Psihiatr. im. S.S. Korsakova*. 2014; 5: 86–91.
  29. *Lim C.Z., Sonny Teo K.S., Tai E.* Olanzapine-induced cataract in a teenage girl. *Cureus*. 2018; 10 (4): e2553. doi: 10.7759/cureus.2553
  30. *Chou P.H., Chu C.S., Lin C.H., et al.* Use of atypical antipsychotics and risks of cataract development in patients with schizophrenia: A population-based, nested case-control study. *Schizophr. Res.* 2016; 174 (1–3): 137–43. doi: 10.1016/j.schres.2016.03.027
  31. *Olson R.J., Braga-Mele R., Chen S.H., et al.* Cataract in the adult eye preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2017; 124 (2): 1–119. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.09.027
  32. *Chu C.S., Chou P.H., Chen Y.H., et al.* Association between antipsychotic drug use and cataracts in patients with bipolar disorder: A population-based, nested case-control study. *J. Affect. Disord.* 2017; 209: 86–92. doi: 10.1016/j.jad.2016.11.019
  33. *Corradetti G., Violanti S., Au A., Sarraf D.* Wide field retinal imaging and the detection of drug associated retinal toxicity. *Int. J. Retina Vitreous*. 2019; 5 (Suppl 1): 26. doi: 10.1186/s40942-019-0172-0
  34. *Scholz R.T.S., Sunness J.S.* Dark adaptation abnormalities and recovery in acute thioridazine toxicity. *Retin. Cases Brief Rep.* 2014; 8 (1): 45–9. doi: 10.1097/ICB.0000000000000000
  35. *Faure C., Audo I., Zeitz C., Letessier J.B., Robert M.P.* Aripiprazole-induced chorioretinopathy: multimodal imaging and electrophysiological features. *Doc. Ophthalmol.* 2015; 131 (1): 35–41. doi: 10.1007/s10633-015-9494-x
  36. *Sönmez I., Aykan U.* Psychotropic Drugs and Ocular Side Effects. *Türk. Oftalmoloji Dergisi*. 2013; 43: 270–7. doi: 10.4274/tjo.43.67944
  37. *Power W.J., Travers S.P., Mooney D.J.* Welding arc maculopathy and fluphenazine. *Br. J. Ophthalmol.* 1991; 75 (7): 433–5. doi: 10.1136/bjo.75.7.433
  38. *Lee M.S., Fern A.I.* Fluphenazine and its toxic maculopathy. *Ophthalmic Res.* 2004; 36 (4): 237–9. doi: 10.1159/000078784
  39. *Manousaridis K., Gupta R.* Risperidone-related bilateral cystoid macular oedema. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013; 251 (3): 1037–8. doi: 10.1007/s00417-012-2071-z
  40. *Kozlova A., McCanna C.D., Gelman R.* Risperidone-related bilateral cystoid macular edema: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2019; 13 (1): 59. doi: 10.1186/s13256-019-1978-y
  41. *Jain M.* Quetiapine associated central serous chorioretinopathy: implicit role of serotonin and dopamine pathways. *Indian J. Ophthalmol.* 2019; 67 (2): 292–4. doi: 10.4103/ijo.IJO\_929\_18
  42. *Barow E., Schneider S.A., Bhatia K.P., Ganos C.* Oculogyric crises: etiology, pathophysiology and therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017; 36: 3–9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.11.012
  43. *Caffrey D., Sowden G.L.* A missed case of lurasidone induced laryngospasm: A case study and overview of extrapyramidal symptom identification and treatment. *Int. J. Psychiatry Med.* 2021; 56 (2): 73–82. doi: 10.1177/0091217420943786
  44. *Mahal P., Suthar N., Nebhinani N.* Spotlight on oculogyric crisis: A review. *Indian J. Psychol. Med.* 2021; 43 (1): 5–9. doi: 10.1177/0253717620942096
  45. *Tahir H., Daruwalla V.* Phencyclidine induced oculogyric crisis responding well to conventional treatment. *Case Rep. Emerg. Med.* 2015; 8: 1–3. doi: 10.1155/2015/506301
  46. *Uchida H., Suzuki T., Yamazawa R., et al.* Reducing the dose of antipsychotic agents ameliorates visual hypersensitivity attack: an ideal treatment option in terms of the adverse effect. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 26 (1): 50–5. doi: 10.1097/01.jcp.0000195384.04008.25
  47. *Ceylan E., Ozer M.D., Yilmaz Y.C., et al.* The ocular surface side effects of an anti-psychotic drug, clozapine. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2016; 35 (1): 62–6. doi: 10.3109/15569527.2015.1018387
  48. *de Oliveira R.C., Wilson S.E.* Practical guidance for the use of cyclosporine ophthalmic solutions in the management of dry eye disease. *Clin. Ophthalmol.* 2019; 13: 1115–22. doi: 10.2147/OPTH.S184412
  49. *Cumurcu T., Cumurcu B.E., Yesil B., Gunduz A.* Aripiprazole-induced transient myopia. *North Clin. Istanbul*. 2019; 7 (5): 516–8. doi: 10.14744/nci.2019.65625
  50. *Praveen Kumar K.V., Chiranjeevi P., Alam M.S.* Aripiprazole-induced transient myopia: A rare entity. *Indian J. Ophthalmol.* 2018; 66 (1): 130–1. doi: 10.4103/ijo.IJO\_907\_16
  51. *Karadağ H., Acar M., Özdel K.* Aripiprazole induced acute transient bilateral myopia: a case report. *Balkan Med. J.* 2015; 32 (2): 230–2. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15292
  52. *Nair A.G., Nair A.G., George R.J., Biswas J., Gandhi R.A.* Aripiprazole induced transient myopia: a case report and review of literature. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2012; 31 (1): 74–6. doi: 10.3109/15569527.2011.603106
  53. *Selvi Y., Atli A., Aydin A., Yener H.I.* Aripiprazole-related acute transient myopia and diplopia: a case report. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 31 (2): 249–50. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182103493



**Вклад авторов в работу:** все авторы внесли равный вклад в работу над статьей. А.А. Панов — дизайн обзора, сбор и анализ литературы, написание статьи; А.А. Петухова — сбор и анализ литературы; Я.В. Малыгин — разработка концепции, редактирование статьи, финальная подготовка статьи к публикации; Б.Д. Цыганков — разработка концепции, редактирование статьи; М.А. Казанфарова — финальная подготовка статьи к публикации.

**Author's contribution:** all authors contributed equally to this article. A.A. Panov — design of the review, literature data collection and analysis, writing of the article; A.A. Petukhova — literature data collection and analysis; Y.V. Malygin — conceptualizing, editing of the article, final preparation of the article for publication; B.D. Tsygankov — conceptualizing, editing the article; M.A. Kazanfarova — final preparation of the article for publication.

*Поступила: 29.01.2021. Переработана: 21.02.2021. Принята к печати: 22.02.2021*

*Originally received: 29.01.2021. Final revision: 21.02.2021. Accepted: 22.02.2021*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия

**Андрей Алексеевич Панов** — студент факультета фундаментальной медицины, ORCID iD 0000-0002-2547-5913

**Алена Алексеевна Петухова** — студентка факультета фундаментальной медицины, ORCID iD 0000-0002-6829-0855

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

**Ярослав Владимирович Малыгин** — д-р мед. наук, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии факультета дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>, старший преподаватель кафедры гуманитарных наук международного факультета<sup>2</sup>, ORCID 0000-0003-4633-6872

**Борис Дмитриевич Цыганков** — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии факультета дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>, ORCID 0000-0003-0180-1267

ИЦ «Сколково», Большой бульвар, д. 46/1, Москва, 143026, Россия

**Марина Ажифендиевна Казанфарова** — канд. мед. наук, начальник отдела развития образовательных проектов Международного медицинского кластера, ORCID iD 0000-0001-7401-9538

Для контактов: Ярослав Владимирович Малыгин,  
malygin-y@yandex.ru

Lomonosov Moscow State University, GSP-1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

**Andrey A. Panov** — student of the faculty of fundamental medicine, ORCID iD 0000-0002-2547-5913

**Alena A. Petukhova** — student of the faculty of fundamental medicine, ORCID iD 0000-0002-6829-0855

<sup>1</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

**Yaroslav V. Malygin** — Dr. of Med. Sci., professor of department of psychiatry, addictology and psychotherapy, faculty of additional professional education<sup>1</sup>, senior lecturer of department of humanities, international faculty<sup>2</sup>, ORCID 0000-0003-4633-6872

**Boris D. Tsygankov** — Dr. of Med. Sci., professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences, head of department of psychiatry, addictology and psychotherapy, faculty of additional professional education<sup>1</sup>, ORCID 0000-0003-0180-1267

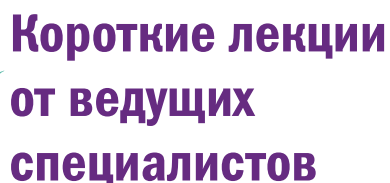
Skolkovo Innovation Center, 46/1, Bolshoy boulevard, Moscow, 143026, Russia

**Marina A. Kazanfarova** — Cand. of Med. Sci., head of the division of the development of educational projects of the international medical cluster, ORCID iD 0000-0001-7401-9538

Contact information: Yaroslav V. Malygin,  
malygin-y@yandex.ru



**Приглашаем Вас на Oculus University — уникальный проект, позволяющий в удобном формате узнать от лидеров мнения обо всех инновациях в области лечения глаукомы.**



**Информация будет полезна как для начинающих, так и для опытных специалистов.**

Для доступа на сайт наведите камеру телефона на **QR-код** или введите **www.oculus-med.ru** в адресную строку браузера



Если у вас или вашего пациента возникло нежелательное явление на фоне применения препаратов группы компаний «Новartis» («Новartis Фарма», «Новartis Онкология» и «Сандоз»), пожалуйста, сообщите об этом в Единый центр по фармаконадзору [drug.safety\\_russia@novartis.com](mailto:drug.safety_russia@novartis.com) | +7 495 967 12 70

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.



# ТОНКАЯ НАСТРОЙКА СЛОЖНОГО МЕХАНИЗМА ГЛАЗА



## ИРИФРИН® фенилэфрин 2,5%

Исследования показали, что применение препарата Ирифрин® в составе комплексной терапии:

- + Повышает запас относительной аккомодации на 1,88 дптр<sup>1</sup>
- + Замедляет прогрессирование миопии на 0,75 дптр/год<sup>1</sup>
- + Уменьшает ПИНА\* на 0,25 дптр в течение 1 месяца<sup>2</sup>

Рекомендованный курс терапии: по 1-2 капле 1 раз в день на ночь, 2-4 недели, курсами 4 раза в год<sup>3</sup>

## МИДРИМАКС® фенилэфрин 5%, тропикамид 0,8%

Исследования показали, что применение препарата Мидримакс® в комплексном лечении:

- + Увеличивает объём аккомодации на 2 дптр в течение 1 месяца<sup>2</sup>
- + Улучшает показатели аккомодограмм в 83,3% случаев при лечении ПИНА<sup>2</sup>
- + Уменьшает ПИНА на 0,5 дптр в течение 1 месяца<sup>2</sup>

Рекомендованный курс терапии: по 1-2 капле 1 раз в день на ночь, 2-4 недели, курсами 4 раза в год<sup>3</sup>

\* ПИНА — привычно-избыточное напряжение аккомодации. 1. Е.П. Тарутта и соав. «Влияние Ирифрина 2,5% на показатели аккомодации и динамику рефракции у пациентов с прогрессирующей миопией» РОЖ Т.3, №2, 2010 г. 2. Т.Н. Воронцова «Результаты медикаментозной терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей и студентов» РОЖ, №2, 2016 г. 3. Федеральные клинические рекомендации «МИОПИЯ» <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/257-miopiya>. Дата посещения 08.07.2020 г. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Ирифрин®.

  
**SENTISS**  
Ясный взгляд в будущее

115432 МОСКВА, ПРОЕКТИРУЕМЫЙ 4062-Й ПРОЕЗД, Д. 6, СТР. 16, ЭТАЖ 4, КОМ. 12  
WWW.SENTISS.RU Тел.: +7 (495) 229-7663 E-MAIL: SENTISS@SENTISS.RU

МИДРИМАКС® ЛП-000966  
ИРИФРИН® П №013268/01  
ОТПУСК ПО РЕЦЕПТУ

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



## МИДРИАТИКИ КОМПАНИИ SOLOPHARM

### СТЕЛФРИН супра

**Бережное лечение нарушений  
аккомодации**

- > Комфортное применение и увлажнение за счет гиалуроновой кислоты<sup>1</sup>
- > Отсутствие повреждающего действия консерванта<sup>1</sup>

Инструкция по медицинскому применению  
препарата Стелфрин Супра ЛП-004373

### ФЕНИКАМИД

**Сила двух компонентов для достижения  
максимального мидаза**

- > Вызывает стойкий и длительный мидаз
- > Два компонента оказывают взаимодополняющее действие

Инструкция по медицинскому применению  
препарата Феникаמיד ЛП-004830

1.«Влияние раствора фенилэфрина гидрохлорида 2,5 % и натрия гиалуроната на зрительные функции и аккомодацию у детей с миопией и его местная переносимость», Е.П.Тарутта, Н.А.Тарасова, РОЖ, 2021

**12+**

**тропикамид 0,8% +  
фенилэфрин 5%  
флакон 10 мл**

**6+**

**фенилэфрин 2,5 %  
флакон 10 мл**

ООО «ГРОТЕКС», Россия, 195279, Санкт-Петербург,  
Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А Тел.: +7 812 385 47 87, [www.solopharm.com](http://www.solopharm.com)

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ



# 60:40

## ЛЕЧИТЬ ДАЛЬНОВИДНО



**Возможность улучшения зрения с помощью проактивного дозирования в режиме «лечить и увеличивать интервал»<sup>1</sup>**

В исследовании **ALTAIR** к 96-й неделе:

- До **60%** пациентов достигли интервала между инъекциями **≥12 недель**<sup>1,2</sup>
- У **>40%** пациентов был достигнут интервал между инъекциями **16 недель**<sup>2</sup>

**Литература:** 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа® (ЛП-003544 от 17.07.2020). 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 17.07.2020. **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.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва,  
Ул. 3-я Рыбинская д.18, стр.2  
Тел.: +7 (495) 234 20 00  
www.bayer.ru  
PP-EYL-RU-0060-1

**ЭЙЛЕА®**  
(афлиберцепт для интравитреальных инъекций)





отпуск без рецепта



отпуск без рецепта



отпуск по рецепту



отпуск без рецепта



отпуск по рецепту



отпуск по рецепту

## ОФТАЛЬМОФЕРОН®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ  
интерферон альфа-2b + дифенгидрамин

- Лечение герпетических и аденовирусных инфекций глаз (конъюнктивитов, кератитов, увеитов)
- Лечение и профилактика осложнений после хирургических вмешательств на роговице
- Лечение синдрома сухого глаза

Рег. уд. Р N002902/01

## АЛЛЕРГОФЕРОН®

ГЕЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
интерферон альфа-2b + лоратадин

- Иммуномодулятор + блокатор H1-гистаминовых рецепторов
- Лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита

Рег. уд. ЛП-000656

## АЛЛЕРГОФЕРОН® бета

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ И НАЗАЛЬНЫЕ  
интерферон альфа-2b + бетаметазон

- Новая оригинальная комбинация
- Лечение сезонного аллергического ринита и конъюнктивита среднетяжелого течения в стадии обострения

Рег. уд. ЛП-002999

## ИСКУССТВЕННАЯ СЛЕЗА®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ  
гипромеллоза

- Лечение синдрома сухого глаза
- Устранение раздражения и усталости глаз
- Снятие напряжения глаз, вызванного работой за компьютером и вождением автомобиля

Рег. уд. ЛСР-001608/09

## ДЕКСАМЕТАЗОН ЛОНГ®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ  
дексаметазона натрия фосфат

- Лечение аллергического конъюнктивита и кератоконъюнктивита
- Лечение острых и хронических воспалительных заболеваний глаз
- Профилактика воспалений после оперативных вмешательств

Рег. уд. ЛП-002124

## ДИКЛОФЕНАК ЛОНГ®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ  
диклофенак натрия

- Лечение неинфекционных конъюнктивитов
- Лечение и профилактика воспаления при травмах, а также после операций на глазном яблоке
- Входящая в состав гипромеллоза оказывает смягчающее действие на эпителий, снижает местнораздражающий эффект диклофенака

Рег. уд. ЛС-000149



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ  
ФИРН М [www.firm.ru](http://www.firm.ru)

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

РЕКЛАМА