

Российский офтальмологический журнал

Rossijskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2023 Том 16 № 1

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2023 Vol. 16 No. 1

Главный редактор

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



Заместители главного редактора

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



Елена Наумовна ИОДИНА – 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 Мухтаррам 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 Алехтина 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 – руководитель Высшей школы оптометрии факультета наук о жизни и здоровье 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

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

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

Фредерик Райскуп – д-р медицины, отделение офтальмологии Университетской клиники им. Карла Густава Каруса, Дрезден, Германия



Рябцева Алла Алексеевна — профессор, д-р мед. наук, зав. курсом офтальмологии при кафедре хирургии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, руководитель отделения офтальмологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Саакян Светлана Владимировна — чл.-корр. РАН, профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиотерапии 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 офтальмоэргономики 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 Моншузи и Лозаннский университет, Президент Европейского общества офтальмоиммуноинфектологии, Лозанна, Швейцария

Дамиан Челпита — 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 зоранию 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
ПИ N ФС77-29898 от 12 октября 2007 г.

Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

© Российской офтальмологический журнал, 2023

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 Российской индекс научного цитирования (РИНЦ)

Журнал включен в международную базу цитирования SCOPUS

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

Индекс подписки на сайте интернет-каталога Почты России ПК581

<https://podpiska.pochta.ru/collection/populyarnye?ysclid=l598ayvab8231701108>

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

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

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

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

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

Информационная поддержка: www.organum-visus.ru

Типография ООО «Реальное Время»

Russian Ophthalmological Journal

Scientific Practical Journal

POЖ 2023 Том 16 № 1

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

Central Reviewed Journal

ROJ 2023 Vol. 16 No. 1

Editor-in-Chief

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of 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. of Med. Sci., Professor, Deputy Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Elena N. Iomdina — Dr. of 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. of 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. of Med. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia

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

Mukharram M. Bikbov — Dr. of Med. Sci., Professor, Director of Ufa Research Institute of Eye Diseases, Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

Ernest V. Boiko — Dr. of 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. of Med. Sci., Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

James Wolffsohn — Professor, Head of the School of Optometry, College of Health and Life Sciences, Aston University, Birmingham, United Kingdom

Marina R. Guseva — Dr. of 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. of 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

Oleg I. Lebedev — Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Chair of Ophthalmology, Omsk, Russia

Larisa K. Moshetova — Dr. of 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. of Med. Sci., Professor, Head of Department of Ophthalmology of M.F. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Svetlana V. Saakyan — corresponding member of RAS, Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Department of Ocular Oncology and Radiology, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Elena P. Tarutta — Dr. of 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. Herbst — MD, PD, fMER, FEBOPht, 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. of Biol. Sci., Professor, Head of Department of Pathophysiology and Biochemistry, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Mikhail M. Shishkin — Dr. of 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, 2023

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), and into the SCOPUS database

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

The content is accessible under Creative Commons Attribution 4.0 License

Subscription index on the website of the Internet catalog of the Russian Post PK581

<https://podpiska.pochta.ru/collection/populyarnye?ysclid=1598ayvab8231701108>

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

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

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

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

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

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

Information Support: www.organum-visus.ru

Printing Office: Real Time Ltd

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.Ю. Вержанская.

Отдаленные результаты сочетанного применения ортокератологической коррекции и инстилляций 0,01 % атропина у детей и подростков с прогрессирующей близорукостью различной степени 7

И.А. Гндоян, Н.А. Адельшина, А.В. Петраееский, В.В. Ковылин.
Роль родительского комплаенса в процессе офтальмологической реабилитации пациентов с ретинопатией недоношенных в активной фазе..... 16

Н.С. Демченко, А.Ю. Клейменов, В.Н. Казайкин.
Механизмы терапевтического эффекта богатой тромбоцитами плазмы в хирургии макулярного разрыва 22

И.Э. Иошин, А.О. Мурашев, А.Н. Демин.
Сравнительный анализ результатов коррекции роговичного астигматизма торическими ИОЛ с применением различных методов разметки 29

Л.А. Катаргина, Н.Б. Чеснокова, Н.Н. Арестова,
А.А. Сорокин, Т.А. Павленко, О.В. Безнос, О.А. Лисовская.
Содержание эндотелина-1 в слезной жидкости детей с первичной врожденной глаукомой 36

Л.В. Коголева, М.С. Иванова, Е.Н. Демченко, Т.В. Судовская,
Ю.А. Бобровская, Н.Ш. Кокоева, А.А. Макарова.
Особенности клинических проявлений, течения и результаты лечения ретинита Коатса у детей 41

С.В. Лесовой, О.А. Богинская, Е.С. Арестова.
Ингаляционная анестезия в лазерной хирургии ретинопатии недоношенных 47

В.В. Нероев, О.В. Зайцева, А.Ю. Бердюева, З.М. Габдуллина,
М.Н. Пудиков, А.А. Леонова, В.Ф. Хорошевский.
Семантический анализ сообщений в социальных сетях пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и диабетическим макулярным отеком по открытым источникам в интернете — исследование мнения пациентов в условиях реальной клинической практики 51

О.Г. Пантелеева, Ф.Х. Батырбекова.
Неактивная стадия эндокринной офтальмопатии:
лечить или нет? 59

С.Н. Сахнов, С.В. Янченко, А.В. Малышев, А.Р. Цеева,
Л.М. Петросян, О.А. Баскаков, Г.Л. Коломиец.
Оптимизация подходов к слезозамещению у пациентов с синдромом сухого глаза и катарактой 65

С.Н. Субботина, С.С. Шамкин, А.Б. Степанянц.
Первичная витрэктомия при тотальном и субтотальном гемофтальме травматической этиологии 71

Е.П. Тарутта, А.Т. Ханджян, Т.Н. Киселева, С.В. Милаш,
А.В. Иванова, О.В. Гурьянова, Г.А. Маркосян, А.Н. Бедретдинов,
К.А. Рамазанова.

Акустическая плотность склеры глаз с кератоконусом и ее клиническое значение 77

А.В. Терещенко, Е.В. Ерохина, Ю.А. Сидорова, И.Г. Трифаненкова.
Вариант комбинированного лечения хронической центральной серозной хориоретинопатии, осложненной хориоидальной неоваскуляризацией I типа 82

Е.В. Тур, Т.Ю. Кожевникова.
Оценка эффективности гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы по данным паттерн-электроретинограммы 90

И.А. Филатова, Ю.П. Кондратьева, И.М. Мохаммад,
С.А. Шеметов, А.М. Майбогин.

Хирургическое лечение синдрома «хлопающих век» 96

Л.С. Хамраева, Н.Х. Латипова, Д.У. Нарзуллаева.
Клиническая эффективность персонифицированного расчета интраокулярной линзы у детей с врожденной катарактой при риске аномального рефрактогенеза 101

А.А. Шпак, Н.А. Морина, М.В. Коробкова.
Толщина сетчатки в макулярной области у пациентов с аномалиями рефракции 107

Е.В. Яни, В.В. Позднякова, К.Е. Селиверстова.
Эффективность противовирусного и иммунотропного препарата Интерферон-Офтальмо в терапии аденоовирусных офтальмоинфекций 112

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.В. Блинова, Г.К. Полуосьмак, Е.А. Литвин, Д.С. Блинов,
М.В. Ших, О.С. Вавилова, О.В. Василькина, Е.В. Ших.

Влияние гипромелозы на динамику мидриатического эффекта фенилэфрина в эксперименте 119

А.Ж. Фурсова, А.С. Дербенева, О.С. Кожевникова, Д.В. Телегина,
В.А. Девяткин.

Влияние интравитреальной терапии диабетического макулярного отека на локальную и системную продукцию цитокинов 127

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Д.П. Новиков, О.А. Фролов, А.С. Покровский, В.В. Новикова.
Сравнительная оценка эффективности и безопасности препаратов Латанопрост-Оптик и Ксалатан в качестве монотерапии и в комбинации с препаратом Дорзоламид-Оптик при первичной открытоугольной глаукоме в условиях реальной клинической практики 135

А.Е. Сухомлинов, В.И. Баранов, А.А. Кручинина.
Мейбомиит. Клинические случаи 142

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Н.А. Гаврилова, Н.Ю. Кутровская, Х.Н. Салимова.

Возможности и перспективы применения оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в диагностике эндокринной офтальмопатии 145

Е.В. Козина, П.М. Балашова, С.Ф. Синяяко, В.Т. Гололов, С.В. Ильин.

Влияние программного гемодиализа на клинико-функциональный и морфометрический офтальмологический статус больных с терминальной болезнью почек 151

Н.И. Курышева, О.А. Евдокимова, А.Д. Никитина.
Поражение органа зрения при COVID-19. Часть 2: осложнения со стороны заднего отрезка глаза, нейроофтальмологические проявления, вакцинация и факторы риска 157

В.С. Стебнев, А.В. Журавлев.
Особенности применения традиционной аналоговой и трехмерной цифровой визуализации в офтальмохирургии 168

Памяти профессора Юрия Федоровича Майчука 175

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

T.Yu. Verzhanskaya.

Long-term results of orthokeratology correction combined with 0.01 % atropine instillations in children and adolescents with progressive myopia of various degrees.....7

I.A. Gndoyan, N.A. Adelshina, A.V. Petrayevsky, V.V. Kovylin.
The role of parental compliance in the ophthalmological rehabilitation of patients in the active phase of retinopathy of prematurity16

N.S. Demchenko, A.U. Kleymenov, V.N. Kazaykin.
Mechanisms of the therapeutic effect of platelet-rich plasma in macular hole surgery22

I.E. Ioshin, A.O. Murashev, A.N. Demin.
A comparative analysis of the results of corneal astigmatism correction by toric IOL using various markup methods.....29

L.A. Katargina, N.B. Chesnokova, N.N. Arestova, A.A. Sorokin, T.A. Pavlenko, O.V. Beznos, O.A. Lisovskaya.

Endothelin-1 level in the tear fluid of children with primary congenital glaucoma36

L.V. Kogoleva, M.S. Ivanova, E.N. Demchenko, T.V. Sudovskaya, J.A. Bobrovskaya, N.Sh. Kokoeva, A.A. Makarova.

Clinical manifestation, course and treatment results of Coats disease in children41

S.V. Lesovoy, O.A. Boginskaya, E.S. Arestova.
Inhalation anesthesia in laser surgery of retinopathy of prematurity47

V.V. Neroev, O.V. Zaytseva, A.Yu. Berdieva, Z.M. Gabdullina, M.N. Pudikov, A.A. Leonova, V.F. Khoroshevsky.

Semantic analysis of social media messages of patients with neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema by open Internet sources — a study of patients' opinions in real clinical practice.....51

O.G. Panteleeva, F.H. Batyrbekova.
Inactive Graves' orbitopathy: to treat or not to treat?59

S.N. Sakhnov, S.V. Yanchenko, A.V. Malyshev, A.R. Ceeva, L.M. Petrosyan, O.A. Baskakov, G.L. Kolomiec.

Tear substitution therapy optimization of dry eye syndrome and cataract patients65

S.N. Subbotina, S.S. Shamkin, A.B. Stepanyants.
Primary vitrectomy in total and subtotal hemophthalmos of traumatic etiology71

E.P. Tarutta, A.T. Khandzhyan, T.N. Kiseleva, S.V. Milash, A.V. Ivanova, O.V. Guryanova, G.A. Markosyan, A.N. Bedretdinov, K.A. Ramazanova.

Acoustic density of the sclera of keratoconus eyes and its clinical significance.....77

A.V. Tereshchenko, E.V. Erokhina, Yu.A. Sidorova, I.G. Trifanenkova.

A variant of combined treatment for chronic central serous chorioretinopathy complicated by type 1 choroidal neovascularization.....82

E.V. Tur, T.Yu. Kozhevnikova.
Hypotensive therapy effectiveness evaluation in primary open-

angle glaucoma evidenced by pattern electroretinogram data.....90

I.A. Filatova, Y.P. Kondratieva, I.M. Mohammad, S.A. Shemetov, A.M. Maybigin.
Surgical treatment of the floppy eyelid syndrome.....96

L.S. Khamraeva, N.Kh. Latipova, D.U. Narzullaeva.
Clinical efficacy of individual intraocular lens calculation in children with congenital cataract at risk of abnormal refraction101

A.A. Shpak, N.A. Morina, M.V. Korobkova.
Macular thickness in patients with refractive errors.....107

E.V. Yani, V.V. Pozdnyakova, K.E. Seliverstova.
The effectiveness of Interferon-Ophthalmo, an antiviral and immunotropic drug, in the treatment of adenovirus ophthalmic infections112

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

E.V. Blinova, G.K. Poluosmak, E.A. Litvin, D.S. Blinov, M.V. Shich, O.S. Vavilova, O.V. Vasilkina, E.V. Shich.
Hypromellose improves mydriasis dynamics by phenylephrine in a rabbit experimental model119

A.Zh. Fursova, A.S. Derbeneva, O.S. Kozhevnikova, D.V. Telegina, V.A. Devyatkin.
The impact of intravitreal therapy of diabetic macular edema on the local and systemic production of cytokines127

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

D.P. Novikov, O.A. Frolov, A.S. Pokrovsky, V.V. Novikova.
A comparative evaluation of the efficacy and safety of Latanoprost-Optic and Xalatan used as monotherapy and combined with Dorzolamide-Optic for primary open-angle glaucoma under clinical practice conditions135

A.E. Sukhomlinov, V.I. Baranov, A.A. Kruchinina.
Meibomitis. Clinical cases142

REVIEWS

N.A. Gavrilova, N.Yu. Kutrovskaya, K.N. Salimova.
Optical coherence tomography and optical coherence tomography — angiography used in endocrine ophthalmopathy145

E.V. Kozina, P.M. Balashova, S.F. Sinyapko, V.T. Gololobov, S.V. Ivliev.
The impact of scheduled hemodialysis on clinical-functional and morphometric ophthalmological status of patients with a terminal kidney disease151

N.I. Kurysheva, O.A. Evdokimova, A.D. Nikitina.
Eye damage in COVID-19. Part 2: posterior segment complications, neuro-ophthalmic manifestations, vaccination and risk factors157

V.S. Stebnev, A.V. Zhuravlev.
Traditional analogue vs. three-dimensional digital visualization used in ophthalmic surgery168

In memoriam of professor Yuri Fedorovich Maychuk.....175



Отдаленные результаты сочетанного применения ортokerатологической коррекции и инстилляций 0,01 % атропина у детей и подростков с прогрессирующей близорукостью различной степени

Т.Ю. Вержанская

Центр ортokerатологии, контроля миопии и сложной коррекции зрения «ИМА Вижн», Ленинский проспект, д. 2а, Москва, 119049, Россия

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ – Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, 123098, Россия

Цель работы — оценить эффективность контроля миопии различной степени у детей и подростков с помощью сочетанного применения ортokerатологической (OK) коррекции и инстилляций сверхмалых доз атропина (0,01 %) в отдаленном периоде наблюдения (до 3 лет). **Материал и методы.** В исследование включены дети и подростки 11,0–13,5 года с продолжающимся прогрессированием приобретенной близорукости на фоне ношения ночных OK-линз (OKЛ). Дети разделены на 3 группы в соответствии с длительностью применения 0,01 % атропина: 1-я группа — 58 детей (116 глаз) — 6 мес, 2-я группа — 34 человека (68 глаз) — 18 мес, 3-я группа — 145 детей (290 глаз) — 36 мес. Пациентов обследовали до и каждые 6 мес после присоединения к OK-коррекции инстилляций 0,01 % раствора атропина. Обследование включало визометрию, рефрактометрию, определение запасов относительной аккомодации (ЗOA), объективного аккомодационного ответа, псевдоаккомодации (ПА), длины передне-задней оси методом оптической биометрии, биомикроскопию переднего отдела глаза, оценку состояния самой линзы; офтальмоскопию в условиях максимального мидриаза с использованием бинокулярного офтальмоскопа. **Результаты.** На фоне инстилляций атропина годичный градиент прогрессирования (ГГП) миопии в 1-й группе достоверно снизился в 1,6 раза, наилучший эффект наблюдался при миопии слабой и средней степени. Во 2-й группе к 18 мес наблюдения ГГП достоверно снизился в 2,2 раза. В 3-й группе к 36 мес наблюдения отмечено максимальное, в 2,8 раза, снижение ГГП. Наиболее заметное и достоверное снижение темпов прогрессирования наблюдалось при слабой миопии — в 3,5 раза. При миопии средней степени тормозящий эффект сочетания OKЛ и атропина также был достоверно выражен и нарастал по мере увеличения длительности лечения. При высокой миопии снижение темпов прогрессирования в первые 6 мес было незначительным, однако в целом за весь период наблюдения выявлено достоверное снижение ГГП по сравнению с исходным в 1,6 раза. ЗOA и ПА сохранились на прежнем (до инстилляций атропина) уровне. **Заключение.** Сочетанное применение OK-коррекции и инстилляций 0,01 % атропина оказывает выраженный тормозящий эффект у детей с наиболее неблагоприятным течением миопии — ее прогрессированием на фоне ночной ортokerатологии. Наиболее выраженный эффект получен при миопии слабой и средней степени. Чем длительнее период лечения, тем значительнее эффект стабилизации миопического процесса. Негативного влияния 0,01 % атропина на качество зрительных функций на фоне OK-коррекции в течение 36 мес не отмечено.

Ключевые слова: миопия; ортokerатология; атропин; торможение прогрессирующей миопии; длина передне-задней оси; дети и подростки

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Вержанская Т.Ю. Отдаленные результаты сочетанного применения ортokerатологической коррекции и инстилляций 0,01 % атропина у детей и подростков с прогрессирующей близорукостью различной степени. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 7-15. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-7-15>

Long-term results of orthokeratology correction combined with 0.01 % atropine instillations in children and adolescents with progressive myopia of various degrees

Tatiana Yu. Verzhanskaya

IMA Vision Orthokeratology, Myopia Control and Complex Vision Correction Center, 2a Leninsky Ave. Moscow, 119049, Russia
Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education – A.I. Burnazyan Medical Biophysical Center, 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia
verzt@yandex.ru

Purpose. To evaluate the effectiveness of control of myopia of various degrees in children and adolescents with the combined use of orthokeratology (OK) correction and ultralow-dose atropine instillations (0.01 %) over a long-term follow-up period (up to 3 years). **Material and methods.** Children and adolescents aged 11.0–13.5 with continuing progression of acquired myopia who wore nocturnal OK lens (OKL) were divided into three groups according to the duration of 0.01 % atropine application: group 1 comprised 58 children (116 eyes) who received the treatment for 6 months, group 2, 34 children (68 eyes), 8 months, group 3, 145 children (290 eyes), 36 months. The patients were examined before their OK-correction was supplemented by 0.01 % atropine instillations and every 6 months after it. The examination included visometry, refractometry, determination of reserves of relative accommodation reserve (RAR), objective accommodation response, pseudo accommodation (PA), measurement of axial length by optical biometry, anterior biomicroscopy, assessment of lens conditions; ophthalmoscopy under maximum mydriasis using binocular ophthalmoscope. **Results.** With atropine instillations, the yearly progression rate of myopia (YPR) in group 1 significantly decreased (by 1.6 times), the best effect showing in mild and moderate myopia. In group 2, after 18 months' follow-up, YPR had significantly decreased (by 2.2 times). In group 3, after a 36 months' observation, the maximum, 2.8-fold decrease in YPR was observed. The most marked and significant, 3.5-fold decrease in progression rate was observed in low myopia. In moderate myopia, the inhibitory effect of the combination of OKL/atropine combination showed a significant increase as the treatment duration became longer. In high myopia, progression rate fell insignificantly in the first 6 months, but over the whole period of observation, YPR showed a statistically significant, 1.6-fold decrease as compared to the initial level. RAR and PA remained at the levels they were before atropine instillations. **Conclusion.** OK correction combined with 0.01% atropine instillations produces a pronounced inhibitory effect in children with the most unfavourable course of myopia – progression continuing with night-time orthokeratology. The most pronounced effect was obtained in mild to moderate myopia. The longer the treatment period, the greater the effect of myopia stabilization. Over the 36 months' period, 0.01% atropine showed no negative effect on the quality of visual functions of subjects wearing OK lenses.

Keywords: myopia; orthokeratology; atropine; inhibition of progressive myopia; anteroposterior axis length; children and adolescents

Conflict of interests: the author declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the author has no financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Verzhanskaya T.Yu. Long-term results of orthokeratology correction combined with 0.01 % atropine instillations in children and adolescents with progressive myopia of various degrees. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 7-15 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-7-15>

Проблема профилактики и лечения миопии, а также контроля, или управления миопическим рефрактогенезом с каждым годом становится все более актуальной в связи с неуклонным ростом во всем мире частоты миопии, в том числе высокой и осложненной, существенно ограничивающей профессиональные возможности и нередко приводящей к инвалидизации по зрению в трудоспособном возрасте [1]. По данным ВОЗ, высокая осложненная миопия — одна из пяти ведущих причин слепоты и слабовидения в мире [2, 3], поэтому профилактика развития миопического процесса является важнейшей медико-социальной задачей. Установлено, что ключевую роль в развитии патологической миопии играет период начала ее формирования: чем в более раннем возрасте возникает миопия, тем чаще формируются патологические изменения глазного дна миопического генеза, в том числе тяжелые [4, 5]. В связи с этим главной целью терапевтиче-

ского контроля близорукости должна быть патогенетически обусловленная профилактика прогрессирования миопии в годы наиболее активного роста глаза у детей и подростков, поскольку замедление темпов прогрессирования миопии даже на 1,0 дптр может снизить риск ее развития до высоких степеней и осложненного течения в будущем [6].

В последние годы наиболее активно используются два направления консервативного лечения миопии: фармакологическое воздействие (прежде всего, длительные инстилляции различных концентраций атропина) [7–9] и оптическая коррекция, направленно регулирующая периферическую рефракцию [1, 9].

К оптическим методам воздействия на периферическую рефракцию с целью торможения прогрессирования миопии в первую очередь относится ортokerатология (OK). Эффект торможения, наблюдаемый, по разным данным, в 30–75 %

случаев, делает ОК средством выбора контроля миопии в детской офтальмологической практике [10–16].

Результаты нашего 10-летнего динамического наблюдения 84 пациентов (168 глаз) в возрасте 7–16 лет с миопией от 1,0 до 7,0 дптр и исходным годовым градиентом прогрессирования (ГГП) 0,92 дптр/год показали, что за этот период увеличение передне-задней оси (ПЗО) глаза в среднем составило $0,76 \pm 0,02$ мм, что соответствует усилению миопической рефракции на 2,4 дптр. Таким образом, ГГП на фоне 10 лет использования ОК-коррекции снизился до 0,24 дптр/год, что соответствует медленному прогрессированию миопического процесса [11].

В то же время в связи с недостаточной в ряде случаев успешностью ОК-терапии и с целью повышения ее стабилизирующего эффекта как в ближайшем, так и отдаленном периоде в последние годы предлагаются новые алгоритмы, включающие сочетание ОК-коррекции с другими методами контроля миопии. В первую очередь в качестве компонента комбинированной терапии прогрессирующей миопии рассматриваются длительные инстилляции растворов атропина различной концентрации [17].

Атропин, неселективный мускариновый антагонист, действует на множественные мускариновые рецепторы, локализующиеся в структурах глаза человека [18]. Применение 1 % геля атропина в течение недели может вызвать утолщение сосудистой оболочки у здоровых детей [18].

В клинической практике атропин используется в виде глазных капель для паралича цилиарной мышцы и расширения зрачка. В то же время экспериментальные и клинические исследования показали, что атропин замедляет темп прогрессирования миопии [19–21]. Тормозящее воздействие длительных инстилляций этого препарата на процесс удлинения ПЗО при миопии широко обсуждалось во многих зарубежных экспериментальных и клинических исследованиях [22, 23]. В последние 10 лет опубликовано несколько метаанализов, посвященных оценке эффективности воздействия различных доз атропина на течение миопии у детей [17, 24]. Хотя инстилляции высоких концентраций атропина вызывают более выраженный тормозящий эффект, чем слабые растворы, но и скачок рефракции, и удлинение ПЗО после отмены лечения тоже более значительны, чем при использовании низких доз [24]. Похожий эффект отмечен и в отношении ОК-коррекции: после ее отмены удлинение ПЗО возобновляется, и величина этого показателя становится сравнимой с показателем группы контроля (без ОК-коррекции) [25].

Публикации, посвященные сочетанному применению ОК-коррекции и длительных инстилляций атропина у значительного числа пациентов, пока единичны [17, 26]. Первые результаты лечения прогрессирующей близорукости у детей с помощью ОК-коррекции и длительных инстилляций сверхмалых доз атропина, полученные нами ранее, показали, что присоединение 0,01 % атропина к ОК-коррекции оказывает тормозящий эффект у детей с заведомо неблагоприятным течением миопии: на фоне ОК ГГП достоверно снизился в 1,6 раза — с 0,8 дптр/год (до присоединения атропина) до 0,5 дптр/год в конце наблюдения (через 6–18 мес). Наиболее заметное и достоверное снижение темпов прогрессирования наблюдалось при миопии средней степени — в 1,7 раза (с 0,71 до 0,41 дптр/год, $p < 0,05$); при слабой миопии ГГП снизился несколько меньше, но тоже достоверно — в 1,5 раза (с 0,96 до 0,64 дптр/год, $p < 0,05$). При высокой миопии тенденция к снижению темпов прогрессирования была незначительной — с 0,41 до 0,35 дптр/год ($p > 0,05$) [26].

Применение 0,01 % атропина на фоне ОК-коррекции не оказалось негативного воздействия на способность к чтению, поскольку снижение аккомодационной способности под его действием компенсировалось повышением псевдоаккомодации в результате изменения профиля роговицы, волнового фронта и глубины фокусной области [26].

Эффективность лечения зависела от исходной степени миопии и изменялась со временем. В связи с этим представляется целесообразным оценить отдаленные результаты данной лечебной стратегии у детей с прогрессирующей миопией различной степени.

ЦЕЛЬ исследования — оценить эффективность контроля миопии различной степени у детей и подростков с помощью сочетанного применения ОК-коррекции и инстилляций сверхмалых доз атропина (0,01 %) в отдаленном периоде наблюдения (до 3 лет).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами использован дизайн проспективного когортного открытого исследования, включающего клинические, инструментальные, аналитические и статистические методы.

Критерий включения в исследование: продолжающееся прогрессирование приобретенной близорукости на фоне ношения ночных ОК-линз (ОКЛ) (ГГП = 0,5 дптр и более), возраст — 11,0–13,5 года.

Критерии исключения: аллергическая реакция или гиперчувствительность к атропину, инфекционные заболевания глаз, тяжелая сопутствующая соматическая патология и/или психическое заболевание.

Показанием к назначению атропина послужило продолжающееся прогрессирование миопии на фоне ОК-коррекции.

Дети в возрасте 11,0–13,5 года (в среднем $11,8 \pm 0,8$ года) были разделены на 3 группы в соответствии с длительностью применения 0,01 % атропина: 1-я группа — 58 детей (116 глаз) — 6 мес, 2-я группа — 34 человека (68 глаз) — 18 мес, 3-я группа — 145 детей (290 глаз) — 36 мес (табл. 1).

Пациентов обследовали до (на фоне прогрессирования миопии при ношении ОКЛ) и каждые 6 мес после присоединения инстилляций 0,01 % раствора атропина.

До начала и каждые 6 мес комплексного лечения пациенты проходили обследование, включавшее визометрию, рефрактометрию (с помощью Huvitz MRK 3100P), определение запасов относительной аккомодации (ЗОА), объективного аккомодационного ответа (ОАО) на авторефрактометре открытого поля (Grand Seiko WRK-5100K), псевдоаккомодации (ПА) по методике Е.П. Тарутты и соавт. [27]; длины ПЗО методом оптической биометрии (на IOL-Master, Carl Zeiss, Германия, и LenStar LS900, Haag-Streit Diagnostics, Швейцария); биомикроскопию переднего отдела глаза для выявления возможных побочных эффектов ношения ОКЛ и атропина; оценку состояния самой линзы; офтальмоскопию в условиях максимального мидриаза (Sol. Tropicamidi 1 %) с использованием бинокулярного офтальмоскопа (Vantage plus LED, Keeler) для контроля состояния центральных и периферических отделов сетчатки.

Для ОК-коррекции использовали 6-зонные инвентарные линзы обратной геометрии (DL-ESA, «Dr. Lens Техно», Россия), изготовленные из материала Boston XO (Polymer Technology Corp. Wilmington, MA) с $Dk 100 \times 10^{-11}$ [(см²/с) (мл O₂)], с центральной толщиной линзы 0,22 мм и средним диаметром 10,8 мм. Линзы подбирали согласно рекомендациям производителя.

Детям назначали ношение ОКЛ каждую ночь во время сна — не менее 7–8 ч. Применяемый в исследовании 0,01 %

Таблица 1. Распределение пациентов по группам наблюдения
Table 1. Distribution of patients by follow-up group

Показатели Parameters		1-я группа The 1 st group	2-я группа The 2 nd group	3-я группа The 3 rd group
Срок наблюдения, мес Observation period, months		6	18	36
Число пациентов (глаз) Number of patients (eyes)		58 (116)	34 (68)	145 (290)
Возраст, лет Age, years		11,5 ± 0,8	11,2 ± 0,8	12,5 ± 1,0
Распределение по полу Distribution by gender	Мальчики Boys	28	16	69
	Девочки Girls	30	18	76
Распределение по степени миопии Distribution by degree of myopia	Слабая Low	14 (28)	17 (34)	60 (120)
	Средняя Moderate	11 (22)	12 (24)	61 (122)
	Высокая High	6 (12)	5 (10)	24 (48)
ГГП на фоне ОК-коррекции, дптр Year progression gradient with OK lenses, D		0,80 ± 0,03	0,83 ± 0,04	0,60 ± 0,03

раствор атропина готовили ex tempore следующим образом: из флакона, содержащего 5 мл 1 % атропина, набирали в одноразовый шприц 0,1 мл препарата, смешивали с 10 мл официального раствора Comfort Drops (содержит консервант). Закапывание осуществляли ежедневно 1 раз за 1,0–1,5 ч до надевания линз по 1–2 капли в каждый глаз, предварительно зажав слезную точку и наклонив голову в противоположную от нее сторону.

Проведение данного исследования на этапе его организации было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. Дальнейшее наблюдение пациентов и оценка отдаленных результатов комплексной терапии проводились на базе центра ортокератологии, контроля миопии и сложной коррекции зрения ООО «Има Вижн».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ Statistica for Windows 8 (StatSoft Inc.) и MedCalc Software (10 version USA). Определяли следующие показатели: среднее значение (mean), медиану (median), стандартное отклонение (standard deviation, SD), стандартную ошибку (standard error, SE) и доверительный интервал (confidence interval, CI). Критерий χ^2 — критерий Пирсона использовался для проверки нормальности распределения данных в сравниваемых группах, а также для сопоставления двух, трех или более эмпирических распределений одного и того же признака. Для оценки достоверности различий в двух группах использовался критерий Стьюдента. Уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Период стабилизации миопического процесса на фоне ОК-коррекции у пациентов с высокой миопией был короче, чем при миопии слабой и средней степени. Дети с миопией высокой степени в 1-й группе начали капать 0,01 % атропин через 14,0 мес ношения ОКЛ (рис. 1, А), во 2-й группе — через 14,8 мес (рис. 1, Б), в 3-й группе — через 25,4 мес (рис. 1, В), в то время как при миопии средней степени в 1-й группе — через 29,9 мес, во 2-й группе — через 27,8 мес, в 3-й группе — через 34 мес, при слабой миопии в 1-й группе — через 25,6 мес, во 2-й группе — через 24,6 мес в 3-й группе — через 29,7 мес.

Полученные данные подтверждаются динамикой ПЗО в указанных группах пациентов и коррелируют с темпами

прогрессирования миопии после назначения инстилляций 0,01 % раствора атропина (рис. 1).

Анализ ГГП на фоне инстилляций атропина показал, что в 1-й группе этот показатель достоверно снизился в 1,6 раза: с исходных 0,80 ± 0,03 (на фоне ОКЛ) до 0,50 ± 0,02 дптр/год после присоединения атропина ($p < 0,05$). При этом значение ГГП зависело от степени миопии: наилучший эффект наблюдался при миопии слабой и средней степени (рис. 2, А).

Во 2-й группе к 18 мес наблюдения ГГП достоверно снизился в 2,2 раза: с 0,83 ± 0,04 до применения атропина до 0,38 ± 0,02 дптр/год на фоне его инстилляций ($p < 0,05$) (рис. 2, Б).

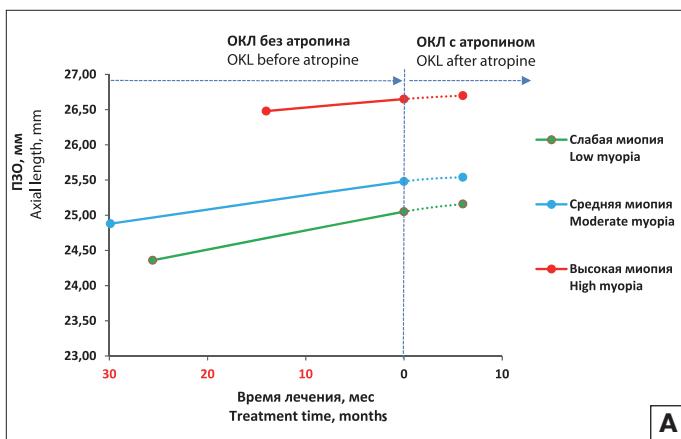
В 3-й группе к 36 мес наблюдения отмечено максимальное, в 2,8 раза, торможение ГГП (с 0,60 ± 0,03 до применения атропина до 0,21 ± 0,01 дптр/год после его присоединения к ОК-коррекции ($p < 0,05$) (рис. 2, В).

Полученные нами данные позволяют заключить, что чем длительнее период одновременного применения ОК-коррекции и атропина, тем значительнее и стабильнее эффект торможения осевого удлинения глаза.

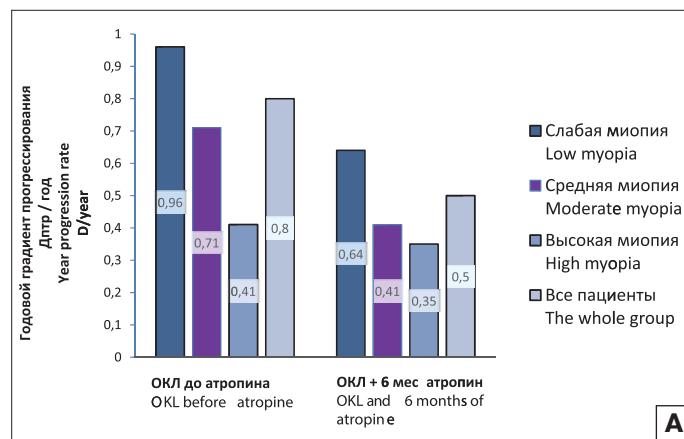
Как видно из данных, представленных в таблице 2, наиболее заметное и достоверное снижение темпов прогрессирования в 1-й группе (срок инстилляций — 6 мес) наблюдалось при миопии средней степени — в 1,7 раза (с 0,71 ± 0,06 до 0,41 ± 0,04 дптр/год, $p < 0,05$). При слабой миопии ГГП снизился несколько меньше, но тоже достоверно — в 1,5 раза (с 0,96 ± 0,05 до 0,64 ± 0,04 дптр/год, $p < 0,05$); при высокой миопии наблюдалась лишь незначительная тенденция к снижению темпов прогрессирования — с 0,41 ± 0,09 до 0,35 ± 0,05 дптр/год ($p > 0,05$).

Во 2-й группе (срок наблюдения — 18 мес) наиболее заметное и достоверное снижение темпов прогрессирования наблюдалось при слабой близорукости — в 3,4 раза (с 1,01 ± 0,03 до 0,30 ± 0,02 дптр/год, $p < 0,001$) (табл. 3).

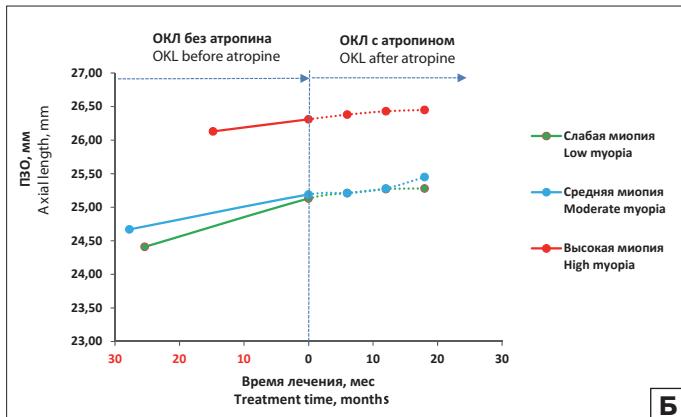
При миопии средней степени, несмотря на выраженное достоверное ($p < 0,05$) снижение ГГП в первые 6 мес применения атропина — в 3,7 раза (с 0,67 ± 0,03 до 0,18 ± 0,01 дптр/год), к 12 мес наблюдения ГГП начал расти. Тем не менее при продолжающемся небольшом увеличении темпов прогрессирования к 18 мес с момента начала ношения ОКЛ в сочетании с инстилляциями атропина отмечено достоверное сниже-



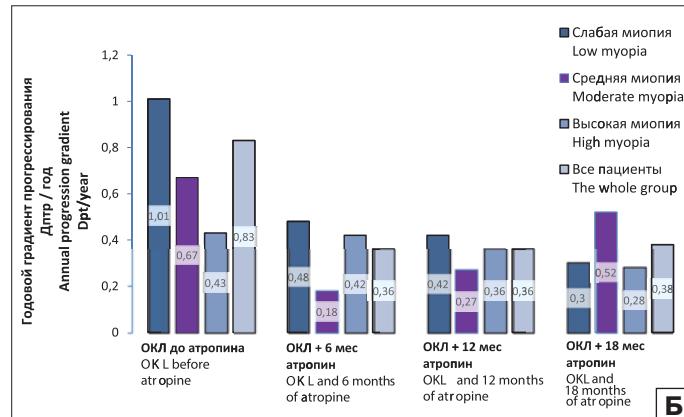
A



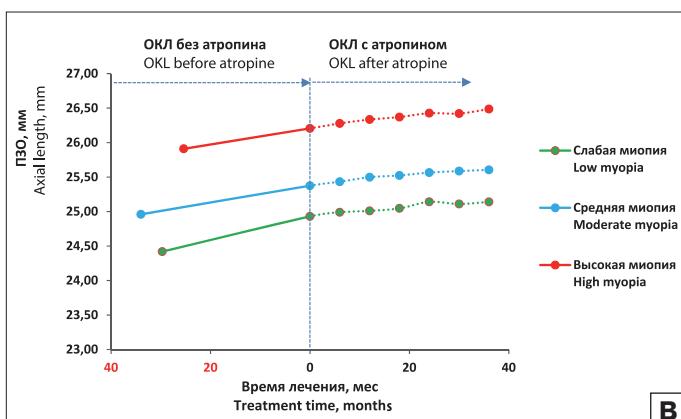
A



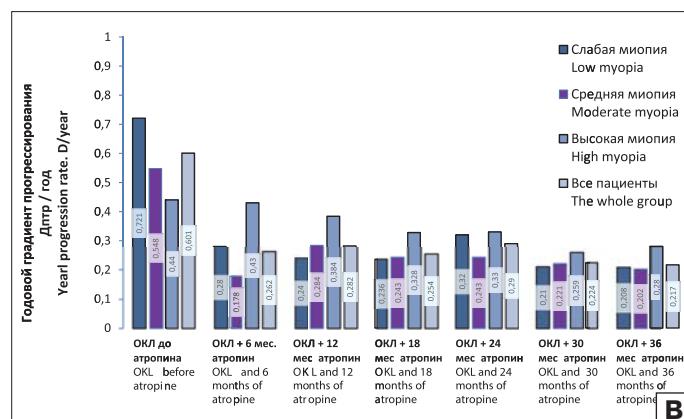
Б



Б



В



В

Рис. 1. А — срок ношения ОКЛ и динамика ПЗО у пациентов 1-й группы до и через 6 мес после присоединения инстилляций 0,01 % раствора атропина. Б — срок ношения ОКЛ и динамика ПЗО у пациентов 2-й группы до и после 6, 12 и 18 мес присоединения инстилляций 0,01 % раствора атропина. В — срок ношения ОКЛ и динамика ПЗО у пациентов 3-й группы до и после 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес присоединения инстилляций 0,01 % раствора атропина

Fig. 1. А — time of wearing OKL and dynamics of the axial length in the 1st group patients before and 6 months after the addition of 0,01 % atropine instillations. Б — time of wearing OKL and dynamics of the axial length in the 2nd group patients before and 6, 12 and 18 months after the addition of 0,01 % atropine instillations. В — time of wearing OKL and dynamics of the anteroposterior axis length in the 3rd group patients before and 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months after the addition of 0,01 % atropine instillations

Рис. 2. А — динамика ГГП у пациентов 1-й группы с миопией различной степени до и через 6 мес после присоединения к ОКЛ инстилляций 0,01 % раствора атропина. Б — динамика ГГП у пациентов 2-й группы с миопией различной степени до и через 6, 12 и 18 мес после присоединения к ОКЛ инстилляций 0,01 % раствора атропина. В — динамика ГГП пациентов 3-й группы с миопией различной степени до и через 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес после присоединения к ОКЛ инстилляций 0,01 % раствора атропина

Fig. 2. А — dynamics of the year progression rate in the 1st group of patients with various degrees of myopia before and 6 months after the addition to OKL of 0,01 % atropine instillations. Б — dynamics of the year progression rate in the 2nd group of patients with various degrees of myopia before and 6, 12 and 18 months after the addition to OKL of 0,01 % atropine instillations. В — dynamics of year progression rate in the 3rd group of patients with various degrees of myopia before and 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months after the addition to OKL of 0,01 % atropine instillations

Таблица 2. ПЗО и ГГП ($M \pm m$) у пациентов, носящих ОКЛ, до использования 0,01 % раствора атропина и после 6 мес его применения
Table 2. Axial length and year progression rate ($M \pm m$) in patients wearing OKL before and after 6 months use of 0.01 % atropine instillations

Степень миопии Myopia degree	Число глаз Number of eyes	ОКЛ до атропина, мес OKL before atropine, months	ПЗО до атропина, мм Axial length, mm	ПЗО после ОКЛ + 6 мес атропина, мм Axial length after using OKL+6 months of atropine	ГГП после ОКЛ до атропина, дптр/год Year progression rate after using OKL before atropine, D/year	ГГП после ОКЛ + 6 мес атропина, дптр/год Year progression rate after using OKL and 6 months of atropine using D/year
Слабая Low	28	25,6	$25,05 \pm 0,15$	$25,16 \pm 0,16$	$0,96 \pm 0,05$	$0,64 \pm 0,04^*$
Средняя Moderate	22	29,9	$25,48 \pm 0,30$	$25,54 \pm 0,31$	$0,71 \pm 0,06$	$0,41 \pm 0,04^*$
Высокая High	12	14,0	$26,65 \pm 0,50$	$26,70 \pm 0,50$	$0,41 \pm 0,09$	$0,35 \pm 0,05$
Всего Total	62	24,88	$25,51 \pm 0,19$	$25,59 \pm 0,19$	$0,80 \pm 0,06$	$0,50 \pm 0,04^*$

Примечание. * — $p < 0,05$, по сравнению с показателями до применения атропина на фоне продолжающегося ношения ОКЛ.

Note. * — $p < 0,05$, compared to values before atropine administration with continued use of OKL.

Таблица 3. Показатели ПЗО и ГГП ($M \pm m$) у пациентов, носящих ОКЛ, до и после 6, 12 и 18 мес применения атропина 0,01 %

Table 3. Axial length (AL) and year progression rate (YPR) ($M \pm m$) in patients wearing OKL before and after 6, 12 and 18 months use of 0.01 % atropine instillations

Сроки наблюдения Period of follow up	Степень миопии Myopia degree						Вся группа The whole group n = 68	
	слабая low n = 34		средняя moderate n = 24		высокая) high n = 10			
	ПЗО AL	ГГП YPR	ПЗО AL	ГГП YPR	ПЗО AL	ГГП YPR	ПЗО AL	ГГП YPR
ОК-коррекция до атропина OK correction before atropine	$25,13 \pm 0,13$	$1,01 \pm 0,03^{**}$	$25,19 \pm 0,17$	$0,67 \pm 0,03^*$	$26,31 \pm 0,35$	$0,43 \pm 0,02^*$	$25,32 \pm 0,11$	$0,83 \pm 0,04^*$
ОК-коррекция + 6 мес инстилляций атропина OK correction + 6 months atropine instillations	$25,21 \pm 0,14$	$0,48 \pm 0,02^*$	$25,21 \pm 0,18$	$0,18 \pm 0,01^*$	$26,38 \pm 0,35$	$0,42 \pm 0,02$	$25,38 \pm 0,11$	$0,36 \pm 0,03$
ОК-коррекция + 12 мес инстилляций атропина OK correction + 12 months atropine instillations	$25,27 \pm 0,14$	$0,42 \pm 0,02^*$	$25,28 \pm 0,18$	$0,27 \pm 0,02$	$26,43 \pm 0,35$	$0,36 \pm 0,02$	$25,44 \pm 0,11$	$0,36 \pm 0,015$
ОК-коррекция + 18 мес инстилляций атропина OK correction + 18 months atropine instillations	$25,28 \pm 0,14$	$0,3 \pm 0,01^{**}$	$25,45 \pm 0,15$	$0,52 \pm 0,02^*$	$26,45 \pm 0,37$	$0,28 \pm 0,01^*$	$25,51 \pm 0,12$	$0,38 \pm 0,02^*$

Примечание. n — количество глаз, * — различие с исходными значениями (при ОКЛ до применения атропина) достоверно, $p < 0,05$; ** — различие с исходными значениями (при ОКЛ до применения атропина) достоверно, $p < 0,001$.

Note. n — number of eyes, * — difference with baseline values (for OKL before atropine administration) is significant, $p < 0,05$, ** — difference with baseline values (for OKL before atropine application) is significant, $p < 0,001$.

ние ГГП по сравнению с исходным в 1,3 раза (с $0,67 \pm 0,03$ до $0,52 \pm 0,02$ дптр/год, $p < 0,05$).

При высокой миопии скорость ее прогрессирования в течение первых 6 мес применения атропина практически не изменилась (с $0,43 \pm 0,02$ до $0,42 \pm 0,02$ дптр/год, $p > 0,05$), однако через 12 мес этот показатель снизился в 1,2 раза (с $0,43 \pm 0,02$ до $0,36 \pm 0,02$ дптр/год, $p > 0,05$), а к 18 мес — в 1,5 раза (с $0,43 \pm 0,02$ до $0,28 \pm 0,01$ дптр/год, $p < 0,05$).

В 3-й группе к 36 мес наблюдения получено наиболее выраженное снижение темпов прогрессирования при всех степенях миопии по сравнению с 1-й и 2-й группами с менее продолжительными сроками наблюдения. ГГП снизился в 3-й группе в 2,8 раза — с 0,60 дптр/год до применения атропина до $0,22 \pm 0,02$ на фоне его длительных инстилляций ($p < 0,05$) (табл. 4).

Наиболее заметное и достоверное снижение темпов прогрессирования наблюдали при слабой миопии — в 3,5 раза (с $0,72 \pm 0,06$ до $0,21 \pm 0,04$ дптр/год, $p < 0,001$).

При миопии средней степени, несмотря на выраженное достоверное ($p < 0,05$) снижение ГГП в первые 6 мес применения атропина в 3,1 раза (с $0,55 \pm 0,06$ до $0,18 \pm 0,11$ дптр/год), к 12 мес ГГП начал расти и вырос в 1,6 раза (с $0,18 \pm 0,11$ до $0,28 \pm 0,04$ дптр/год). Тем не менее к 18 мес наблюдалось небольшое снижение темпов прогрессирования — до $0,24 \pm 0,03$ дптр/год, а через 36 мес его применения на фоне продолжающегося ношения ОКЛ наблюдалось достоверное, в 2,7 раза, снижение темпов ГГП по сравнению с исходным (с $0,55 \pm 0,06$ до $0,20 \pm 0,02$ дптр/год, $p < 0,05$).

При высокой миопии снижение темпов прогрессирования в первые 6 мес было незначительным и недостоверным —

Таблица 4. ПЗО и ГГП у пациентов с ОКЛ до и после 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес применения 0,01 % раствора атропина ($M \pm m$)
Table 4. Axial length (AL) and year progression rate (YPR) in patients with OKL before and after 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months of using 0,01 % atropine instillations ($M \pm m$)

Сроки наблюдения Period of follow up	Степень миопии Myopia degree						Все Total n = 145	
	слабая low n = 60		средняя moderate n = 61		высокая high n = 24			
	ПЗО AL	ГГП YPR	ПЗО AL	ГГП YPR	ПЗО AL	ГГП YPR	ПЗО AL	ГГП YPR
После ношения ОКЛ до атропина After wearing OKL before atropine	24,93 ± 0,10	0,72 ± 0,06	25,38 ± 0,11	0,55 ± 0,06	26,21 ± 0,19	0,44 ± 0,05	25,34 ± 0,08	0,60 ± 0,04
После ношения ОКЛ + 6 мес атропина After wearing OKL + 6 months of atropine	24,99 ± 0,10	0,28 ± 0,06	25,43 ± 0,11	0,18 ± 0,11	26,28 ± 0,19	0,43 ± 0,09	25,38 ± 0,08	0,26 ± 0,06
После ношения ОКЛ + 12 мес атропина After wearing OKL + 12 months of atropine	25,01 ± 0,10	0,24 ± 0,04	25,45 ± 0,11	0,28 ± 0,04	26,33 ± 0,19	0,38 ± 0,08	25,34 ± 0,08	0,282 ± 0,030
После ношения ОКЛ + 18 мес атропина After wearing OKL + 18 months of atropine	25,05 ± 0,11	0,236 ± 0,050	25,520 ± 0,109	0,24 ± 0,03	26,37 ± 0,19	0,33 ± 0,05	25,47 ± 0,08	0,25 ± 0,03
После ношения ОКЛ + 24 мес атропина After wearing OKL + 24 months of atropine	25,14 ± 0,13	0,32 ± 0,11	25,57 ± 0,11	0,24 ± 0,03	26,43 ± 0,19	0,33 ± 0,05	25,53 ± 0,09	0,29 ± 0,05
После ношения ОКЛ + 30 мес атропина After wearing OKL + 30 months of atropine	25,11 ± 0,11	0,21 ± 0,04	25,59 ± 0,11	0,22 ± 0,03	26,42 ± 0,19	0,26 ± 0,05	25,52 ± 0,08	0,22 ± 0,02
После ношения ОКЛ + 36 мес атропина After wearing OKL + 36 months of atropine	25,14 ± 0,11	0,21 ± 0,03	25,61 ± 0,11	0,20 ± 0,02	26,49 ± 0,19	0,28 ± 0,04	25,56 ± 0,08	0,22 ± 0,02

Примечание. n — количество глаз.

Note. n — number of eyes.

с $0,44 \pm 0,05$ до $0,43 \pm 0,05$ дптр/год ($p > 0,05$), однако к 12 мес наблюдения ГГП снизился в 1,2 раза (с $0,43 \pm 0,09$ до $0,36 \pm 0,08$ дптр/год, $p > 0,05$), а к 18 мес — в 1,2 раза (с $0,44 \pm 0,05$ до $0,38 \pm 0,08$ дптр/год, $p < 0,05$), к 30 мес наблюдения отмечено дальнейшее снижение темпов прогрессирования — до $0,26 \pm 0,05$ дптр/год. Несмотря на то, что к 36 мес скорость прогрессирования близорукости несколько повысилась, в целом за весь период наблюдения выявлено достоверное снижение ГГП по сравнению с исходным в 1,6 раза (с $0,44 \pm 0,05$ до $0,28 \pm 0,05$ дптр/год, $p < 0,05$).

Таким образом, присоединение инстилляций 0,01 % атропина к ОК-коррекции для терапевтического контроля близорукости оказалось наиболее эффективным при близорукости слабой степени. По мере увеличения сроков сочетанного использования ОК-коррекции и инстилляций атропина эффект торможения прогрессирования увеличивался.

При миопии средней степени тормозящий эффект сочетания ОКЛ и атропина также был достоверно выражен и нарастал по мере увеличения длительности проводимого лечения.

Причины менее выраженного эффекта сочетанного применения ОК-коррекции и инстилляций 0,01 % атропина при миопии высокой степени, очевидно, те же, что и в случае изолированного применения ОК-коррекции. Несмотря на то, что при миопии высокой степени ОК-линзы формируют более значительный, чем при миопии слабой и средней

степени, периферический дефокус [28], это оптическое воздействие оказывается недостаточным для стабилизации миопического процесса, в основе которого при высокой близорукости лежит нарушение структурных и биомеханических свойств склеральной оболочки [29]. В то же время добавление инстилляций атропина может оказать положительное воздействие и на миопическую склеру, поскольку, согласно последним исследованиям, атропин снижает пролиферацию склеральных фибробластов, способствует увеличению ее толщины, тем самым предотвращая ослабление экстракеллярного матрикса склеры и рост ПЗО глаза [30].

Как показали наши предыдущие исследования, применение 0,01 % атропина на фоне ОК-коррекции в течение 18 мес не оказалось негативного воздействия на способность к чтению, поскольку небольшое снижение аккомодационной способности, вызванное инстилляциями слабого раствора атропина, компенсировалось повышением ПА в результате изменения профиля роговицы, волнового фронта и глубины фокусной области [31]. Для оценки влияния длительных инстилляций 0,01 % раствора атропина (до 36 мес) в сочетании с ОК-коррекцией на аккомодационную способность мы изучили динамику ЗОА, ОАО и ПА у детей с миопией (табл. 5).

Полученные результаты показывают, что в конце периода наблюдения значения ОАО незначительно и статистически недостоверно снизились, а ЗОА и ПА сохранились на прежнем (до инстилляций атропина) уровне.

Таблица 5. Динамика ЗОА, ОАО и ПА у пациентов на фоне сочетанного применения ОКЛ и инстилляций 0,01 % раствора атропина
Table 5. Dynamics of relative accommodation reserves (RAR), objective accommodation response (OAR) and pseudo accommodation (PA) in patients during combined use of OKL and instillations of 0.01 % atropine solution

Показатель Parameter	OK до атропина OK before atropine	OK + атропин 6 мес OK + 6 months atropine	OK + атропин 12 мес OK + 12 months atropine	OK + атропин 18 мес OK + 18 months atropine	OK + атропин 24 мес OK + 24 months atropine	OK + атропин 30 мес OK + 30 months atropine	OK + атропин 36 мес OK + 36 months atropine
Возраст, лет Age, years	11,7 ± 0,9	12,2 ± 0,8	12,7 ± 0,8	13,2 ± 0,8	13,7 ± 0,8	14,2 ± 0,8	14,7 ± 0,9
ЗОА, дптр RAR, D	4,32 ± 0,10	4,2 ± 0,2	4,28 ± 0,10	4,3 ± 0,1	4,3 ± 0,1	4,3 ± 0,2	4,3 ± 0,2
ОАО, дптр OAR, D	2,6 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,5 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,1
ПА, дптр PA, D	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,55 ± 0,10	1,57 ± 0,10	1,52 ± 0,10	1,6 ± 0,10

Высокий уровень субъективных показателей аккомодации и способности к чтению на фоне инстилляций атропина объясняется, на наш взгляд, действием ОКЛ, повышающих aberrации и глубину фокуса. В то же время ОАО, отражающий истинную аккомодацию и сократительную способность цилиарной мышцы, демонстрировал тенденцию к снижению за счет действия атропина. Однако благодаря эффекту ПА, возникающему вследствие увеличения глубины фокусной зоны и появления aberrаций оптической системы, возникающей при ОК-коррекции миопии [27], затруднения при работе вблизи на фоне сочетанного лечения отсутствовали.

Таким образом, впервые проведенные в России исследования, оценивающие результаты длительного сочетанного использования двух методов контроля прогрессирующей близорукости у детей: ОК-коррекции и инстилляций сверхмалых доз атропина, показывают хороший эффект такого комбинированного лечения. Необходимо подчеркнуть, что в данное исследование были отобраны дети с заведомо неблагоприятным течением миопии (с прогрессированием на фоне ОК) и в возрасте активного роста и прогрессирования близорукости, поэтому существенное торможение миопического процесса даже в группе повышенного риска его развития свидетельствует о перспективности данной терапии. Хотя использование этого метода при миопии высокой степени не позволяет говорить о его безусловной эффективности, тем не менее полученные положительные результаты обнадеживают и свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. Комбинация ОК-коррекции и инстилляций 0,01 % атропина оказывает выраженный тормозящий эффект у детей с неблагоприятным течением миопии — ее прогрессированием на фоне ночной ОК. Наиболее значительное снижение скорости прогрессирования получено у детей с миопией слабой и средней степени.

2. Результаты совместного применения ОК-коррекции и инстилляций 0,01 % атропина в течение 36 мес показали, что чем длительнее период лечения, тем значительнее эффект стабилизации миопического процесса.

3. Применение 0,01 % атропина в течение 36 мес на фоне ОК-коррекции не оказывает негативного воздействия на качество зрительных функций, поскольку незначительное снижение аккомодационной способности вблизи, вызванное действием сверхмалой дозы атропина, компенсируется повышенной псевдоаккомодацией, обусловленной изме-

нением профиля роговицы, волнового фронта и глубины фокусной области.

Литература/References

1. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Маркосян Г.А. и др. Стrатегически ориентированная концепция оптической профилактики возникновения и прогрессирования миопии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 7–16. [Tartutta E.P., Proskurina O.V., Markossian G.A., et al. A strategically oriented conception of optical prevention of myopia onset and progression. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 7–16 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-7-16>
2. Holden B.A., Fricke T.R., Wilson D.A., et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. Ophthalmology. 2016; 123 (5): 1036–42. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006
3. Pararajasegaram R. VISION 2020 – the right to sight: from strategies to action. Am. J. Ophthalmol. 1999; 128 (3): 359–60. doi: 10.1016/s0002-9394(99)00251-2
4. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А., Ибатуллин Р.А., Ковычев А.С. Предикторы миопии как отправная точка для начала активных мер по предупреждению ее развития. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (3): 107–12. [Tartutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., Ibatulin R.A., Kovychev A.S. Myopia predictors as a starting point for active prevention of myopia development. Russian ophthalmological journal. 2018;11(3):107–12 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-107-112>
5. Liu H.H., Xu L., Wang Y.X., et al. Prevalence and progression of myopic retinopathy in Chinese adults: The beijing eye study. Ophthalmology. 2010; 117: 1763–8.
6. Bullimore M.A., Brennan N.A. Myopia Control: Why Each Diopter Matters. Optom Vis Sci. 2019; 96 (6): 463–5. doi: 10.1097/OPX.0000000000001367
7. Prousali E., Haidich A.B., Fontalis A., et al. Efficacy and safety of interventions to control myopia progression in children: An overview of systematic reviews and meta-analyses. BMC Ophthalmol. 2019; 19 (1): 106. doi: 10.1186/s12886-019-1112-3
8. Gong Q., Janowski M., Luo M., et al. Efficacy and adverse effects of atropine in childhood myopia: A meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 2017; 135 (6): 624–30. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1091
9. Huang J., Wen D., Wang Q., et al. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: A network meta-analysis. Ophthalmology 2016; 123 (4): 697–708. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.11.010
10. Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю. Возможные механизмы тормозящего влияния ортокератологических линз на прогрессирование миопии. Российский офтальмологический журнал. 2008; 1 (2): 26–30. [Tartutta E.P., Verzhanskaya T.Yu. Possible mechanisms of the inhibitory effect of orthokeratological lenses on the progression of myopia. Russian ophthalmological journal. 2008; 1 (2): 26–30 (in Russian)].
11. Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю. Стабилизирующий эффект ортокератологической коррекции миопии (результаты десятилетнего динамического наблюдения). Вестник офтальмологии. 2017; 133 (1): 49–54. [Tartutta E.P., Verzhanskaya T.Yu. Stabilizing effect of orthokeratology lenses (ten-year follow-up results). Vestnik oftalmologii. 2017; 133 (1): 49–54 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133149-54>
12. Cho P., Cheung S.W., Edwards M. The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control. Curr Eye Res. 2005; 30 (1): 71–80. doi: 10.1080/02713680590907256
13. Walline J.J., Jones L.A., Simott L. T. Corneal reshaping and myopia progression. Br. J. Ophthalmol. 2009; 93 (9): 1181–5. doi: 10.1136/bjo.2008

14. Kakita T., Hiraoka T., Oshika T. Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 2011; 52 (5): 2170–4. doi: 10.1167/ios.10-5485
15. Kang P., Swarbrick H. Peripheral refraction in myopic children wearing orthokeratology and gas-permeable lenses. *Optom Vis Sci.* 2011; 88 (4): 476–82. doi:10.1097/OPX.0b013e31820f16fb
16. Нагорский П.Г., Мирсаяфов Д.С., Черных В.В. Влияние ортokerатологической коррекции на темпы прогрессирования миопии. Современная оптометрия. 2014; 77 (7): 37–42. [Nagorsky P.G., Mirsayafov D.S., Chernykh V.V. The influence of orthokeratology on myopia progression rate. Modern optometry. 2014; 7: 37–42 (in Russian)].
17. Gao C., Wan S., Zhang Y., Han J. The Efficacy of Atropine Combined with Orthokeratology in Slowing Axial Elongation of Myopia Children: A Meta-Analysis. *Eye Contact Lens.* 2021; 47(2): 98–103. doi: 10.1097/ICL.0000000000000746
18. Zhang Z., Zhou Y., Xie Z., et al. The effect of topical atropine on the choroidal thickness of healthy children. *Sci Rep.* 2016; 6: 34936. doi: 10.1038/srep34936
19. Zhu Q., Goto S., Singh S., Torres J.A., Wildsoet C.F. Daily or less frequent topical 1% atropine slows defocus-induced myopia progression in contact lens-wearing guinea pigs. *Transl Vis. Sci Technol.* 2022; 11 (3): 26. doi: 10.1167/tvst.11.3.26
20. McBrien N.A., Arumugam B., Gentle A., Chow A., Sahebjada S. The M4 muscarinic antagonist MT-3 inhibits myopia in chick: Evidence for site of action. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2011; 31 (5): 529–39. doi: 10.1111/j.1475-1313.2011.00841.x
21. Song Y.Y., Wang H., Wang B.S., et al. Atropine in ameliorating the progression of myopia in children with mild to moderate myopia: A meta-analysis of controlled clinical trials. *J. Ocul. Pharmacol Ther.* 2011; 27 (4): 361–8. doi: 10.1089/jop.2011.0017
22. Gong Q., Janowski M., Luo M., et al. Efficacy and adverse effects of atropine in childhood myopia: A meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135 (6): 624–30. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1091
23. Prousalis E., Haidich A.B., Fontalis A., et al. Efficacy and safety of interventions to control myopia progression in children: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Ophthalmol.* 2019; 19 (1): 106. doi: 10.1186/s12886-019-1112-3
24. Chia A., Lu Q.S., Tan D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia. 2: Myopia control with atropine 0.01 % eyedrops. *Ophthalmology.* 2016; 123 (2): 391–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.07.004
25. Cho P., Cheung S.W. Discontinuation of orthokeratology on eyeball elongation (DOEE). *Cont Lens Anterior Eye.* 2017; 40 (2): 82–7. doi: 10.1016/j.clae.2016.12.002
26. Вержанская Т.Ю., Тарутта Е.П. Оценка стабилизирующего эффекта ортokerатологической коррекции и длительных инстилляций атропина сверхмалых концентраций при миопии (предварительное сообщение). *Вестник офтальмологии.* 2017; 5: 43–8. [Verzhanskaya T.Yu., Tarutta E.P. Stabilizing effectiveness of orthokeratology and long-term minute-concentration atropine therapy in myopia (draft report). *Vestnik oftalmologii.* 2017; 133 (5): 43–8 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma2017133543-48
27. Тарутта Е.П., Аляева О.О., Егорова Т.С. Оценка аккомодации и псевдоаккомодации на фоне ортokerатологической коррекции миопии. *Российский офтальмологический журнал.* 2014; 7 (2): 68–71. [Tarutta E.P., Alyaeva O.O., Egorova T.S. Assessment of accommodation and pseudo accommodation of myopic patients in ortokeratology. *Russian ophthalmological journal.* 2014; 7 (2): 68–71 (in Russian)].
28. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Толорая Р.Р., Кружкова Г.В. Динамика периферической рефракции и формы глаза на фоне ношения ОК-линз у детей с прогрессирующей миопией. *Российский офтальмологический журнал.* 2016; 9 (1): 62–6. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Toloraja R.R., Kruzhkova G.V. The Dynamics of Peripheral Refraction and Eye Shape in Children with Progressive Myopia Wearing Orthokeratology Lenses. *Russian ophthalmological journal.* 2016; 9 (1): 62–6 (in Russian)].
29. Иомдина Е.Н. Биомеханические и биохимические нарушения склеры при прогрессирующей близорукости и методы их коррекции. В кн.: Аветисов С.Э., Кащенко Т.П., Шамшинова А.М., ред. Зрительные функции и их коррекция у детей. Москва: Медицина; 2005: 163–83. [Iomdina E.N. Biomechanical and biochemical disorders of the sclera in progressive myopia and methods of their correction. In: Avetisov S.E., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M., eds. Visual functions and their correction in children. Moscow: Meditsina; 2005: 163–83 (in Russian)].
30. Upadhyay A., Beuerman R.W. Biological Mechanisms of Atropine Control of Myopia. *Eye Contact Lens.* 2020; 46 (3): 129–35. doi: 10.1097/ICL.0000000000000677
31. Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю. Эффективность ортokerатологической коррекции в сочетании с инстилляциями сверхмалых концентраций атропина при прогрессирующей миопии. *The Eye. Глаз.* 2019; 21 (2 (126)): 22–30. [Tarutta E.P., Verzhanskaya T.Yu. Efficacy of myopia control by combination of orthokeratology and instillation of low-concentration atropine. *The Eye. Glaz.* 2019; 21 (2 (126)): 22–30 (in Russian)]. doi: 10.33791/2222-4408-2019-2-22-30

Поступила: 23.09.2022. Переработана: 02.10.2022. Принята к печати: 03.10.2022
Originally received: 23.09.2022. Final revision: 02.10.2022. Accepted: 03.10.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

¹ Центр ортokerатологии, контроля миопии и сложной коррекции зрения «ИМА Вижн», Ленинский проспект, д. 2а, Москва, 119049, Россия

² Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ — Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, 123098, Россия

Татьяна Юрьевна Вержанская — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры глазных болезней²

Для контактов: Татьяна Юрьевна Вержанская,
verzt@yandex.ru

¹ IMA Vision Orthokeratology, Myopia Control and Complex Vision Correction Center, 2a Leninsky Prospekt, Moscow, 119049, Russia

² Medical Biological University of Innovations and Continuing Education — A.I. Burnazyan Medical Biophysical Center, 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

Tatiana Yu. Verzhanskaya — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist¹, assistant professor of chair of eye diseases²

Contact information: Tatiana Yu. Verzhanskaya,
verzt@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-16-21>

Роль родительского комплаенса в офтальмологической реабилитации пациентов с ретинопатией недоношенных в активной фазе

И.А. Гндоян¹ , Н.А. Адельшина¹, А.В. Петраевский¹, В.В. Ковылин²

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

² ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1», ул. Ангарская, 13, 400081, Волгоград, Россия

Цель работы — оценить степень комплаенса родителей детей с ретинопатией недоношенных (РН) в активной фазе болезни и выделить факторы, влияющие на его формирование. **Материал и методы.** Проведено анкетирование 73 родителей (67 матерей и 6 отцов) детей с РН в активной фазе при помощи пополняемой базы данных, составленной в сервисе Google Forms. Возраст респондентов колебался от 22 до 46 лет (средний возраст — $32,5 \pm 2,0$ года). Регистрировались социально-демографические характеристики (возраст родителей, пол, место проживания, образование; гестационный возраст ребенка на момент рождения и возраст на момент опроса родителей) и данные, отражающие коммуникации с врачебным персоналом и приверженность его рекомендациям, основанные на возможности выбора ответов и ответах открытого типа. Критериями комплаенса считали точное выполнение рекомендаций лечащего врача и одобрение его действий по основным позициям лечебного процесса (применение медикаментов, операция — лазеркоагуляция сетчатки (ЛС), динамическое многоэтапное наблюдение офтальмолога). **Результаты.** 90,4 % респондентов получали основную информацию о заболевании органа зрения своего ребенка от офтальмолога, 15,1 % указали дополнительные печатные источники, 20,5 % отметили использование ресурсов сети Интернет. Отмечены высокие уровни удовлетворенности по полноте полученной информации от врача (76,7 %) и при назначении диагностических исследований и ЛС (100 %). Наиболее высокие показатели комплаенса выявлены у родителей старше 36 лет и родителей пациентов с тяжелой задней агрессивной формой РН. Уровень образования, место жительства, степень недоношенности ребенка не влияли существенно на оценку компетентности врача-офтальмолога. **Заключение.** РН характеризуется клиническими и психологическими особенностями, которые требуют высокого профессионализма и коммуникативности врачей-неонатологов и офтальмологов. Представляется целесообразным также участие в лечебном процессе клинического психолога для своевременной коррекции нарушений комплаенса родителей недоношенного ребенка.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; активная фаза; родители; комплаенс; анкетирование

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Гндоян И.А., Адельшина Н.А., Петраевский А.В., Ковылин В.В. Роль родительского комплаенса в офтальмологической реабилитации пациентов с ретинопатией недоношенных в активной фазе. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 16-21. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-16-21>

The role of parental compliance in the ophthalmological rehabilitation of patients in the active phase of retinopathy of prematurity

Irina A. Gndoyan¹✉, Nadiya A. Adelshina¹, Alexey V. Petrayevsky¹, Vladimir V. Kovylin²

¹ Volgograd state medical university, 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

² Volgograd regional clinical hospital, 13, Angarskaya St. Volgograd, 400081, Russia

volgophthalm@mail.ru

Purpose: to assess the degree of parents' compliance of children with retinopathy of prematurity (ROP) in the active phase of the disease and to identify the factors affecting the formation of the compliance. **Material and methods.** 73 parents (67 mothers and 6 fathers) of active phase ROP-patients were surveyed using a replenishable database created in Google Forms. The respondents' age ranged from 22 to 46 years (averagely, 32.5 ± 2.0 years). The questionnaire involved socio-demographic characteristics (the parents' age and gender, place of residence, education; gestational age of the child at the time of birth, the child's age at the moment of the parental survey) and the data on the communication with medical personnel and adherence to their recommendations. The survey had multiple choice and open-type questions. The criteria for compliance included exact adherence to the recommendations of the attending physician and the approval of their actions concerning the main treatment features (using of medications, resorting to surgery, i.e. laser coagulation of the retina, dynamic multi-stage ophthalmological observation). **Results.** 90.4 % of the respondents received basic information about the eye disease of their child from an ophthalmologist. 15.1 % of respondents mentioned additional printed sources, and 20.5 %, the Internet resources. High levels of satisfaction concerned the completeness of the information received from the doctor (76.7 %) and the appointment of diagnostic examinations and laser coagulation of the retina (100 %). The highest compliance rates were found in parents over 36 yrs. and in the parents of patients with severe posterior aggressive ROP. The level of education, place of residence, the degree of prematurity of the child had no significant impact on the assessment of the competence of the ophthalmologist. **Conclusion.** ROP has specific clinical and psychological features that require high professionalism, and communication skills of neonatologists and ophthalmologists. It is expedient that a clinical psychologist participates in the treatment process so as to ensure timely correction of compliance disorders of the parents of a premature infant.

Keywords: retinopathy of prematurity; active phase; parents; compliance; questionnaire

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: no authors have financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Gndoyan I.A., Adelshina N.A., Petrayevsky A.V., Kovylin V.V. The role of parental compliance in the ophthalmological rehabilitation of patients in the active phase of retinopathy of prematurity. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 16-21 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-16-21>

Ретинопатия недоношенных (РН) — вазопролиферативное поражение глаз недоношенных детей, в основе которого лежит незрелость структур глаза, в частности сетчатки, к моменту преждевременного рождения ребенка [1]. РН приводит к частичной утрате зрительных функций у ребенка, а порой — к полной слепоте и инвалидности по зрению с детства [2, 3]. Бессспорно, данный вид инвалидности более, чем другие, затрудняет адаптацию маленького человека к условиям жизни, обучения, получения профессии, поскольку его социализация в значительной степени основана на информации, полученной при помощи зрительного анализатора, через который к нам поступает более 90 % информации из внешнего мира [4]. Поэтому для сохранения зрения у детей с РН так важна задача стабилизации и регресса патологического процесса в активной фазе [5]. Обращаясь к комплексному решению вопроса обеспечения благоприятных отдаленных исходов, определяющих качество жизни пациентов, перенесших РН, ведущие офтальмологии России указывают на необходимость индивидуального подхода к медицинской и социальной реабилитации [6]. При этом следует отметить, что в решении непростых задач пожизненной реабилитации имеет значение не только применение на практике данных фундаментальных исследований

и использование инновационных методов лечения, но и установление в процессе терапии межличностных контактов в рамках сотрудничества классической триады «врач — ребенок — родители», сокращенной в раннем перинатальном возрасте до двух позиций: «врач — родители». РН относится к проблемам офтальмологии раннего возраста, в котором пациент всецело находится на попечении своих родителей и родственников ближнего круга, и реализация лечебного процесса со стороны пациента возложена именно на них. Известно, что основными предикторами низкой комплаентности в педиатрии считаются особенности самой патологии, психологические проблемы больного, отношение больного и его семьи к лечению заболевания, отсутствие веры пациента в успех, недостаточная осведомленность пациента и его родителей о болезни, длительность лечения, не всегда эффективного и не оправдывающего ожидания больных, нарушение межличностных отношений врача с родителями ребенка [7].

Таким образом, результат успешного лечения зависит, помимо других основополагающих факторов, от тесного и длительного сотрудничества между врачами и родителями ребенка с РН. Комплаенс в такой ситуации базируется на высоком профессионализме и репутации врачей — неонатолога

и офтальмолога [8]. Причем его поддержание требует идеальной коммуникативности данных специалистов, способных доходчиво донести до родителей ребенка с РН информацию о тактике лечения, зачастую меняющейся радикально в зависимости от клинической ситуации и включающей как терапевтические мероприятия, так и хирургические вмешательства, порой неоднократные.

Следует отметить, что многочисленные исследования указывают на особые сложности достижения комплаенса, или комплаентности, в педиатрии в противовес взрослой врачебной практике [9, 10]. Пилотное исследование, проведенное нами для оценки комплаенса у родителей детей с РН, показало некоторые новые аспекты, возникающие при взаимодействии сторон «врач — родители» при исключении из традиционной триады участников лечебного процесса пациента [11]. Это привело нас к мысли расширить рамки исследования.

ЦЕЛЬ работы — оценка степени комплаенса родителей детей с РН в активной фазе и выделение факторов, влияющих на его формирование.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование осуществлялось в методологическом поле социологии медицины с помощью количественного метода социологических исследований — анкетирования. Целевой аудиторией стали родители недоношенных детей, наблюдавшихся в перинатальных стационарах Волгоградской области с признаками активной фазы РН. Использована специально разработанная электронная анкета, составленная в сервисе Google Forms с соблюдением принципов биоэтики и анонимности анкетирования [12]. Данный формат оказался удобен для респондентов, поскольку была реализована возможность заполнения анкеты на мобильном устройстве. Кроме того, электронное анкетирование, которое проводилось в период с мая 2020 г. по февраль 2021 г., исключило необходимость личных контактов в условиях сложной эпидемиологической обстановки, вызванной распространением новой коронавирусной инфекции. Обезличенность респондентов, обеспеченная использованием электронной анкеты, позволила также избежать необходимости получения добровольного согласия на участие в исследовании. Проведенный анонимный опрос был выполнен также с соблюдением конфиденциальности. Ссылка на анкету предоставлялась родителям для самостоятельного заполнения. Текст опросника сопровождался инструкцией по его заполнению для более четкого соблюдения методики исследования.

Всего проанкетировано 73 человека. В качестве респондентов для участия в анкетировании отбирались только родители недоношенного ребенка, страдающего РН в активной ее фазе, иные родственные взаимоотношения с пациентом исключались. Матери составили 91,8 % респондентов (67 человек), отцы — 8,2 % (6 человек). Следует отметить, что возможность привлечения отцов к анкетированию мы считаем одним из преимуществ использования электронной анкеты на сервисе Google Forms с учетом менталитета отечественных родителей и типичного распределения их ролей в контакте с медицинским персоналом.

Возраст респондентов колебался от 22 до 46 лет (в среднем $32,5 \pm 2,0$ года), распределение по возрастным группам было следующим: 22–27 лет — 16 (21,9 %) человек, 28–35 лет — 35 (47,9 %) человек, старше 36 лет — 22 (30,1 %) человека. Возраст матерей варьировал от 17 до 46 лет (в среднем $32,10 \pm 0,32$ года), возраст отцов — от 33 до 46 лет (в среднем $37,2 \pm 2,3$ года).

Критериями достижения комплаенса родителей мы считали точное выполнение рекомендаций лечащего врача и одобрение его действий по основным позициям лечебного процесса (применение медикаментов, операция — лазеркоагуляция сетчатки (ЛС), динамическое многоэтапное наблюдение офтальмолога). Для исследования полноты комплаенса определялась его степень при помощи балльной оценки. Отнесение к определенному уровню выполнялось на основании суммарного количества баллов при ответах на группу вопросов, отражавших приверженность родителей к выполнению врачебных рекомендаций по лечению и наблюдению детей. Намеренно учитывались вопросы не о мнениях и суждениях родителей, а только те, которые отражали их реальные поведение и действия. С нашей точки зрения, именно они могут быть использованы для оценки степени комплаентности. Таким образом, в анкету были заложены 5 возможных вариантов ответов на конкретный вопрос, и балльный «вес» ответа имел следующие градации: «0» — отказ от выполнения, «0,3» — неполное и нерегулярное выполнение назначений, «0,5» — не всегда полное и регулярное выполнение, «0,7» — выполнение после длительного обдумывания и анализа дополнительной информации, «1» — всегда полное и регулярное выполнение. Набранные баллы суммировались по каждому респонденту, и их суммарные значения указывали на принадлежность анкетируемого родителя к определенному уровню комплаенса: 4 и более баллов — уровень А (максимальный), 3,0–3,9 балла — уровень Б (средний), менее 3 баллов — уровень С (низкий).

Статистическая обработка и интерпретация данных осуществлялись методами анализа частотных распределений и таблиц сопряжения в пакетах программ IBM SPSS Statistics 23.0, Microsoft Office Excel (2016). Использованные методы обработки и анализа данных адекватны целям и достаточны для реализации задач исследования.

Полученные данные использовались исключительно в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении анализа данных нам представилось важным оценить влияние на родительский комплаенс не только возраста, но также места проживания и уровня образования.

В г. Волгограде проживали 36 (49,3 %) человек из опрошенных, 25 (34,2 %) человек — в других городах региона, 12 (16,5 %) человек — в сельских поселениях. Таким образом, доля городских жителей среди родителей составляла почти 84 %, что, возможно, сказалось на результатах ответов, поскольку известно, что сельские жители имеют значительно более низкий уровень информированности о заболеваниях, их факторах риска, чем городские [13].

Уровень образования респондентов варьировал от общего среднего (8 человек, 11,0 %) до среднего профессионального (26 человек, 35,6 %) и высшего (39 человек, 53,4 %).

На момент участия в анкетировании у детей респондентов была диагностирована различная стадия активной фазы РН: I стадия — у 13 (17,8 %) человек, II стадия — у 29 (39,7 %) человек, III стадия — у 15 (20,5 %) детей, задняя агрессивная форма — у 3 (4,1 %) человек. В 16,4 % случаев (12 человек) респонденты затруднились с ответом на этот вопрос, что говорит либо об их недостаточной осведомленности, что отчасти может быть связано с недоработкой по информированию родителей со стороны лечащего врача, либо с безоговорочным доверием ему же.

Важная сторона контакта врача и родителей пациентов — предоставление офтальмологом полной своевременной

информации о причинах, особенностях течения болезни, состоянии здоровья глаз у ребенка. Так, на вопрос «*Удовлетворены ли вы тем, насколько подробно врач-офтальмолог объяснил вам причины, течение и способы лечения заболевания глаз у ребенка?*» были получены следующие ответы. Однозначно «да» ответили 56 (76,7 %) человек, «скорее да» — 14 (19,2 %) человек, «скорее нет» — 1 (1,4 %) человек, «однозначно нет» — 0, «затрудняюсь ответить» — 2 (2,7 %) человека. При этом более удовлетворены диалогом с врачом матери (97 %), нежели отцы (83,4 %), что, очевидно, объясняется большими возможностями и доступностью контакта матерей с медицинскими работниками при пребывании их в стационаре. Чем старше родители, тем большую удовлетворенность они демонстрируют, что, скорее всего, сопряжено со сложившимся традиционно в нашем обществе более уважительным отношением лиц более старшего возраста к врачам. Обращает на себя внимание и тот факт, что абсолютную (100 %) удовлетворенность полученными от врача объяснениями отмечают родители пациентов с наиболее тяжелой, задней агрессивной формой РН. Вероятно, это связано с тем, что врачи-офтальмологи стараются максимально полно информировать родителей о неблагоприятной клинической форме заболевания.

Отрадно то, что, отвечая на вопрос «*Были ли вы информированы о последствиях РН, возможных при отказе от лечения?*», всего 4 (5,5 %) участника опроса отметили, что врач совершенно не давал им такой информации. Таким образом, ответы на блок вопросов относительно осведомленности о заболевании показывают, что врачи уделяют достаточное время информированию родителей о заболевании их ребенка и доходчиво доносят до них необходимые сведения.

Следующим весьма важным для создания доверительных взаимоотношений между участниками лечебного процесса представляется вопрос о способах предоставления информации о заболевании, в данном случае о РН. Наибольшая группа респондентов — 66 (90,4 %) человек — узнали подробности о заболевании в личной беседе с офтальмологом, 11 (15,1 %) человек указали в качестве важного источника информации печатные носители (памятка, буклеть, стенд). Пятая часть респондентов отметила, что при поиске полной информации они воспользовались ресурсами сети Интернет. Подавляющее большинство не ограничились каким-либо одним источником информации, а собирали сведения в том числе на форумах, чатах, на лекциях в лечебном учреждении. Таким образом, медицинскому персоналу следует иметь в виду возможность получения медицинской информации не только от врача, но и из других источников (друзья, близкие, СМИ, Интернет, научно-познавательная литература), что предъявляет более высокие требования к самому врачу, его компетентности, коммуникативным способностям.

В настоящее время врачу часто приходится иметь дело с псевдограмотностью населения, с более независимыми суждениями пациентов, что может отразиться на комплаентности, и доктору нужно учиться использовать возможности пациентов получать информацию из других источников для улучшения комплаентности [7]. Однако следует подчеркнуть тот интересный факт, что, несмотря на современную увлеченность родителей интернет-информированием по медицинским вопросам, именно верbalному контакту с врачом, по нашим данным, придавали большее значение респонденты в двух группах: сельские жители (75,0 %) и лица с более высоким уровнем образования (76,9 %), причем среди участников опроса, живущих в сельских поселениях, лиц с высшим образованием не было.

Особое внимание при анализе данных опроса уделялось таким аспектам, как отношение родителей к назначаемому лечению при РН и отношение родителей к личности врача.

В ходе скрининговых осмотров и при мониторинге активной фазы РН одним из условий качественной диагностики является достижение максимально возможного мидриаза для детального осмотра периферии глазного дна недоношенного ребенка. К сожалению, в настоящее время в РФ в доступном арсенале местных офтальмологических средств отсутствуют глазные капли 0,1 % раствора атропина сульфата. Препарат в данной концентрации имеется только в ампулах для парентерального введения. Широко используемый во взрослой практике мидриатик мидримакс (фиксированная комбинация тропикамида 0,8 % и фенилэфрина гидрохлорида 5 %), согласно инструкции, противопоказан к применению в детском возрасте до 12 лет (инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мидримакс®; регистрационный номер: ЛП-000966).

С учетом данных ограничений, а также того, что оба указанных препарата обладают рядом побочных эффектов, как местных, так и системных, они применялись только после получения информированного согласия родителей.

В ходе анкетирования родители отвечали на вопрос о согласии на использование глазных капель. Дали согласие сразу 59 (80,8 %) человек, 14 (19,2 %) человек предварительно изучили возможный вред здоровью ребенка (побочные эффекты, осложнения), но никто из опрошенных от применения глазных капель не отказался. Каждый пятый респондент проверил назначения врача именно с точки зрения безопасности препарата.

Одним из важных этапов в лечении РН является проведение ЛС при достижении порогового состояния заболевания. Половина родителей, детям которых было рекомендовано это вмешательство, дали согласие не сразу, а изучив предварительно информацию о ЛС при РН из различных источников.

Молодые родители (моложе 27 лет) легче согласились на операцию, лишь третья часть из них обратились за дополнительной информацией; возрастные родители (старше 36 лет) разделились в этом вопросе на две равные группы. Наличие тяжелых форм заболевания (задняя агрессивная РН) у ребенка вовсе не означает легкое и быстрое согласие на операцию. Половина родителей помимо беседы с врачом подключили альтернативные источники информации (Интернет, общение с другими родителями). В итоге никто из респондентов от назначенной ребенку ЛС под наркозом не отказался.

Логично было с нашей стороны предполагать, что на данные опроса могло влиять исходное состояние здоровья ребенка (стадия развития РН), которое определяет психоэмоциональный статус родителей. Психоэмоциональный фон матери и отца маленького пациента с РН складывается из многих составляющих, в том числе и впечатлений от общения с врачами: неонатологом, педиатром, анестезиологом-реаниматологом и особенно детским офтальмологом [8]. Безусловно, каждый из врачей в данной ситуации участвует как в лечении инвалидизирующего заболевания, так и в психологической поддержке семьи, но, как правило, именно офтальмолог выполняет трудную миссию по первому оповещению родителей и сопреживает с ними тяжесть полученной информации.

Среди импонирующих личностных качеств врача-офтальмолога родители отметили следующие: внимательность — 83,6 % респондентов (внимательный врач не пропустит начальные симптомы болезни), доброжелательность — 61,6 %

(готовность помочь ребенку сближает врача и родителей как союзников), уверенность — 58,9 % (убежденность в правоте принимаемых решений передается и родителям). Многие грани личности врача отмечены респондентами как важные (вежливость, общительность, спокойствие). Однако двум (2,7 %) участникам опроса личностные качества офтальмолога оказались вообще не важны.

Всего однажды (1,4 %) врач проявил спешку при беседе с родителями. Не отмечено ни одного случая проявления раздражения, грубости, нетерпеливости, безразличия. Компетентность лечащего врача-офтальмолога безоговорочно признается подавляющим большинством респондентов — в 86,3 % случаев, относительно подтверждается в 13,7 %, причем в равной степени материами и отцами. Никто из участников опроса не высказал сомнений в компетентности врача и не затруднился в ответе на этот вопрос. Более уверены в компетентности врача лица старшей возрастной категории (старше 36 лет), менее — молодые родители (младше 27 лет). Уровень образования, место жительства, степень недоношенности ребенка (гестационный возраст) не приводили к существенным различиям в оценке компетентности. Родители детей с тяжелыми формами РН однозначно считали офтальмолога компетентным в 100 % случаев.

Вопрос о доверии лечащему врачу-офтальмологу вызвал затруднения лишь у 2,7 % респондентов, остальные 97,3 % доверяют врачу безусловно. Большинство среди затруднившихся с ответом — молодые родители с высоким уровнем образования.

Анализ ответов на один из ключевых вопросов анкеты — об одобрении тактики врача в ходе лечения РН — показал следующую картину. Одобряли полностью действия врача 93,2 % опрошенных, затруднились с ответом — 6,8 %, отрицательных ответов не зафиксировано. Сложнее было ответить на этот вопрос отцам (доля затруднившихся составила 16,7 % от общего числа респондентов), чем материам (6,0 %), родителям старшего возраста (9,1 %), лицам с более низким образовательным уровнем (12,5 %), жителям села (10 %).

Все участники опроса показали высокий уровень ответственности за приверженность к лечению, отвечая на вопрос о продолжении лечения РН после выписки из стационара. Никто из пациентов не прекратил лечение самостоятельно.

На уточняющий вопрос о регулярном выполнении одного из видов врачебных назначений (об инстилляциях глазных капель) родители ответили следующим образом. Строго следовали врачебным предписаниям 83,6 % респондентов, старались следовать — 5,5 %, не регулярно выполняли — 11,0 %. Не очень дисциплинированными оказались родители более молодого и более старшего возраста (12,5 и 13,6 % соответственно) и, как ни странно, лица с более высоким уровнем образования. Абсолютно ответственно вели себя родители детей с тяжелыми формами РН: они в 100 % случаев строго выполняли назначения.

Важное условие тщательного мониторинга течения РН — динамическое наблюдение пациента, о реализации которого можно судить по ответам на вопрос о регулярном посещении офтальмолога. 90,4 % участников опроса строго придерживались графика визитов, а 9,6 % посещали врача нерегулярно. Среди последних преобладали молодые (младше 27 лет) родители, лица с более низким уровнем образования и сельские жители. Как и при ответе на предыдущий вопрос, родители детей с тяжелыми формами РН, в частности с задней агрессивной, демонстрировали 100%-ную дисциплинированность. Естественно, что высокий риск развития слепоты у ребенка диктует высокий уровень ответственности родителей.

Обобщающий анализ результатов анкетирования по отобранным переменным, характеризующим поведение родителей пациентов с РН в конкретной ситуации лечебного процесса [12], позволил определить три различных уровня комплаентности, а также число родителей, продемонстрировавших их.

Уровень А — максимальный: безоговорочное согласие на выполнение медицинских вмешательств и безоговорочная приверженность назначенному лечению, его показали 67,12 % опрошенных.

Уровень Б — средний: согласие и приверженность лечению по главенствующим позициям, что продемонстрировали 24,65 % респондентов.

Уровень С — низкий: сомнения в целесообразности некоторых элементов лечения, обусловленное большей частью страхом негативных последствий отдельных методик (наркоз, оперативное вмешательство и др.) и побочных эффектов медикаментов, а также невысокий уровень исполнительской дисциплины отмечены у 8,22 % участников опрошенных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплаенс — понятие многогранное, на его формирование влияют социальные, клинические, психологические, эмоциональные факторы и коммуникативные свойства личностей, участвующих в лечебном процессе как со стороны медицинского персонала, так и со стороны родителей, представляющих интересы недоношенных детей. В конкретных условиях развития у ребенка РН, опасного инвалидизирующего заболевания, степень приверженности лечению может претерпевать существенные отклонения от требуемого по медицинским показаниям. Понимание тяжелого прогноза заболевания, к сожалению, не всегда способствует мобилизации всех сил и ресурсов семьи. В части случаев у отдельных родителей со временем может возникнуть мысль о бесперспективной трате средств и времени на лечение и обследование больного ребенка. Таким образом, все особенности, присущие клинической и психологической сторонам РН, предъявляют высокие требования к профессионализму, коммуникативности врачей — неонатолога и офтальмолога, а также диктуют целесообразность участия в лечебном процессе клинического психолога для своевременной коррекции нарушений комплаенса родителей недоношенного ребенка.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Ретинопатия недоношенных, активная фаза. Москва; 2017. [Clinical recommendations. Prematurity retinopathy. Moscow; 2017 (in Russian)].
2. Gilbert C. Worldwide causes of blindness in children. In: Wilson M. E., Saunders R. A., Saunders R. H., eds. Pediatric ophthalmology: Current thought and a practical guide. Berlin: Heidelberg: Springer-Verlag; 2009: 48–60.
3. Розенталь П.В. Ретинопатия недоношенных как доминирующая проблема неонатальной офтальмологии. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 12–9. [Rozental P.V. Retinopathy of premature infants as a main problem of neonatal ophthalmology. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2014; 13 (2): 12–9. doi: 10.15690/vsp.v13i2.968 (in Russian)].
4. Косицкий Г.И., ред. Физиология человека. 3-е издание, перераб. и доп. Москва: Медицина: 1985. [Kosickij G.I., eds. Human physiology. 3rd ed., revised and supplemented. Moscow: Meditcina: 1985. (in Russian)].
5. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Денисова Е.В. Современные тенденции лечения активной ретинопатии недоношенных. Ars Medica. 2009; 9 (19): 158–61. [Katargina L.A., Kogoleva L.V., Denisova E.V. Current trends in the treatment of active retinopathy of prematurity. Ars Medica. 2009; 9 (19): 158–61 (in Russian)].
6. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Профилактика слепоты и слабовидения у детей с ретинопатией недоношенных. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 265–70. [Neroev V.V., Katargina L.A., Kogoleva L.V. The prevention of blindness and visual impairment in children with retinopathy of prematurity. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2015; 14 (2): 265–70 (in Russian)]. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1296

7. Микиртичан Г.Л., Каурова Т.В., Очкур О.К. Комплаентность как медико-социальная и этическая проблема педиатрии. Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (6): 5–10. [Mikirtichan G.L., Kaurova T.V., Ochkur O.K. Compliancy as a medico-social and ethic problem of pediatrics. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2012; 11 (6): 5–10 (in Russian)].
8. Дубович Е.Г., Полунина Н.В., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Проблемы консультирования родителей детей с ретинопатией недоношенных. Практика педиатра. 2011; 7: 12–7. [Dubovich E.G., Polunina N.V., Keshishyan E.S., Saharova E.S. Problems of parents consulting in retinopathy of prematurity children. Praktika pediatra. 2011; 7: 12–7 (in Russian)].
9. Dawood O.T., Izham M., Ibrahim M.I.M., Palaian S. Medication compliance among children. World J. Pediatr. 2010; 6 (3): 200–2. doi: 10.1007/s12519-010-0218-8
10. Winnick S., Hartman A., Toll D. How do you improve compliance? Pediatrics. 2005; 115 (6): e718–24. doi: 10.1542/ped.2004-1133
11. Гндоян И.А., Адельшина Н.А., Ковылин В.В. Исследование родительского комплаенса в рамках двустороннего сотрудничества при ретинопатии недоношенных (предварительное сообщение). Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65 (4): 228–9. [Gndoyan I.A., Adelshina N.A., Kovylin V.V. Study of parental compliance in bilateral cooperation in retinopathy of prematurity (preliminary report). Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2020; 65 (4): 228–9 (in Russian)].
12. Гндоян И.А., Адельшина Н.А., Шербакова Л.Н. Пополняемая база данных «Оценка родительского комплаенса пациентов с ретинопатией недоношенных в активной фазе»: свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021623029 от 20.12.2021. [Gndoyan I.A., Adelshina N.A., Scherbakova L.N. Refillable database “Assessment of parental compliance in patients with retinopathy of prematurity in the active phase”: certificate of state registration of the database No. 2021623029, 20.12.2021 (in Russian)].
13. Садреева Д.С. Качество жизни и психосоматический портрет больных артериальной гипертонией сельских жителей Самарской области. Аспирантский вестник Поволжья. 2009; 3–4: 69–74. [Sadreeva D.S. Quality of life and psychosomatic «portrait» of arterial hypertension patients of rural residents of the Samara region. Aspirantskij vestnik Povolzh'ja. 2009; 3–4: 69–74 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: И.А. Гндоян, А.В. Петраевский — концепция, дизайн и организация исследования, написание и редактирование статьи; Н.А. Адельшина — сбор и обработка данных, написание статьи; В.В. Ковылин — сбор и статистическая обработка данных.

Author's contribution: I.A. Gndoyan, A.V. Petrayevsky — concept, design and organization of the study, writing and editing of the article; N.A. Adelshina — data collection and processing, writing of the article; V.V. Kovylin — data collection and processing.

Поступила: 07.02.2022. Переработана: 23.02.2022. Принята к печати: 01.03.2022
Originally received: 07.02.2022. Final revision: 23.02.2022. Accepted: 01.03.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Ирина Асатуровна Гндоян — д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой офтальмологии

Надия Анверовна Адельшина — канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней — 2

Алексей Владимирович Петраевский — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии

ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1», ул. Ангарская, д. 13, 400081, Волгоград, Россия

Владимир Викторович Ковылин — канд. мед. наук, заведующий отделением микрохирургии глаза (детским)

Для контактов: Ирина Асатуровна Гндоян,
volgophthalm@mail.ru

Volgograd state medical university, 1, pl. Pavshikh bortsov, Volgograd, 400131, Russia

Irina A. Gndoyan — Dr. of Med. Sci., associate professor, head of chair of ophthalmology

Nadiya A. Adelshina — Cand. of Med. Sci., associate professor, chair of surgical diseases — 2

Alexey V. Petrayevsky — Dr. of Med. Sci., professor, chair of ophthalmology

Volgograd regional clinical hospital, 13, Angarskaya St. Volgograd, 400081, Russia

Vladimir V. Kovilin — Cand. of Med. Sci., head of pediatric eye microsurgery department

Contact information: Irina A. Gndoyan,
volgophthalm@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-22-28>

Механизмы терапевтического эффекта богатой тромбоцитами плазмы в хирургии макулярного разрыва

Н.С. Демченко[✉], А.Ю. Клейменов, В.Н. Казайкин

АО «Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза"», ул. Академика Бардина, д. 4а, Екатеринбург, 620149, Россия

Цель работы — описать механизмы лечебного воздействия на сетчатку компонентов богатой тромбоцитами плазмы (БоТП) в хирургии макулярных разрывов (МР). **Материал и методы.** Представлены результаты применения аутологичной БоТП в 36 случаях хирургического лечения глаз с идиопатическим сквозным МР размером от 96 до 932 мкм (в среднем $546,4 \pm 49,8$ мкм). Острота зрения с коррекцией до операции составляла от 0,04 до 0,2 ($0,09 \pm 0,01$). Количество клеточных элементов во фракциях БоТП определялось на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Германия). **Результаты.** Через 2 мес после операции у всех пациентов наблюдалось восстановление всех слоев сетчатки в области МР, острота зрения с коррекцией повысилась до 0,2–0,6 ($0,40 \pm 0,04$). В течение 6 мес после операции у 35 (97%) пациентов рецидивов МР не было. Предложена методика оценки качества БоТП по содержанию в ней больших тромбоцитов. Описаны основные механизмы лечебного действия БоТП. **Заключение.** Накопление данных об эффективном применении компонентов БоТП позволит планировать более широкое ее использование в лечении дегенеративных, инфекционных, посттравматических и других нарушений структур глаза. Оценка качества БоТП по содержанию в ней функционально активных тромбоцитов поможет более эффективно применять БоТП в офтальмологии.

Ключевые слова: макулярный разрыв; богатая тромбоцитами плазма

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Благодарность: Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам клинико-диагностической лаборатории Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза» А.В. Шалагину и Т.Ю. Кожариной за приготовление БоТП и исследование ее клеточного состава.

Для цитирования: Демченко Н.С., Клейменов А.Ю., Казайкин В.Н. Механизмы терапевтического эффекта богатой тромбоцитами плазмы в хирургии макулярного разрыва. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 22-8.
<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-22-28>

Mechanisms of the therapeutic effect of platelet-rich plasma in macular hole surgery

Nadezhda S. Demchenko[✉], Andrey U. Kleymenov, Viktor N. Kazaykin

Ekaterinburg Eye Microsurgery Center, 4a, Academician Bardin St., Ekaterinburg, 620149, Russia
medichkan@mail.ru

Purpose: to describe the mechanisms of the therapeutic effect of platelet-rich plasma (PRP) components on the retina in macular hole (MH) surgery. **Material and methods.** The results of autologous PRP use in 36 cases of surgical treatment of eyes with idiopathic full-thickness MH sized 96 to 932 μm (ave. 546.4 ± 49.8 μm) are presented. Corrected visual acuity before surgery was 0.04 to 0.2 (0.09 ± 0.01). The quantity of cell elements in PRP fractions was determined using a hematological analyzer Sysmex XS-500i (Germany). **Results:** 2 months after the operation, all retinal layers in the MH area were found to restore in all patients, who showed an increase in visual acuity to 0.2–0.6 (0.40 ± 0.04). 35 patients (97%) had no MH relapse over the 6-month post-surgery period. A technique was proposed to evaluate the quality of

PRP by the presence of large platelets. The mechanisms of the therapeutic effect of PRP components on the retina were presented. Conclusion. The collection of data on the effectiveness of PRP components is instrumental in planning its wider use in the treatment of degenerative, infectious, post-traumatic and other disorders of eye structures. The evaluation of PRP quality by the content of functionally active platelets will also contribute to more effective PRP use in ophthalmology.

Keywords: macular hole; platelet-rich plasma

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

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

Acknowledgement. The authors are grateful to A.V. Shalagin and T.Yu. Kozharina of the clinical diagnostic laboratory of the Ekaterinburg Eye Microsurgery Center, who prepared PRP and determined its cellular composition.

For citation: Demchenko N.S., Kleymenov A.U., Kazaykin V.N. Mechanisms of the therapeutic effect of platelet-rich plasma in macular hole surgery. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 22-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-22-28>

Макулярный разрыв (МР) относится к ведущим причинам необратимой потери зрения и слепоты в развитых странах мира у лиц старше 50 лет [1]. Классическим методом хирургического лечения МР является 3-портовая витрэктомия, окрашивание и удаление внутренней пограничной мембранны с последующей тампонадой витреальной полости газовоздушной смесью. После операции возможно несмыкание и повторные рецидивы МР с прогрессирующей потерей зрения. В связи с этим ведутся поиски новых способов лечения МР. В нашей клинике была применена технология PRP-терапии (pure-platelet-rich plasma), которая предполагает использование богатой тромбоцитами плазмы (БоТП). PRP-терапия — это введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы пациента в рану для направленного ее заживления, ускорения регенерации, стимуляции роста собственных клеток и продукции межклеточного матрикса. БоТП была использована в качестве дополнительного элемента для смыкания макулярного разрыва в ходе оперативного вмешательства [Казайкин В.Н., Клейменов А.Ю., Пономарев В.О., Дутлякова А.Д. Способ хирургического лечения макулярного разрыва сетчатки. Патент РФ 2773204].

PRP-терапия основана на том, что клеточные компоненты БоТП, выделяя различные биологически активные вещества (факторы роста, цитокины, хемокины, лизосомальные ферменты, белки адгезии) поддерживают все фазы каскада reparations, восстановления целостности тканей (воспаление, пролиферацию, ремоделирование и реваскуляризацию). Жидкая часть БоТП содержит факторы свертывания крови и фибриноген, который, формируя сгусток, обеспечивает тампонаду макулярного разрыва и создает матрицу для межклеточных взаимодействий в процессе reparations сетчатки. PRP-терапия применяется для заживления ран в различных областях медицины уже более 30 лет, в том числе и в офтальмологии [2–8].

ЦЕЛЬ работы — описать механизмы лечебного воздействия на сетчатку компонентов БоТП в хирургии МР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование вошли 36 глаз 36 пациентов, прооперированных в Екатеринбургском центре МНТК «Микрохирургия глаза» по поводу идиопатического сквозного МР размером от 96 до 932 мкм (в среднем $546,4 \pm 49,8$ мкм). Острота зрения с коррекцией до операции составляла от 0,04 до 0,2 ($0,09 \pm 0,01$). Выполняли 3-портовую 25–27G-витрэктомию, выделение и удаление задней гиалидной мембранны. Далее проводили окрашивание и удаление внутренней пограничной мембранны, затем заменяли ирригационный раствор на воздух. Следующим этапом наносили в зону МР 0,05 мл чистой БоТП. Через минуту наносили на образовавшуюся пленку каплю перфторорганического

соединения (ПФОС) и сразу заменяли воздух на ирригационный раствор. Через 5 мин пассивно аспирировали ПФОС.

Для приготовления аутологичной БоТП использовали контейнеры Ycellbio-Kit (Ycellbio Medical Co., Ltd, Южная Корея), в которых производилось двукратное центрифугирование (3200–3400 об/мин в течение 4 мин на центрифуге CM-6M, ELMI, Латвия) венозной крови пациента с антикоагулантом (3,2 % цитрат натрия с дексдрозой). В результате центрифугирования получали БоТП, которая состояла из двух фракций: лейкотромбоцитарного слоя (L-PRP — leucocyte-platelet-rich plasma) и фракции чистой БоТП (P-PRP — pure-platelet-rich plasma).

Измерение количества клеточных элементов во фракциях БоТП проводили на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Sysmex, Германия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета Statistica.10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате хирургического лечения полное закрытие МР и анатомическое восстановление макулы достигнуто у 35 (97 %) пациентов. В одном случае был рецидив, обусловленный нарушением технологии операции: произошло частичное механическое смещение пленки фибрина канюлей при замене ПФОС на воздух. У остальных пациентов операционных и послеоперационных осложнений не наблюдалось. По данным рандомизированного контрольного исследования M. Paques и соавт. [9], при лечении МР III и IV стадии с использованием чистой БоТП анатомический успех лечения был достигнут в 98 % случаев против 82 % в группе без использования адьювантов, в частности БоТП. В работе A.A. Шпака и соавт. [10] при применении БоТП успех лечения был достигнут в 100 % случаев против 92,3 % в группе без использования БоТП.

В первый день после операции пациентам проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ): на поверхности сетчатки визуализировалась фибриновая пленка, в местах прикрепления которой к сетчатке наблюдались своеобразные фокальные тракции, изменявшие ее профиль. Однако ближе к концу первой недели фибрин рассасывался, профиль макулы восстанавливается. Острота зрения с коррекцией после операции повысилась до $0,2\text{--}0,6$ ($0,40 \pm 0,04$).

У 20 пациентов провели гематологический анализ БоТП, показавший, что в лейкотромбоцитарном слое (ЛТС) концентрация тромбоцитов составляет $6555,8 \pm 506,7 \times 10^3/\text{мкл}$, больших тромбоцитов (P-LCR) $-1830,52 \pm 202,27 \times 10^3/\text{мкл}$, лейкоцитов $-99,3 \pm 38,1 \times 10^3/\text{мкл}$. В области чистой БоТП (P-PRP) концентрация тромбоцитов равнялась $2600,4 \pm 329,9 \times 10^3/\text{мкл}$, больших тромбоцитов (P-LCR) $-675,65 \pm 117,78 \times 10^3/\text{мкл}$, лейкоцитов $-1,49 \pm 0,58 \times 10^3/\text{мкл}$.

Клинический пример. Во время оперативного вмешательства на МР (рис. 1, А) после выполнения витрэктомии, окрашивания и удаления внутренней пограничной мембранны, замены ирригационных растворов на воздух в зону МР наносили 0,05 мл аутологичной БоТП, посредством которой за несколько секунд в МР формировался фибрино-клеточный сгусток (рис. 1, Б). В первые сутки после операции на ОКТ наблюдалось прочное смыкание МР за счет фибрино-клеточного тромба и положительная динамика остроты зрения у пациента (рис. 1, В) в сравнении с дооперационным периодом (см. рис. 1, А). Через 2 мес наблюдения на ОКТ зафиксирован полный лизис фибрино-клеточного сгустка и полная репарация ткани сетчатки. Зафиксирована положительная динамика остроты зрения пациента по сравнению с первыми сутками после операции (рис. 1, Г).

Аналогичные результаты наблюдались у 35 из 36 пациентов, у которых в течение 6 мес после операции рецидивов МР не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тромбоциты участвуют в регенерации тканей за счет факторов роста (VEGF, PDGF, FGF, EGF, IGF, TGF, FGF, Ang) и других активных молекул (хемокинов, арахидоновой кислоты, фибриногена, серотонина, адениловых нуклеотидов и др.) [12, 13]. Влияние факторов роста на поведение клеток и последовательность регенерации тканей широко изучены [14, 15]. Показано, что за счет широкого спектра факторов роста БоТП стимулирует образование коллагена, ускоряет регенерацию тканей, индуцирует рост сосудов, эпителиальных и мезенхимальных клеток, обеспечивает гемостаз, обладает противовоспалительным потенциалом [16]. В основе этих эффектов лежит синергичное взаимодействие с местными клетками сетчатки, определяющее специфические реакции пролиферации, клеточной миграции и синтез экстрацеллюлярного матрикса [17].

Механизмы лечебного воздействия БоТП. Лечебный эффект БоТП обусловлен ее компонентами: тромбо-лейкоцитарной массой и компонентами плазмы (фибриноген, факторы свертывания и другие молекулы). При контакте с МР происходит моментальное (за несколько секунд) свертывание плазмы с формированием рыхлого сгустка, состоящего из нитей фибрлина, тромбоцитов, небольшого количества лейкоцитов, который механически закупоривает МР. При этом фиксация сгустка к раневой поверхности обеспечивается специфическими рецепторными связями тромбоцитов к коллагену. Тромбоциты, соприкасаясь с элементами внутренней пограничной мембранны сетчатки (базальная мембрана, глиальные отростки клеток Мюллера), компонентами межклеточного пространства (коллагеновые волокна, протеогликаны, гиалуроновая кислота) стремятся к адгезии и агрегации. Они активируются, превращаются в сфероциты, имеющие множество отростков, размер которых может существенно превышать поперечник самих тромбоцитов. Возникновение псевдоподий обеспечивает быстрый контакт отдельных тромбоцитов между собой (рис. 2).

Тромбоциты адгезируют к коллагеновым волокнам посредством специфических гликопротеиновых рецепторов (GpVI, GpIV и GpIa/IIa), либо посредником выступает фактор фон Виллебранда, находящийся в плазме и в гранулах тромбоцитов. Фактор фон Виллебранда обладает тремя активными центрами, два из которых соединяются с рецепторами тромбоцитов (GpIb), а один — с коллагеном. Одновременно на тромбоцитах экспрессируются рецепторы к фибриногену (GpIIb/IIIa), вследствие этого при наличии в среде Ca^{2+} мономеры фибриногена соединяют друг с другом два прилегающих тромбоцита. Таким образом, мономеры фибриногена вступают в двусторонние связи с рецепторами на поверхности тромбоцитов, создавая мостики, связывающие их, и одновременно образуют, последовательно соединяясь между собой, растворимые димеры и олигомеры.

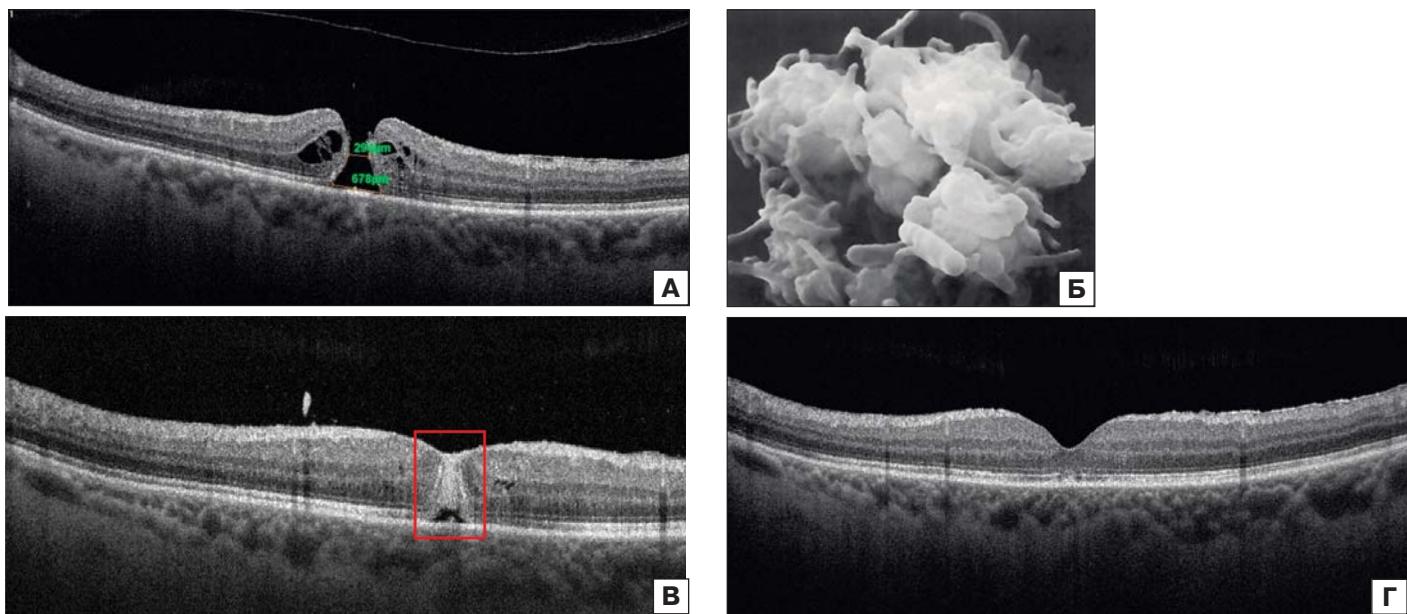


Рис. 1. Этапы смыкания МР после витрэктомии с применением БоТП (клинический пример). А — ОКТ: МР размером в узкой части 294 мкм, Vis OD с корр. = 0,35. Б — фибрино-тромбоцитарный сгусток в МР после внесения БоТП [11]. В — ОКТ: результат смыкания МР на первые сутки после операции с применением БоТП, Vis OD с корр. = 0,55 (наблюдается фибрино-клеточный сгусток в зоне МР). Г — ОКТ: состояние макулы через 2 мес после операции, наблюдается восстановление слоев сетчатки, Vis OD с корр. = 0,6

Fig. 1. Stages of closing the macular hole after vitrectomy using PRP (clinical case). A — optical coherence tomography (OCT): MH size in the narrow part is 294 microns, Vis OD with correction = 0.35. Б — fibrin-platelet clot in the MH after PRP application [11]. В — OCT: the result of the closure of the macular hole on the first day after surgery using PRP, vis OD with correction = 0.55 there is a fibrin-cell clot in the MH zone. Г — OCT: the state of the macula 2 months after surgery, there is a restoration of the retinal layers, Vis OD with correction = 0.6

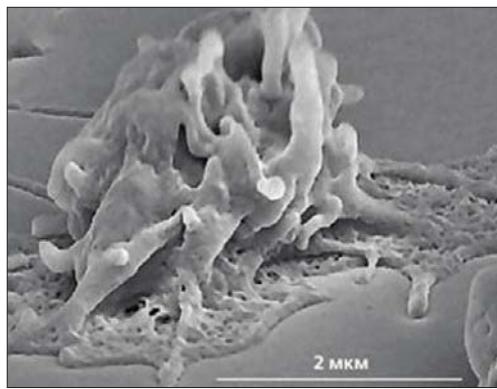


Рис. 2. Трансформация тромбоцитов при их активации. Слева — дискоидные тромбоциты «покоя» [18], справа — отростчатый, активированный, дегранулированный тромбоцит [19]

Fig. 2. Transformation of platelets during their activation. On the left, discoid platelets of “rest” [18], on the right, a process, activated, degranulated platelet [19]

В конечном итоге формируется полимерная нерастворимая структура — фибрин [20] и образуется сетчатая структура фибрино-тромбоцитарного сгустка.

Адгезия и агрегация активируют тромбоциты к дегрануляции, секреции массы биоактивных молекул в окружающий межклеточный матрикс. В том числе тромбоциты секретируют большое количество аденоциндинфосфата (АДФ) и тромбоксана А2, а также катехоламины, серотонин, арахидоновую кислоту, тромбин, которые активируют окружающие неактивные тромбоциты, вовлекая их в процесс формирования сгустка. Фибрино-клеточный сгусток формируется моментально после соприкосновения БоТП с МР и уплотняется в течение нескольких минут, выдавливая из своей массы плазму и лейкоциты. Этот процесс можно наблюдать при операции на МР. Далее, в постоперационном периоде, в течение 20–60 мин происходит постепенная ретракция сгустка и стягивание МР [21]. Этот процесс обеспечивается изменением структуры нитей фибрина и сократительной способности тромбоцитов за счет сократительных белков — актина, миозина и тромбостенина в их цитоплазме. Дополнительно тромбоциты секретируют фибринстабилизирующий фактор (XIII плазменный фактор свертывания крови), стимулирующий формирование все большего количества поперечных связей между волокнами фибрина. Тромбоциты обеспечивают около 80 %, а фибрин около 20 % силы ретракции сгустка.

После формирования тромба лечебный эффект БоТП обеспечивается выделением в окружающий межклеточный матрикс тромбоцитами и в меньшей степени — лейкоцитами различных биоактивных молекул, в том числе ростовых и коагуляционных факторов, ферментов. Выделение биоактивных веществ происходит постепенно в течение нескольких дней в процессе активации и постепенной дегрануляции тромбоцитов [22, 23].

Одновременно в течение 3–4 суток происходит постепенное ферментативное растворение фибринового сгустка за счет активации ферментов системы фибринолиза стекловидного тела, плазминовой системы. Последняя включает в себя плазминоген, его активаторы и ингибиторы. Плазминоген синтезируется печенью и присутствует в экстраваскулярном пространстве многих тканей. В тканях глаза преимущественно представлен один из активаторов плазминогена — активатор урокиназного типа (u-PA). В норме активатор плазминогена урокиназного типа достаточно широко распространен в тканях заднего сегмента глаза, стекловидном теле, склере, в зрительном нерве, фибробластах сосудистой оболочки, сосудах, внутренних слоях нейроэпителия и пигментном эпителии сетчатки [24]. Активатор превращает плазминоген в активную форму — плазмин. Во время постепенного лизиса сгусток плотно фиксирован в ране за счет рецепторных связей тромбоцитов с краями макулярного разрыва.

Фактор роста тромбоцитов (PDGF — platelet dimeric growth factor) стимулирует пролиферацию, секрецию и миграцию мезенхимальных, глиальных клеток, фибробластов, является кофактором других ростовых факторов, в частности сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF — vascular endothelial growth factor) [25]. PDGF регулирует синтез коллагена и секрецию необходимой для этого коллагеназы; стимулирует хемотаксис макрофагов и нейтрофилов в области МР [11]. Таким образом, БоТП способна стимулировать пролиферативную, секреторную и миграционную активность клеток различных слоев сетчатки и тем самым способствовать консолидации МР.

Какую часть БоТП рациональнее использовать при воздействии на сетчатку? Для получения аутологичной БоТП в работе использовались специализированные пробирки Ycellbio-Kit (Южная Корея). После центрифугирования в них цельной крови получали 1,3 мл БоТП, состоящей из двух фракций: лейкотромбоцитарного слоя (L-PRP) и фракции чистой БоТП (P-PRP). Для хирургического вмешательства при МР достаточно 0,05–0,10 мл БоТП (рис. 3).

Обозначенные слои БоТП отличаются по клеточному составу, но содержат одинаковое количество фибриногена и плазменных коагуляционных факторов.

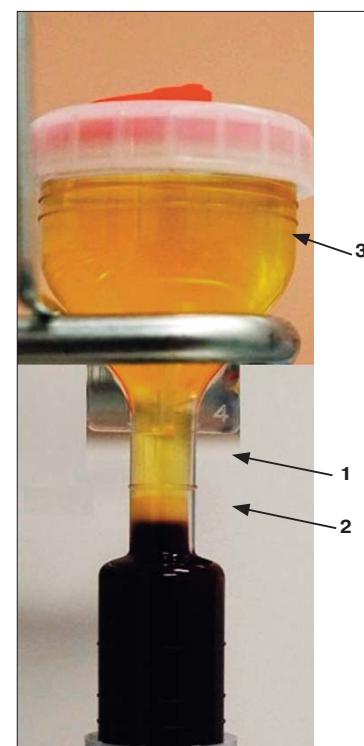


Рис. 3. Фракции плазмы:
1 — фракция чистой богатой тромбоцитами плазмы (P-PRP), 2 — лейкотромбоцитарный слой (L-PRP), 3 — бедная тромбоцитами плазма (PPP)

Fig. 3. Plasma fractions:
1 — fraction of pure platelet-rich plasma (P-PRP), 2 — leukotrombocyte layer (L-PRP),
3 — platelet-poor plasma (PPP)

Лейкоциты наряду с тромбоцитами играют определенную роль в reparации тканей, которая начинается с воспалительного процесса, интенсивность последнего регулируется высвобождением как про-, так и противовоспалительных биомолекул (хемокинов, цитокинов) тромбоцитами и лейкоцитами. Тромбоциты играют первостепенную роль в активации иммунокомпетентных лейкоцитов, так как содержат в бета-гранулах большое количество серотонина, который усиливает хемотаксис и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [26].

Взаимодействуя с иммунными клетками, серотонин способствует продукции ими гамма-интерферона (IFN- γ — interferon- γ), который выполняет иммуномодулирующую функцию, регулирует весь комплекс иммунных реакций в ответ на повреждение тканей [27]. Тромбоциты являются источником ферментов и субстратов, дополняющих возможности нейтрофилов при производстве противовоспалительных липидных медиаторов, позволяющих перейти от стадии острого воспаления к процессам восстановления ткани сетчатки [28]. В зависимости от тканевого окружения нейтрофилы БоТП могут по-разному проявлять свой эффекторный потенциал, проявляющийся в фагоцитозе, высвобождении содержимого гранул, продукции активных форм кислорода и образовании внеклеточных ловушек. В условиях МР (стерильная травма) главная роль нейтрофилов будет заключаться в рекрутировании моноцитов из окружающих тканей и регулировании иммунного процесса в МР, направленного от фазы острого воспаления к регенерации тканей [29]. Моноциты из БоТП и окружающих тканей при участии сигнальных молекул нейтрофилов превращаются в макрофаги, которые обеспечивают фагоцитоз, в том числе нейтрофилов после апоптоза, ослабляют воспалительную реакцию и стимулируют восстановление тканей за счет продукции интерлейкина-10 (IL-10), гамма-интерферона (IFN- γ), оксида азота, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора роста фибробластов (FGF — fibroblast growth factor). Макрофаги продуцируют компоненты внеклеточного матрикса. Лимфоциты, продуцируя инсулиноподобный фактор роста (IGF-I — insulin-like growth factor-I), поддерживают ремоделирование тканей [13]. Тромбоциты не только инициируют, но и поддерживают и направляют иммунный ответ. Они способны презентировать антиген в контексте молекул МНС I класса и активировать наивные CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты. Тромбоциты при дегрануляции выделяют АДФ, который распознается рецептором P2Y12ADP на дендритных клетках (разновидность моноцитов), усиливая у последних эндоцитоз. Дендритные клетки инициируют Т-клеточные иммунные реакции и связывают механизмы врожденного и приобретенного иммунного ответа [30].

В то же время лейкоциты, выделяя в окружающий матрикс протеолитические, лизосомальные ферменты в большой концентрации, могут оказывать отрицательное воздействие на нейроэпителий сетчатки. Исходя из этого, можно предположить, что для хирургии МР рационально использовать плазму из слоя чистой БоТП, которая содержит достаточное количество тромбоцитов, способных оказать положительный терапевтический эффект, и минимальное количество лейкоцитов, способных выполнить функции иммунной защиты.

Оценка качества БоТП по морфофункциональному составу тромбоцитов. По данным литературы, стимулирующий эффект БоТП проявляется, если концентрация тромбоцитов в ней $\geq 1\,000 \times 10^3$ кл/мкл [31], при этом тромбоциты в полученной аутологичной плазме должны

быть потенциально функционально активными. Функциональная активность тромбоцитов зависит от стадии зрелости и состояния активации. Выделяют клетки стадии покоя (исходные неактивированные тромбоциты) и клетки, находящиеся на разных стадиях активации. Эти две категории, активированные и неактивированные, обладают разной функциональной активностью. После активации тромбоциты меняют форму с дискоидной на уплощенно-отростчатую, следовательно увеличиваются в диаметре, происходит высвобождение содержимого внутриклеточных гранул наружу, после чего процесс активации становится необратимым [32].

Считается, что тромбоциты с большим диаметром более метаболически, ферментативно и функционально активны, чем тромбоциты меньшего размера. В стационарном режиме эти более крупные тромбоциты выделяют больше тромбоксана-2 (активатора агрегации тромбоцитов). К более крупным и метаболически активным относятся молодые тромбоциты и зрелые отросчатые тромбоциты в состоянии активации [33–37].

На гематологических анализаторах фракция крупных тромбоцитов определяется показателем Р-LCR (индекс больших тромбоцитов, объемом > 12 фл). Для разделения крупных зрелых и крупных молодых тромбоцитов в гематологических анализаторах последнего поколения существует параметр индекса ретикулиновых тромбоцитов (IPF). В отличие от зрелых тромбоцитов, юные ретикулиновые тромбоциты богаты нуклеиновыми кислотами и содержат более плотные и обогащенные биоактивными веществами гранулы, обладают повышенной тромботической и агрегационной активностью, вырабатывают большее количество тромбоксана-2, серотонина, тромбомодулина [38].

Таким образом, функционально полноценными будут зрелые тромбоциты в стадии покоя и крупные юные тромбоциты из фракции IPF, входящие в состав и фракции Р-LCR. Данная совокупность тромбоцитов потенциально способна выполнять коагулологическую, ангиотрофическую, транспортную, ростстимулирующую, иммунную функции. Активированные крупные отросчатые тромбоциты, входящие во фракцию Р-LCR, обладают ограниченным функционалом, так как в процессе активации они секретировали в окружающую среду большую часть содержимого внутриклеточных гранул. Подобные тромбоциты обладают в основном двигательной и адгезивно-агрегационной активностью, т. е. способны активно участвовать в формировании тромбоцитарно-фибринового сгустка, но не способны участвовать в процессах регенерации тканей [15, 32].

Производители систем (пробирок) для получения БоТП предлагают методику получения концентрата тромбоцитов в количестве в 7–10 раз большем, чем в нативной плазме ($1200–3000 \times 10^3$ против $140–360 \times 10^3$ кл/мкл нормальных показателей крови). При этом не учитывается количество потенциальных функционально активных тромбоцитов.

Мы предлагаем оценивать качество получаемой БоТП не только по концентрации тромбоцитов, но и по количеству в ней функционально полноценных тромбоцитов, учитывая индекс больших тромбоцитов (Р-LCR) и фракцию незрелых тромбоцитов (IPF).

В нашем распоряжении были данные стандартного набора параметров тромбоцитов: количество тромбоцитов (PLT), средний диаметр тромбоцитов (MPV), ширина распределения (PDW), индекс больших тромбоцитов (Р-LCR). В результате проведенного исследования были получены следующие показатели больших тромбоцитов (Р-LCR) в БоТП: в Р-PRP — $675,65 \pm 117,78 \times 10^3/\text{мкл}$ (26 %), в L-PRP

(ЛТС) — $1830,52 \pm 202,27 \times 10^3/\text{мкл}$ (28 %). Таким образом, относительно общего содержания тромбоцитов различные фракции БоТП мало отличаются в процентном отношении по содержанию больших тромбоцитов.

Для оценки тромбоцитарного пула следует оценивать количество тромбоцитов (PLT), долю юных, незрелых тромбоцитов (IPF), индексы объема тромбоцитов, которые являются маркерами их активации: средний диаметр тромбоцитов (MPV), ширину распределения (PDW), индекс больших тромбоцитов (P-LCR). Чем выше будут показатели IPF, P-LCR, MPV, PDW, тем больше в крови пациента более крупных и молодых тромбоцитов, которые отражают более высокий уровень метаболической, ферментативной и функциональной активности. Молодые и крупные тромбоциты содержат больше α -гранул, максимально обогащенных медиаторами [35, 39]. Таким образом, чем выше будут показатели PLT, IPF, P-LCR, MPV, PDW, тем более биологически активной будет получаемая БоТП. Но в то же время циркуляция более крупных и молодых клеток, отражающая активность тромбоцитов, считается предиктором тромботических событий у пациента [35, 37, 40]. Индексы объема тромбоцитов MPV, PDW и P-LCR при их повышении являются прогностическими маркерами тромботических состояний и сосудистых осложнений на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, метаболического синдрома [34–36, 39, 40, 41].

Оценивая общесоматический статус пациента, который идет на операцию по поводу МР, следует учитывать состояние системы его гемостаза. Любое оперативное вмешательство с оказанием анестезиологического пособия является фактором риска тромботических осложнений. Пациенты с сопутствующей патологией, которые нуждаются в постоянном приеме антиагрегантов и/или антикоагулянтов, должны находиться в компенсированном состоянии по системе гемостаза [42]. Это не только обезопасит пациента от послеоперационных тромботических осложнений, но и положительно скажется на качестве аутологичной БоТП, которая потребуется для оперативного лечения МР. Антиагреганты способствуют снижению числа активированных тромбоцитов фракции P-LCR, таким образом, БоТП будет более богата зрелыми тромбоцитами в стадии покоя, с сохранными внутриклеточными гранулами, богатыми биоактивными веществами, которые обеспечивают терапевтический эффект БоТП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

PRP-терапия применяется в разных отраслях медицины достаточно давно, накапливаются знания об ее эффективности в свете применения новых технологий получения различных составов БоТП. Поскольку ткани глаза обладают определенными анатомо-физиологическими особенностями, необходимо изучить влияние различных компонентов БоТП на патологический процесс в глазу в зависимости от его локализации и характера. Это позволит более широко и эффективно использовать БоТП в лечении дегенеративных, инфекционных, посттравматических и других нарушений структур глаза. Определение количества функционально активных тромбоцитов БоТП, применяемой в хирургии МР, может положительно сказаться на прогнозировании функционального и анатомического результата операции. Предлагаемая методика оценки качества БоТП по содержанию в ней больших тромбоцитов в дальнейшем может быть использована в практических и научных целях при применении БоТП для лечения других заболеваний глаз (патологии роговицы, глаукомы, травмы глаза и др.).

Литература/References

- Global data on visual impairments 2010. Available by: <https://www.iabp.org/wp-content/uploads/GLOBALDATAFINALforweb.pdf> (accessed 2. 12. 2022).
- Filardo G., Di Matteo B., Kon E., Merli G., Marcacci M. Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: Results and indications. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2016; 26 (7): 1984–99. doi: 10.1007/s00167-016-4261-4
- Belk J.W., Kraeutler M.J., Houck D.A., et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Sports Med.* 2020; 49 (1): 249–60. doi: 10.1177/0363546520909397
- Xuan Z., Yu W., Dou Y., Wang T. Efficacy of platelet-rich plasma for low back pain: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Surg. Part A Central Eur. Neurosurg.* 2020; 81 (6): 529–34. doi: 10.1055/s-0040-1709170
- Лошкareva A.O., Maychuk D.Yu. Применение богатой тромбоцитами плазмы у пациентов с хроническими эрозиями роговицы. Современные технологии в офтальмологии. 2016; 4: 131–2. [Loshkareva A.O., Maychuk D.Yu. The use of platelet-rich plasma in patients with chronic corneal erosions. Modern technologies in ophthalmology. 2016; 4: 131–2 (in Russian)].
- Арбенева Н.С., Братко В.И., Братко Г.В. и др. Результаты применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в составе комплексной схемы лечения увеита, ассоциированного с системными заболеваниями, сопровождающегося макулярным отеком. Офтальмохирургия. 2020; 2: 20–5. [Arbenyeva N.S., Bratko V.I., Bratko G.V., et al. Results of using autologous plasma enriched with platelets as part of a complex treatment regimen for uveitis associated with systemic diseases accompanied by macular edema. Ophthalmosurgery. 2020; 2: 20–5 (in Russian)]. doi:10.25276/0235-4160-2020-2-20-25
- Станишевская О.М., Братко В.И., Повещенко О.В., Трунов А.Н., Черных В.В. Первые результаты комплексного лечения центральной серозной хориоретинопатии с использованием субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия длиной волны 577 нм и инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы. Саратовский научно-медицинский журнал. 2019; 15 (2): 539–43. [Stanishevskaya O.M., Bratko V.I., Poveshchenko O.V., Trunov A.N., Chernykh V.V. The first results of complex treatment of central serous chorioretinopathy using subthreshold micro-pulse laser exposure with a wavelength of 577 nm and injections of platelet autoplasm. Saratov Scientific Medical Journal. 2019; 15 (2): 539–43 (in Russian)].
- Alia J.L., Rodriguez A.E., Ferreira-Oliveira R., Wrbel-Dudzi ska D., Abdelghany A.A. Treatment of dry eye disease with autologous platelet-rich plasma: A prospective, interventional, non-randomized study. *Ophthalmol. Ther.* 2017; 6 (2): 285–93. doi: 10.1007/s40123-017-0100-z
- Paques M., Chastang C., Mathis A., et al. Effect of autologous platelet concentrate in surgery for idiopathic macular hole: results of a multicenter, double-masked, randomized trial. *Platelets in Macular Hole Surgery Group. Ophthalmology.* 1999; 106 (5): 932–8. doi: 10.1016/s0161-6420(99)00512-6
- Shpal A.A., Shkyorchenko D.O., Krupina E.A. Surgical treatment of macular holes with and without the use of autologous platelet-rich plasma. *Int. Ophthalmol.* 2021 Mar; 41 (3): 1043–52. doi: 10.1007/s10792-020-01662-4
- Gerrard J.M., White J.G., Rao G.H. Effects of the ionophore A23187 on the blood platelets II. Influence on ultrastructure. *Am. J. Pathol.* 1974; 77 (2): 151–66.
- Медведев В.Л., Коган М.И., Михайлов И.В., Лепетунов С.Н. Аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами: что это и для чего? Вестник урологии. 2020; 8 (2): 67–77. [Medvedev V.L., Kogan M.I., Mikhailov I.V., Lepetunov S.N. Autologous plasma enriched with platelets: what is it and for what? Bulletin of Urology. 2020; 8 (2): 67–77 (in Russian)]. doi: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-67-77
- Everts P., Onishi K., Jayaram P., Lana J.F., Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New performance understandings and therapeutic considerations in 2020. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (20): 7794. doi: 10.3390/ijms21207794
- International Cellular Medicine Society. Guidelines for the use of platelet rich plasma (adopted 2011). Available by: <http://www.cellmedicinesociety.org/icms-guidelines> (date of application 16.09.2022).
- Woodell-May J.E., Ridderman D.N., Swift M.J., Higgins J. Producing accurate platelet counts for platelet rich plasma: validation of a hematology analyzer and preparation techniques for counting. *J. Craniofac. Surg.* 2005; 16 (5): 749–56. doi: 10.1097/01.scs.0000180007.30115.fa
- Tavucu H.H., Aytas Ö., Atig F., et al. Protective effect of platelet-rich plasma on urethral injury model of male rats. *Neurourol Urodyn.* 2018; 37 (4): 1286–93. doi: 10.1002/nau.23460
- Weiser L., Bhargava M., Attia E., Torzilli P.A. Effect of serum and platelet-derived growth factor on chondrocytes grown in collagen gels. *Tissue Eng.* 1999; 5 (6): 533–44. doi: 10.1089/ten.1999.5.533
- Ohlmann P., Eckly A., Freund M., et al. ADP induces partial platelet aggregation without shape change and potentiates collagen-induced aggregation in the absence of Galphag. *Blood.* 2000; 96 (6): 2134–9.
- Fatissou J., Mansouri S., Yacoubet D., Merhi Y., Tabrizian M. Determination of surface-induced platelet activation by applying time-dependency dissipation factor versus frequency using quartz crystal microbalance with dissipation. *J. R. Soc. Interface.* 2011; 8 (60): 988–97. doi: 10.1098/rsif.2010.0617
- Марковчин А.А. Физиологические особенности тромбоцитов. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6: 1437. [Markovchin A.A. Physiological features of platelets. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2014; 6: 1437 (in Russian)].

21. Пешкова А.Д., Сайхунов М.В., Демин Т.В. и др. Контракция (ретракция) сгустков крови у больных с острым ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016; 116 (3–2): 9–17. [Peshkova A.D., Saykhunov M.V., Demin T.V., et al. Contraction (retraction) of blood clots in patients with acute ischemic stroke. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016; 116 (3–2): 9–17 (in Russian)]. doi: 10.17116/jneuro2016116329-17
22. Мининкова А.И. Структура и функции тромбоцитов (обзор литературы). I часть. Клиническая лабораторная диагностика. 2010; 11: 21–6. [Mininkova A.I. Structure and functions of platelets. Platelet examination by flow cytometry (literature review). I part. Clinical laboratory diagnostics. 2010; 11: 21–6 (in Russian)].
23. Yakimenko A.O., Verholomova F.Y., Kotova Y.N., Ataullakhanov F.I., Panteleev M.A. Identification of different proaggregatory abilities of activated platelet subpopulations. Biophys J. 2012; 102 (10): 2261–9. doi: 10.1016/j.bpj.2012.04.004
24. Маркова Е.Ю., Дубровина К.А., Бегеева Б.Ш. и др. Современные тенденции в лечении воспалительных заболеваний глазной поверхности детей. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (17): 12–5. [Markova E.Yu., Dubrovina K.A., Begeeva B.Sh., et al. Modern trends in the treatment of inflammatory diseases of the ocular surface in children. Effective pharmacotherapy. 2019; 15 (17): 12–5 (in Russian)]. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-17-12-15
25. Wang Z., Ahmad A.Li. Y., Kong D., et al. Selective expression of PDGF A and its receptor during early mouse embryogenesis. Biochim Biophys Acta. 2010; 1806 (1): 122–30. doi: 10.1016/j.bbcan.2010.04.003
26. Blair P., Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. Blood Rev. 2009; 23 (4): 177–89. doi: 10.1016/j.blre.2009.04.001
27. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. Медицинская иммунология. 2018; 20 (6): 785–96. [Serebryannaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. The main characteristics of platelets as inflammatory cells. Medical immunology. 2018; 20 (6): 785–96 (in Russian)]. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796
28. Weyrich A.S., Schwertz H., Kraiss L.W., Zimmerman G.A. Protein synthesis by platelets: historical and new perspectives. J. Thromb. Haemost. 2009; 7 (2): 241–6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03211.x
29. Долгушин И.И., Мецентцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы. Инфекция и иммунитет. 2019; 9 (1): 9–38. [Dolgushin I.I., Metsentseva E.A., Savochkina A.Yu., Kuznetsova E.K. Neutrophil as a “multifunctional device” of the immune system. Infection and immunity. 2019; 9 (1): 9–38. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38
30. Iberg C.A., Hawiger D. Natural and Induced Tolerogenic Dendritic Cells. J. Immunol. 2020; 204 (4): 733–44. doi: 10.4049/jimmunol.1901121
31. Федосеева Е.В., Чентрова Е.В., Боровкова Н.В., Алексеева И.Б., Романова И.Ю. Морфофункциональные особенности плаズмы, богатой тромбоцитами, и ее применение в офтальмологии. Офтальмология. 2018; 15 (4): 388–93. [Fedoseeva E.V., Chentsova E.V., Borovkova N.V., Aleksieva I.B., Romanova I.Yu. Morphofunctional features of platelet-rich plasma and its application in ophthalmology. Ophthalmology. 2018; 15 (4): 388–93 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2018-4-388-393
32. Колосова Е.И., Василенко И.А., Ковалева Л.Г. Оценка морфофункционального состояния тромбоцитов у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой методом компьютерной морфометрии. Бюллетень СО РАМН. 2011; 31 (2): 58–63. [Kolosova E.I., Vasilenko I.A., Kovaleva L.G. Evaluation of the morphofunctional state of platelets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura by computer morphometry. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2011; 31 (2): 58–63 (in Russian)].
33. Singh A., Singh A., Kushwaha R., et al. Hyperlipidemia and platelet parameters: Two sides of the same coin. Cureus. 2022; 14 (6): e25884. doi: 10.7759/cureus.25884
34. Shilpi K., Potekar R.M. A Study of platelet indices in type 2 diabetes mellitus patients. Indian J. Hematol. Blood. Transfus. 2018; 34 (1): 115–20. doi: 10.1007/s12288-017-0825-9
35. Taderew M.M., Woldeamanuel G.G., Emeria M.S., et al. Platelet indices and its association with microvascular complications among type 2 diabetes mellitus patients in Northeast Ethiopia: A cross-sectional study. Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2021; 14: 865–74. doi: 10.2147/DMSO.S300460
36. Milants C., Bruyère O., Kaux J.F. Responders to platelet-rich plasma in osteoarthritis: A Technical analysis. Biomed. Res. Int. 2017; 2017: 7538604. doi: 10.1155/2017/7538604
37. Khandekar M.M., Khurana A.S., Deshmukh S.D., et al. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. J. Clin. Pathol. 2006; 59 (2): 146–9. doi: 10.1136/jcp.2004.025387
38. Hong H., Xiao W., Maitta R.W. Steady increment of immature platelet fraction is suppressed by irradiation in single-donor platelet components during storage. PLoS One. 2014; 9(1): e85465. doi: 10.1371/journal.pone.0085465
39. Seyyed-Mohammadzad M.H., Khademvatani K., Kerachian A., Eskandari R., Rezaei Y. Slow coronary flow phenomenon and increased platelet volume indices. Korean Circ. J. 2014; 44 (6): 400–5. doi: 10.4070/kcj.2014.44.6.400
40. Daniels S., Wei H., van Tongeren M., Denning D.W. Are platelet volume indices of clinical use in COVID-19? A systematic review. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 1031092. doi: 10.3389/fcvm.2022.1031092
41. Buch A., Kaur S., Nair R., Jain A. Platelet volume indices as predictive biomarkers for diabetic complications in Type 2 diabetic patients. J. Lab. Physicians. 2017; 9 (2): 84–8. doi: 10.4103/0974-2727.199625
42. Национальный стандарт РФ. ГОСТ Р 56377-2015 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоэмбологических синдромов». [National standard of the Russian Federation. GOST R 56377-2015 Clinical guidelines (treatment protocols). Prevention of thromboembolic syndromes (in Russian)].

Вклад авторов в работу: Н.С. Демченко — концепция и дизайн работы, написание и редактирование текста, его окончательное утверждение для публикации; А.Ю. Клейменов, В.Н. Казайкин — концепция и дизайн работы, редактирование текста.

Authors' contribution: N.S. Demchenko — concept and design of the study, writing and editing of the article, final approval for publication; A.Yu. Kleimenov, V.N. Kazaikin — concept and design of the study, editing of the article.

Поступила: 27.10.2022. Переработана: 06.12.2022. Принята к печати: 07.12.2022
 Originally received: 27.10.2022. Final revision: 06.12.2022. Accepted: 07.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

АО «Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза"», ул. Академика Бардина, д. 4а, Екатеринбург, 620149, Россия

Надежда Сергеевна Демченко — канд. мед. наук, врач клинико-диагностической лаборатории

Андрей Юрьевич Клейменов — врач-офтальмолог, хирург витреоретинального отделения

Виктор Николаевич Казайкин — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник витреоретинального отделения

Для контактов: Надежда Сергеевна Демченко,
 medichkan@mail.ru

Ekaterinburg Eye Microsurgery Center, 4a, Academician Bardin St., Ekaterinburg, 620149, Russia

Nadezhda S. Demchenko — Cand. of Med. Sci., doctor of clinical diagnostic laboratory

Andrey Yu. Kleimenov — ophthalmology, ophthalmic surgeon, vitreoretinal department

Viktor N. Kazaykin — Dr. of Med. Sci., leading researcher, vitreoretinal department

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



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-29-35>

Сравнительный анализ результатов коррекции роговичного астигматизма торическими ИОЛ с применением различных методов разметки

И.Э. Иошин¹, А.О. Мурашев² , А.Н. Демин³

¹ ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Лосиноостровская, д. 45, Москва, 107150, Россия

² ООО «Ковровская глазная клиника "Био Абсолют"», ул. Димитрова, д. 26, Ковров, 601900, Россия

³ ООО «Вологодская глазная клиника "Визус-Абсолют"», ул. Марии Ульяновой, д. 13, Вологда, 160000, Россия

Цель работы — проанализировать результаты коррекции роговичного астигматизма в хирургии катаракты при использовании двух методов разметки расчетной оси торической ИОЛ с применением векторного анализа Alpins. **Материал и методы.** В ретроспективную группу исследования вошли 212 пациентов (259 глаз) с катарактой и исходным роговичным астигматизмом от 0,75 до 8,25 дптр. Пациентам были имплантированы торические ИОЛ: AlconAcrysofToric (113 пациентов, 135 глаз) и ZeissATTorbi 709M (99 пациентов, 124 глаза). Расчет ИОЛ проводился на оптическом биометре IOLMaster 500 (Carl Zeiss), целевая рефракция — эмметропия. Расчет оси положения торической ИОЛ определялся на онлайн-калькуляторах фирм-производителей. Пациенты были разделены на две группы в соответствии с методом разметки: в 1-й группе (149 глаз) разметка проводилась по авторской методике с использованием угловой шкалы щелевой лампы, во 2-й (110 глаз) — с применением навигационных систем Verion (Alcon) и CallistoEye (Zeiss). Для оценки эффективности коррекции астигматизма использовался метод векторного анализа по Alpins. **Результаты.** В обеих группах после операции выявлено значительное повышение некорригируемой (НКОЗ) и максимально корригируемой (МКОЗ) остроты зрения. В 1-й группе через месяц после операции НКОЗ составила $0,67 \pm 0,19$, МКОЗ — $0,80 \pm 0,17$. Во 2-й группе НКОЗ составила $0,690 \pm 0,065$, МКОЗ — $0,80 \pm 0,49$. Индекс успеха (IOS) был равен 0,14 в 1-й группе и 0,11 — во 2-й группе. Вектор различия (DV) составил 0,37 и 0,31 дптр соответственно в обеих группах, что говорит о высокой точности коррекции астигматизма. Среднее значение угла ошибки (AOE) в 1-й группе составило $3,29^\circ$ и во 2-й группе — $3,29^\circ$, среднее значение вектора целевого астигматизма (TIA) в 1-й группе — $2,69 \pm 1,01$ дптр по оси $87,3^\circ$, во 2-й группе — $2,75 \pm 1,09$ дптр по оси $95,1^\circ$, среднее значение вектора хирургически исправленного астигматизма (SIA) в 1-й группе — $2,32 \pm 0,99$ дптр по оси 87° , во 2-й группе — $2,44 \pm 1,03$ дптр по оси $99,6^\circ$. **Заключение.** Применение авторского способа разметки торических ИОЛ с применением угловой шкалы щелевой лампы позволяет получить высокие функциональные результаты коррекции роговичного астигматизма. Сравнительный векторный анализ двух групп исследования показывает сопоставимые результаты предложенного типа разметки и разметки интраоперационными навигационными системами.

Ключевые слова: роговичный астигматизм; векторный анализ Альпинса; факоэмульсификация; торическая ИОЛ
Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Иошин И.Э., Мурашев А.О., Демин А.Н. Сравнительный анализ результатов коррекции роговичного астигматизма торическими ИОЛ с применением различных методов разметки. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 29-35. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-29-35>

A comparative analysis of the results of corneal astigmatism correction by toric IOL using various markup methods

Igor E. Ioshin¹, Alexander O. Murashev²✉, Alexey N. Demin³

¹ Clinical Hospital of the Office of the President's Affairs, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107150, Russia

² Kovrov Eye Clinic "Bio Absolut", 2B, Dimitrov St., Kovrov, 601900, Russia

³ Vologda Eye Clinic "Vizus Absolut", 13, Maria Ulyanova St., Vologda, 160000, Russia
89100906300@yandex.ru

Purpose: to analyze the results of corneal astigmatism correction by cataract surgery using two methods of marking the calculated toric IOL axis with Alpins vector analysis. **Materials and methods.** The retrospective study group included 212 patients (259 eyes) with cataracts and baseline corneal astigmatism from 0.75 to 8.25 D. The patients were implanted with two varieties of toric IOLs: Alcon Acrysof Toric (113 patients, 135 eyes) and Zeiss AT Torbi 709M (99 patients, 124 eyes). IOL parameters were calculated using an IOLMaster 500 (Carl Zeiss) optical biometer, the target refraction being emmetropia. The axis of toric IOL alignment was determined by online calculators provided by the producers. The patients were divided into two groups in accordance with the marking method: group 1 patients (149 eyes) were marked using by the authors' techniques that used the angular scale of the slit lamp, while group 2 (110 eyes) was treated with Verion (Alcon) and Callisto Eye (Zeiss) navigation systems. The effectiveness of astigmatism correction was assessed using the Alpins vector analysis method.

Results. After surgery, both groups showed a significant increase in uncorrected (UCVA) and best corrected visual acuity (BCVA). In group 1, one month after the operation, the UCVA was 0.67 ± 0.19 , and the BCVA was 0.80 ± 0.17 . In group 2, UCVA was 0.69 ± 0.07 , and BCVA was 0.80 ± 0.49 . The success index (IOS) was 0.14 in group 1 and 0.11 in group 2. The difference vector (DV) in the two groups was 0.37 and 0.31 D, respectively, suggesting highly precise astigmatism correction. The average error angle (AOE) in group 1 was 3.29° , and in group 2 — 3.29° . The average value of the TIA vector was 2.69 ± 1.01 D along the axis of 87.3° , in group 1, while that of group 2 was 2.75 ± 1.09 D along the axis of 95.1° . The average values of the SIA vector were 2.32 ± 0.99 D along the axis of 870 in group 1 and — 2.44 ± 1.03 D along the axis of 99.6° in group 2. **Conclusion.** The authors' markup method using the angular scale of the slit lamp yields high functional results of corneal astigmatism correction. The comparative vector analysis of the two study groups shows similar results in applying the authors' type of markup and that of intraoperative navigation systems.

Keywords: corneal astigmatism; Alpins vector analysis; phacoemulsification; toric IOL

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Ioshin I.E., Murashev A.O., Demin A.N. A comparative analysis of the results of corneal astigmatism correction by toric IOL using various markup methods. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 29-35 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-29-35>

По данным разных исследователей, астигматизм более 0,5 дптр встречается у 24,5–77 % населения всех стран мира [1], причем роговичный астигматизм более 1,0 дптр был обнаружен в 36,03 % случаев [2].

В настоящее время целью хирургии катаракты является не только восстановление прозрачности оптических сред, но и коррекция разных видов аметропий, включая астигматизм, что обеспечивает пациентам в послеоперационном периоде высокое качество зрения и избавляет от необходимости дополнительных средств коррекции [3, 4].

Одним из основных методов коррекции астигматизма при хирургии катаракты считается имплантация торических ИОЛ [5, 6]. Для совпадения расчетного и итогового позиционирования торической ИОЛ с учетом циклоторсии используются различные способы предоперационной и интраоперационной разметки [7]. В частности, применяются лимбальные разметчики на 3, 6 и 9 ч [8], используется YAG-лазер [9], метод картографии с определением расстояния от сосудов-ориентиров [10], специальные приспособления в держателе аппланационного тонометра [11], одновременная маркировка торической оси и проекции капсулорексиса

на поверхность роговицы [12], навигационные системы CallistoEye (Zeiss) и Verion (Alcon) [13, 14].

Все перечисленные выше способы имеют некоторые особенности: необходимость специальных разнообразных приспособлений либо высокую стоимость систем, поэтому поиск альтернативных методов разметки остается актуальным.

Наиболее информативным методом оценки коррекции роговичного астигматизма в рефракционной хирургии считается векторный анализ по Alpins. Метод позволяет оценить точность расчета, отклонение от запланированного результата, смещение оси астигматизма и другие параметры. Метод стал стандартным подходом в анализе коррекции астигматизма, подтвержденным American National Standards Institute (ANSI) [15].

ЦЕЛЬ работы — на основе векторного анализа Alpins сравнить результаты коррекции астигматизма торическими ИОЛ при использовании двух методов разметки торической оси — авторского метода с применением угловой шкалы щелевой лампы и с помощью навигационных систем.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 212 пациентов (259 глаз), которым были имплантированы два вида торических ИОЛ: AlconAcrysoftoric и ZeissATTori. В зависимости от методов разметки торической оси пациенты были разделены на две группы: в 1-й группе — 120 пациентов (149 глаз) — была выполнена разметка торической оси с использованием шкалы щелевой лампы, во 2-й группе — 92 пациента (110 глаз) — для разметки торической оси применяли навигационные системы AlconVerion и ZeissCallistoEye.

Все случаи с некорригируемой послеоперационной остротой зрения ниже 0,2 через месяц после операции были исключены из исследования, так как у данных пациентов затруднительно адекватно оценить результаты коррекции астигматизма. Расчет интраокулярных торических ИОЛ производился на онлайн-калькуляторах: acrysoftoriccalculator.com и zcalc.com для ИОЛ Alcon и Zeiss соответственно. Для расчета использовались кератометрические данные IOL-Master, в том числе и значение оси дооперационного роговичного астигматизма. Итоговая послеоперационная ось суммарного астигматизма определялась по данным субъективной рефракции.

Среднее значение некорригированной остроты зрения (НКОЗ) до операции в 1-й группе составило $0,14 \pm 0,11$, во 2-й группе — $0,16 \pm 0,14$. Максимально корrigированная острота зрения (МКОЗ) до операции составляла $0,40 \pm 0,22$ и $0,43 \pm 0,25$ соответственно. Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, исходной остроте зрения (табл. 1).

Всем пациентам выполнялись следующие диагностические методы исследования: авторефрактометрия, визометрия, оптическая биометрия на приборе IOL-Master-500, кератотопография для оценки регулярности астигматизма.

Данные по распределению величины роговичного астигматизма в группах приведены в таблице 2.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов
Table 1. General characteristics of patients

Группы Groups	Пол Sex	Средний возраст, лет Mean age, yrs	НКОЗ до операции UCVA before surgery	МКОЗ до операции MCVA before surgery
1-я группа — разметка за щелевой лампой 1 st group — marking by slit lamp	М/Male 64 Ж/Female 85	$60,78 \pm 8,77$ $65,62 \pm 10,88$	$0,14 \pm 0,10$	$0,40 \pm 0,22$
2-я группа — навигационные системы 2 nd group — navigation systems	М/Male 43 Ж/Female 67	$61,35 \pm 8,82$ $61,7 \pm 10,7$	$0,16 \pm 0,13$	$0,43 \pm 0,25$

Таблица 2. Распределение пациентов по величине роговичного астигматизма в группах
Table 2. Patients's distribution by magnitude of corneal astigmatism's level in groups

Группы Groups	Величина роговичного астигматизма, дптр Corneal astigmatism's level, D	Количество глаз Number of eyes
1	< 1,5	23
	1,51–3,0	81
	> 3,01	45
2	< 1,5	17
	1,51–3,0	59
	> 3,01	34

Оценка результатов проводилась через месяц после операции. Пациенты были прооперированы тремя хирургами в трех клиниках: офтальмологическом отделении клинической больницы УДП РФ (Москва), в ковровской глазной клинике «Био Абсолют», вологодской глазной клинике «Визус-Абсолют».

Предложен простой способ разметки для позиционирования ИОЛ [16]. Суть его заключается в следующем: на щелевой лампе устанавливается узкий луч света по горизонтальной оси, и его положение сверяется по стандартному приложению «Уровень» на смартфоне (рис. 1).

Затем световая щель на щелевой лампе поворачивается по торической оси, рассчитанной на онлайн-калькуляторах (рис. 2).

С помощью одноразового инсулинового шприца с насыщенным на иглу красителем по заданной оси выполняется скарификация по лимбу (рис. 3).

Отметки оси сохраняются видимыми в течение 4–5 ч, что позволяет нанести разметку всем пациентам до начала операционного дня. Способ не требует специальных устройств и является общедоступным: для его выполнения требуется только инсулиновый шприц и стандартный крашатель — метиленовый синий (рис. 4).

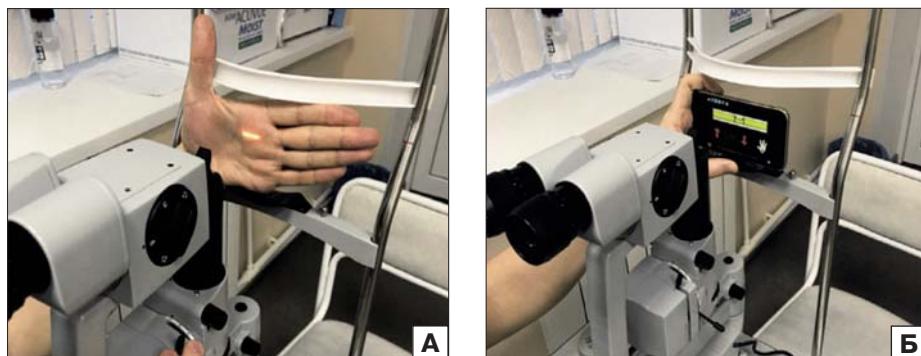


Рис. 1. Подготовительный этап: А — на щелевой лампе устанавливается световая щель по горизонтальной оси; Б — положение луча сверяется по стандартному приложению «Уровень» на смартфоне

Fig. 1. Preparatory stage: A — a light slit is installed on the slit lamp along the horizontal axis; B — the position of the beam is checked by the standard application “Level” on the smartphone



Рис. 2. Поворот луча света по заданной оси на угловой шкале щелевой лампы

Fig. 2. Rotation of the light beam along the specified axis on the angular scale of the slit lamp

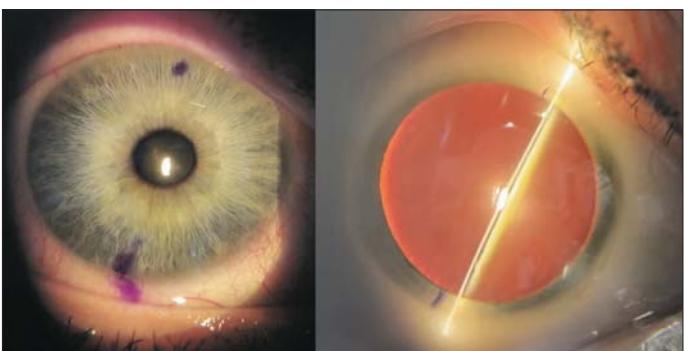


Рис. 4. Вид разметки по лимбу, нанесенной с помощью одноразового инсулинового шприца

Fig. 4. View of marking on the limbus applied with a disposable insulin syringe

Существующие интраоперационные навигационные системы CallistoEyeZeiss и VerionAlcon позволяют позиционировать торическую ИОЛ по специальным цифровым ориентирам, которые проецируются в окуляры операционного микроскопа, при этом происходит слежение приборами за центром роговицы на основе предварительно полученных изображений с диагностических приборов (рис. 5, 6).

Факоэмульсификация проводилась по стандартной методике на аппарате Infinity или Constellation (Alcon), операционный доступ — 2,2 мм на 130°, бимануальная техника. Интраоперационно ИОЛ позиционируется по исходной разметке (рис. 7).

Для детальной оценки коррекции астигматизма применялся метод векторного анализа по Alpins, который позволяет вычислить основные параметры целевого астигматизма и достигнутой хирургическим путем его коррекции; оценить вектор различия в целевой и достигнутой коррекции, индексы успеха и коррекции. Кроме того, имеется возможность оценить величину ошибки угла и величину коррекции астигматизма.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После операции величина НКОЗ была сопоставима в обеих группах и составила $0,69 \pm 0,18$ и $0,81 \pm 0,16$ соответственно, МКОЗ была также сопоставима — $-0,80 \pm 0,04$ и $0,80 \pm 0,18$ соответственно (рис. 8).

Согласно векторному анализу по Alpins определялись следующие параметры. Вектор целевого астигматизма (TIA) —



Рис. 3. Выполнение скарификации эпителия по лимбу с помощью одноразового инсулинового шприца

Fig. 3. Performing scarification of the limb's epithelium using a disposable insulin syringe

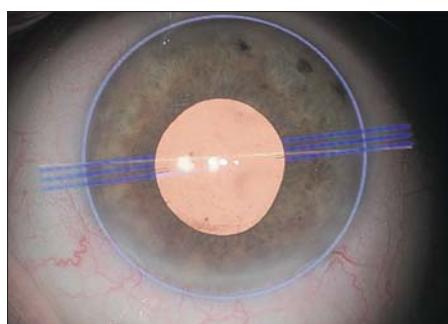


Рис. 5. Вид цифровой разметки в системе CallistoEye

Fig. 5. Type of digital markup in CallistoEye system

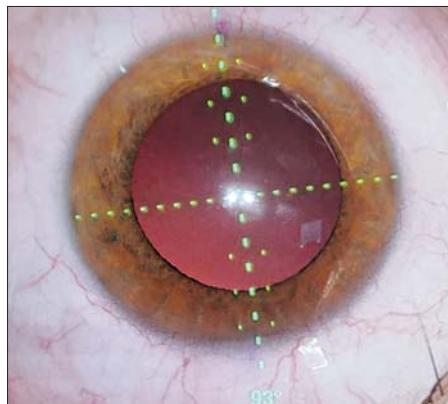


Рис. 6. Вид цифровой разметки в системе Verion

Fig. 6. Type of digital markup in Verion

это значение астигматизма, на которое направлена коррекция. Вектор хирургически исправленного астигматизма (SIA) характеризует значение астигматизма, достигнутое в ходе хирургии. В идеале вектор SIA должен быть равен вектору TIA. Вектор различия (DV) является абсолютной величиной успешности коррекции астигматизма и характеризует разницу между векторами TIA и SIA. Поправочный индекс, или индекс коррекции (CI) — это отношение вектора SIA к TIA, является относительной величиной успеха коррекции астигматизма и стремится к 1,0. Индекс успеха (IOS) является мерой успеха коррекции астигматизма и характеризует отношение вектора DV к TIA; данный индекс стремится к нулю. Угол ошибки (AOFE) является арифметической разницей между осями TIA и SIA. Если значения этого индекса положительны, это говорит о смещении оси по часовой стрелке, если значения индекса отрицательны, смещение происходит против часовой стрелки.

Все вышеперечисленные параметры нашего исследования приведены в таблице 3.

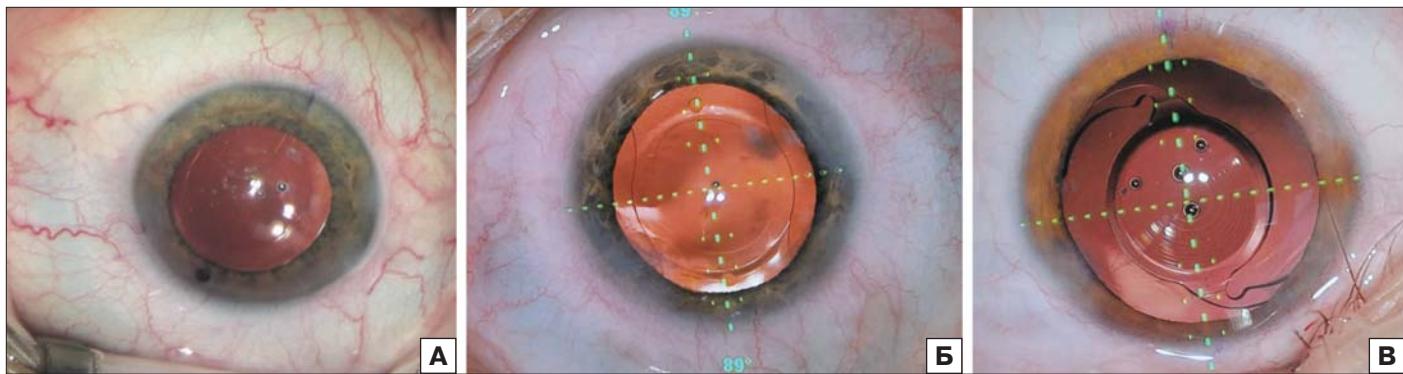


Рис. 7. Итоговое позиционирование торической ИОЛ по выполненной разметке согласно авторскому методу (А) и с помощью навигационной системы (Б), одновременная разметка и авторским методом, и с помощью навигационной системы (В)

Fig. 7. Final positioning of toric IOL by performed marking according to author's method (A) and using navigation system (B), simultaneous marking by author's method and using navigation system (B)

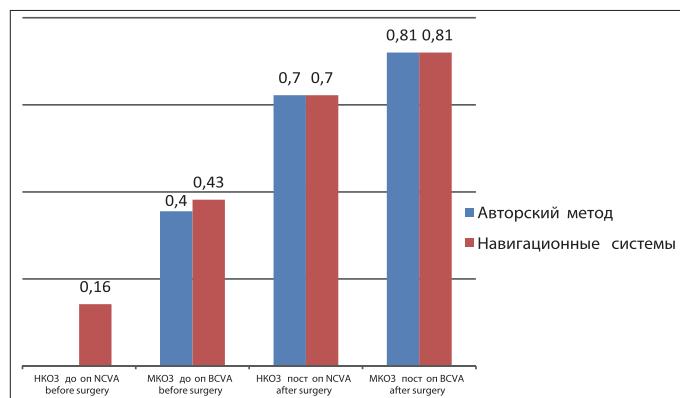


Рис. 8. Сравнение остроты зрения в двух группах, $p > 0,05$

Fig. 8. Comparing of visual acuity in two groups: blue bars — method by authors, red bars — navigation systems, $p > 0.05$

Среднее значение величины TIA (целевой астигматизм) в обеих группах сопоставимо, что демонстрирует сравниваемые выборки оперированных пациентов для проведения данного исследования. Значения достигнутой коррекции астигматизма или средняя величина SIA практически равны в обеих группах. DV — является абсолютной мерой успеха и стремится к нулю) также близок по величине в обеих группах, и его значения не превышают 0,39 дптр (рис. 9, 10).

Таблица 3. Данные векторного анализа по Alpins
Table 3. Alpins Vector Analysis Data

Показатели Indicators	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group
Величина TIA, дптр The TIA vector's level, D	$2,73 \pm 1,07$	$2,728 \pm 1,010$
Ось TIA, град The axis of the TIA vector, degree	86,57	95,99
Величина SIA, дптр The SIA vector's level, D	$2,35 \pm 1,03$	$2,34 \pm 0,91$
Ось SIA, град The axis of the vector SIA, degree	87,41	101,38
Вектор различия (DV) Difference vector (DV)	0,38	0,389
Индекс коррекции (CI) Correction index (CI)	0,861	0,857
Индекс успеха (IOS) Success Index (IOS)	0,139	0,142
Угол ошибки (AOFE), град Angle of error (AOFE), degree	+3,94	+4,24

CI — относительная величина коррекции астигматизма: этот индекс больше единицы, если имеет место гиперкоррекция, и меньше единицы, если имеет место недокоррекция. В нашем исследовании данный индекс меньше единицы и тоже сравним по величине в обеих группах.

IOS является относительной мерой успеха и стремится к нулю. В проведенном исследовании данный индекс также сравним в обеих группах и имеет низкие значения, что свидетельствует о высоком уровне коррекции роговичного астигматизма.

AOFE — угол, обозначающий вектор достигнутой коррекции SIA по сравнению с целевой ТИА. Угол положительный при повороте полученной оси SIA против часовой стрелки относительно целевой оси и отрицательный — при повороте по часовой стрелке. Угол ошибки в 1-й группе положительный и имеет среднее значение +4,15°, во 2-й группе угол также положительный и его среднее значение +3,29°. Отличие 2-й группы от 1-й по показателю AOFE недостоверно.

Обе группы сравнения сопоставимы между собой. Статистически значимых различий как по величине целевого астигматизма, так и по величине хирургически индуцированного не обнаружено ($p > 0,05$).

Сравнение по критерию Манна — Уитни показывает, что статистически значимых различий в группах по признаку SIA IOL не выявлено ($p > 0,05$): $U = 7932$, $Z = -0,44$, $p = 0,66$.

Аналогичный результат сравнения по критерию Манна — Уитни получен и по признаку Ast (по ИОЛ-мастер): статистически значимых различий в группах не выявлено ($p > 0,05$): $U = 8089$, $Z = -0,18$, $p = 0,86$.

Парный критерий Стьюдента для сравнения средних величин двух связанных выборок продемонстрировал тот же результат: статистически значимых различий в группах по исследуемым признакам не выявлено: $p = 0,47$ и $0,75$ соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ коррекции роговичного астигматизма торическими ИОЛ с применением двух методов разметки показал высокую эффективность авторского метода разметки. Функциональные результаты

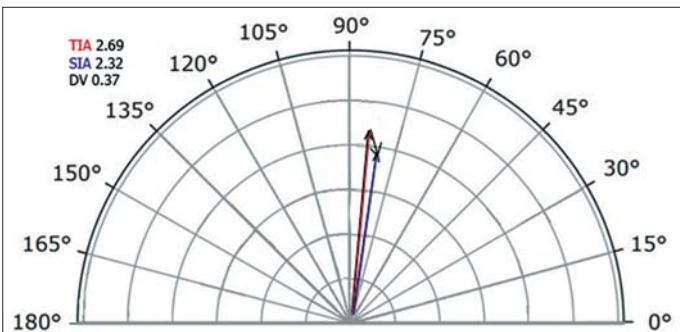


Рис. 9. Одноугловый полярный график средних значений TIA и SIA и DV для 1-й группы (TIA, SIA, DV)

Fig. 9. Single-angle polar plot of mean values of TIA and SIA vectors and difference vector DV for the first group (TIA, SIA, DV)

лечения пациентов и векторный анализ эффективности коррекции роговичного астигматизма с применением авторского метода сопоставимы с таковыми, полученными с помощью навигационных систем. Простота и доступность разработанного метода разметки позволяют использовать его в любых лечебных учреждениях вне зависимости от уровня финансирования.

Литература/References

1. Hashemi H., Rezvan F., Yekta A.A., et al. The prevalence of astigmatism and its determinants in a rural population of Iran: the “Nooravaran Salamat” mobile eye clinic experience. Middle East. Afr. J. Ophthalmol. 2014; 21 (2): 175–81. doi: 10.4103/0974-9233.129772
2. Varssano D. Etiology and clinical presentation of astigmatism. In: Goggin M., eds. Astigmatism — Optics, Physiology and Management. London; 2012: 15–32. doi:10.5772/18338
3. Астахов С.Ю., Хрипун К.В. Коррекция астигматизма при высоких степенях астигматизма — какой способ выбрать? Офтальмологические ведомости. 2014; 7 (2): 9–12. [Astakhov S.Ju., Hripun K.V. Correction of high astigmatism’s degrees — what method would be choose? Oftal'mologicheskie vedomosti. 2014; 7 (2): 9–12 (in Russian)]. doi: <https://doi.org/10.17816/OV201429-12>
4. Федяшев Г.А. Коррекция астигматизма дорических интраокулярными линзами у пациентов, оперирующихся по поводу катаракты. Офтальмология. 2013; 10 (2): 8–12. [Fedjashev G.A. Correction of astigmatism by toric IOLs for patients with cataract. Oftal'mologija. 2013; 10 (2): 8–12 (in Russian)].
5. Holladay J. T. Exact toric intraocular lens calculations using currently available lens constants. Arch. Ophthalmol. 2012; 130 (7): 946–47; author reply 948–9. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.1917
6. Бачук Н.Ю. Опыт имплантации торических интраокулярных линз у больных катарактами с роговичным астигматизмом. Международный медицинский журнал. 2013; 1: 63–6. [Bachuk N.Ju. Experience of toxic IOLs implantation for patients with cataracts and corneal astigmatism. Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. 2013; 1: 63–6 (in Russian)].
7. Трубилин В.Н., Ильинская И.А., Трубилин А.В. Интраокулярная коррекция роговичного астигматизма в ходе хирургии катаракты. Обзор литературы. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2014; 14 (3):4–10. [Trubilin V.N., Il'inskaja I.A., Trubilin A.V. Intraocular correction of corneal astigmatism in cataract surgery. Obzor literature. Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija. 2014; 14 (3): 4–10 (in Russian)].
8. Assaf A., Qabeel M.A.F., Zaki J.M. Analysis of ocular cyclotorsion in lying position after peribulbar block. Medical Journal of Cairo University. 2020; 88 (3): 933–8. doi: 10.21608/mjeu.2020.105127.
9. Кирносов С.В. Интраокулярная коррекция астигматизма. Способы разметки его оси. Медицинский вестник Башкортостана. 2018; 13 (1) (73): 122–6. [Kirnosov S.V. Intraocular correction of astigmatism. The methods of marking. Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2018; 13 (1) (73): 122–6 (in Russian)].
10. Cha D., Kang S.Y., Kim S.H., et al. New axis-marking method for a toric intraocular lens: mapping method. J. Refract. Surg. 2011; 27 (5): 375–9. doi: 10.3928/1081597X-20101005-01
11. Devgan U. Ocular Surgery News Europe Edition. 2011; 22 (2): 22.
12. Трубилин В.Н., Кораев С.Ю., Ильинская И.А. Оптимизированная методика разметки оси имплантации торической интраокулярной линзы у пациента сuveальной катарактой (клинический случай). Сибирский научный медицинский журнал. 2014; 5: 93–6. [Trubilin V.N., Koraev S.Ju., Il'inskaja I.A. The optimisation method of marking axis of topic IOL for patient with uveal cataract. (clinical case). Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal. 2014; 5: 93–6 (in Russian)].
13. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (6): 80–8. [Maljugin B.E. Cataract surgery and intraocular correction in the modern stage of ophthalmology progress. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130 (6): 80–8 (in Russian)].
14. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Окунева М.В. и др. Хирургическая коррекция астигматизма в ходе факоэмульсификации катаракты с применением системы VERION. Офтальмохирургия. 2018; 2: 23–9. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Okuneva M.V., et al. Surgical astigmatism correction in phacoemulsification of cataract with using VERION system. Oftal'mohirurgija. 2018; 2: 23–9 (in Russian)]. doi: 10.25276/0235-4160-2018-2-23-29
15. Alpins N. Astigmatism analysis by the alpins method. J. Cataract. Refract. Surg. 2001; 27 (1): 31–49. doi: 10.1016/s0886-3350(00)00798-7
16. Иошин И.Э., Мурашев А.О. Способ позиционирования торической интраокулярной линзы при имплантации. Патент РФ на изобретение № 2643417 от 01.02.2018 [Ioshin I.E., Murashev A.O. Method for positioning a toric intraocular lens during implantation. RU Patent № 2643417, 01.02.2018 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: И.Э. Иошин — идея и дизайн исследования, редактирование статьи; А.О. Мурашев — сбор, анализ и интерпретация данных, написание статьи; А.Н. Демин — сбор, анализ и интерпретация данных.

Authors' contribution: I.E. Ioshin — concept and design of the study, editing of the article; A.O. Murashev — data collection, processing and interpretation, writing of the article; A.N. Demin — data collection, processing and interpretation.

Поступила: 29.12.2021. Переработана: 20.01.2022. Принята к печати: 24.01.2022
Originally received: 29.12.2021. Final revision: 20.01.2022. Accepted: 24.01.2022

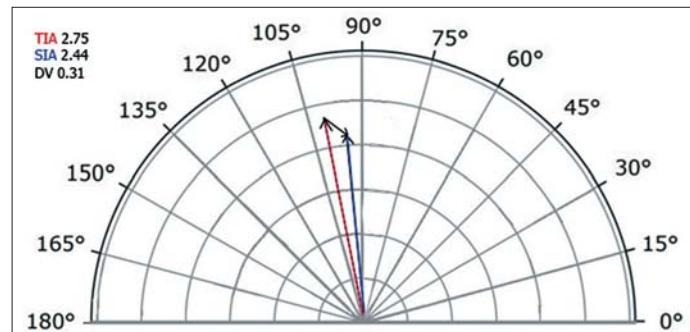


Рис. 10. Одноугловый полярный график средних значений TIA и SIA и DV для 2-й группы (TIA, SIA, DV)

Fig. 10. Single-angle polar plot of mean values of TIA and SIA vectors and difference vector DV for the second group (TIA, SIA, DV)

cataract surgery. Obzor literature. Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija. 2014; 14 (3): 4–10 (in Russian)).

8. Assaf A., Qabeel M.A.F., Zaki J.M. Analysis of ocular cyclotorsion in lying position after peribulbar block. Medical Journal of Cairo University. 2020; 88 (3): 933–8. doi: 10.21608/mjeu.2020.105127.
9. Кирносов С.В. Интраокулярная коррекция астигматизма. Способы разметки его оси. Медицинский вестник Башкортостана. 2018; 13 (1) (73): 122–6. [Kirnosov S.V. Intraocular correction of astigmatism. The methods of marking. Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2018; 13 (1) (73): 122–6 (in Russian)].
10. Cha D., Kang S.Y., Kim S.H., et al. New axis-marking method for a toric intraocular lens: mapping method. J. Refract. Surg. 2011; 27 (5): 375–9. doi: 10.3928/1081597X-20101005-01
11. Devgan U. Ocular Surgery News Europe Edition. 2011; 22 (2): 22.
12. Трубилин В.Н., Кораев С.Ю., Ильинская И.А. Оптимизированная методика разметки оси имплантации торической интраокулярной линзы у пациента сuveальной катарактой (клинический случай). Сибирский научный медицинский журнал. 2014; 5: 93–6. [Trubilin V.N., Koraev S.Ju., Il'inskaja I.A. The optimisation method of marking axis of topic IOL for patient with uveal cataract. (clinical case). Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal. 2014; 5: 93–6 (in Russian)].
13. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (6): 80–8. [Maljugin B.E. Cataract surgery and intraocular correction in the modern stage of ophthalmology progress. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130 (6): 80–8 (in Russian)].
14. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Окунева М.В. и др. Хирургическая коррекция астигматизма в ходе факоэмульсификации катаракты с применением системы VERION. Офтальмохирургия. 2018; 2: 23–9. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Okuneva M.V., et al. Surgical astigmatism correction in phacoemulsification of cataract with using VERION system. Oftal'mohirurgija. 2018; 2: 23–9 (in Russian)]. doi: 10.25276/0235-4160-2018-2-23-29
15. Alpins N. Astigmatism analysis by the alpins method. J. Cataract. Refract. Surg. 2001; 27 (1): 31–49. doi: 10.1016/s0886-3350(00)00798-7
16. Иошин И.Э., Мурашев А.О. Способ позиционирования торической интраокулярной линзы при имплантации. Патент РФ на изобретение № 2643417 от 01.02.2018 [Ioshin I.E., Murashev A.O. Method for positioning a toric intraocular lens during implantation. RU Patent № 2643417, 01.02.2018 (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Лосиноостровская д. 45, Москва, 107150, Россия
Игорь Эдуардович Иошин — д-р мед. наук, профессор, заведующий Центра офтальмологии

ООО «Ковровская глазная клиника "Био Абсолют"», ул. Димитрова, д. 26, Ковров, 601900, Россия

Александр Олегович Мурашев — врач-офтальмолог

ООО «Вологодская глазная клиника "Визус-Абсолют"», ул. Марии Ульяновой, д. 13, Вологда, 160000, Россия

Алексей Николаевич Демин — врач-офтальмолог

Для контактов: Александр Олегович Мурашев,
89100906300@yandex.ru

Clinical Hospital of the Office of the President's Affairs, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107150, Russia

Igor E. Ioshin — Dr. of Med. Sci., professor, head of the Center ophthalmology

Kovrov Eye Clinic "Bio Absolut", 2B, Dimitrov St., Kovrov, 601900, Russia
Alexander O. Murashev — ophthalmologist

Vologda Eye Clinic "Vizus Absolut", 13, Maria Ulyanova St., Vologda, 160000, Russia

Alexey N. Demin — ophthalmologist

Contact information: Alexander O. Murashev,
89100906300@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-36-40>

Содержание эндотелина-1 в слезной жидкости детей с первичной врожденной глаукомой

Л.А. Катаргина¹, Н.Б. Чеснокова¹, Н.Н. Арестова^{1, 2}, А.А. Сорокин¹ Т.А. Павленко¹, О.В. Безнос¹, О.А. Лисовская¹

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

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

Цель работы — анализ содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) в слезной жидкости (СЖ) детей с первичной врожденной глаукомой (ПВГ) и выявление возможных клинико-лабораторных корреляций. **Материал и методы.** Обследованы 15 детей (23 глаза) в возрасте от 7 мес до 15 лет с ПВГ и 3 парных здоровых глаза этих детей, а также группа контроля — 25 глаз детей того же возраста без глаукомы (соматически здоровые с гиперметропией слабой степени и/или содружественным косоглазием). Кроме стандартного офтальмологического обследования, проведено исследование зрительных вызванных корковых потенциалов на вспышку, общевой и ритмической электроретинограммы, выполнена эхобиометрия передне-задней оси (ПЗО) глаза, оптическая когерентная томография диска зрительного нерва, проведен иммуноферментный анализ уровня ЭТ-1 в СЖ. **Результаты.** У большинства детей с ПВГ (95,6 %) содержание ЭТ-1 в СЖ (в среднем $9,69 \pm 3,8$ пг/мл) превышало показатель здоровых детей ($4,65 \pm 2,02$ пг/мл) ($p < 0,05$). Повышение уровня ЭТ-1 (до 8,90 пг/мл) выявлено также на парных глазах детей с ПВГ. Средний уровень ЭТ-1 у детей с ПВГ в возрасте от 3 до 15 лет был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у детей в возрасте до года. Хотя уровень ЭТ-1 у детей с ПВГ во всех стадий значительно выше, чем в группе контроля, но в далеко зашедшей стадии он достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в начальной. Корреляций уровня ЭТ-1 со степенью истончения слоя нервных волокон сетчатки, а также с увеличением ПЗО глаза у детей с ПВГ на нашем материале не выявлено. **Заключение.** Впервые обнаружено повышение содержания ЭТ-1 в СЖ детей с ПВГ по сравнению со здоровыми детьми. Более низкое значение ЭТ-1 в далеко зашедшей стадии ПВГ по сравнению с начальной можно объяснить длительной хронической гипоксией тканей глаза с истощением его защитных резервов. Отсутствие четких корреляций уровня ЭТ-1 в СЖ с клинико-функциональными показателями обследованных нами детей с ПВГ пока не позволяет рассматривать содержание ЭТ-1 в СЖ как один из критериев степени ишемии при ПВГ. Для получения достоверных корреляций необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: врожденная глаукома; эндотелин-1; глаукомная оптическая нейропатия; дети

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Арестова Н.Н., Сорокин А.А., Павленко Т.А., Безнос О.В., Лисовская О.А. Содержание эндотелина-1 в слезной жидкости детей с первичной врожденной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 36-40. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-36-40>

Endothelin-1 level in the tear fluid of children with primary congenital glaucoma

Lyudmila A. Katargina¹, Natalia B. Chesnokova¹, Natalia N. Arrestova^{1, 2}, Aleksandr A. Sorokin¹ , Tatiana A. Pavlenko¹, Olga V. Beznos¹, Olga A. Lisovskaja¹

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

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

a.a.sorokin@inbox.ru

Purpose. To analyze the level of endothelin-1 (ET-1) in the tear fluid (TF) of children with primary congenital glaucoma (PCG) and to detect possible correlations between the clinical and the laboratory data. **Material and methods.** We examined 23 eyes of 15 children with PCG aged between 7 months and 15 years and 3 healthy fellow eyes of these children. 25 eyes of children of same age without glaucoma (somatically healthy with mild hyperopia and/or concomitant strabismus) served as control. A standard ophthalmological examination was supplemented by the flash visual evoked cortical potential, a total and a rhythmic electroretinogram, axial length (AL) echobiometry of the eye, optical coherence tomography of the optic nerve head, enzyme immunoassay (ELISA) of ET-1 level in TF were given. **Results.** In most children with PCG (95.6 %), the TF level of ET-1 (mean 9.69 ± 3.80 pg/ml) was higher than that in healthy children (4.65 ± 2.02 pg/ml) ($p < 0.001$). Increased levels of ET-1 (up to 8.90 pg/ml) were also detected in healthy fellow eyes of children with PCG. The mean level of ET-1 in children with PCG aged 3 to 15 years was significantly higher ($p < 0.05$) than in children under the age of 1 year. The level of ET-1 in children with PCG of all stages was found to be significantly higher than that in the control group, although in the far advanced stage it was significantly ($p < 0.05$) lower than in the initial stage. Our study revealed no correlations between the ET-1 level and the degree of retinal nerve fiber layer thinning, or the AL in children with PCG. **Conclusion.** For the first time, an increased level of ET-1 in the TF in children with PCG was revealed as compared to healthy children. A lower value of ET-1 in the far advanced PCG stage as compared to the initial stage can be explained by long-term chronic eye tissue hypoxia depleting the protective reserves of the eye. Since no obvious correlation between ET-1 level in the TF and clinical and functional data of children with PCG has been found, we cannot definitely view the ET-1 level in the TF as a measure of ischemia degree in PCG. Further studies are needed to obtain reliable correlations.

Keywords: congenital glaucoma; endothelin-1; glaucomatous optic neuropathy; children

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Katargina L.A., Chesnokova N.B., Arrestova N.N., Sorokin A.A., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Lisovskaya O.A. Endothelin-1 level in the tear fluid of children with primary congenital glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 36-40 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-36-40>

Эндотелин-1 (ЭТ-1) является пептидом с сильным вазоконстрикторным действием, который синтезируется в основном эндотелиальными клетками, но также может продуцироваться гладкомышечными клетками сосудов. Из всего семейства эндотелинов ЭТ-1 оказывает самое сильное вазоконстрикторное действие [1, 2]. Важным фактором, влияющим на уровень эндотелина, является индуцированный гипоксией фактор (HIF-1 α), который опосредует адаптивные механизмы при гипоксии и стимулирует синтез ЭТ-1. Установлено, что при хронической гипоксии происходит распад белка HIF-1 α , что приводит к снижению уровня ЭТ-1 [3–4]. Можно предположить, что уровень ЭТ-1 может служить возможным показателем гипоксии, хотя это требует дальнейшего изучения.

В последние годы активно изучается участие ЭТ-1 в патогенезе различных глазных заболеваний. Имеются данные о повышении уровня эндотелина в крови при диабетической ретинопатии,uveита и глаукоме, хотя однозначного мнения о его роли в этих заболеваниях пока нет [5–7]. Так, некоторыми авторами выявлено повышение уровня ЭТ-1 в крови и внутриглазной жидкости при первичной открытогоугольной глаукоме (ПОУГ), псевдоэксфолиативной глаукоме и глаукоме нормального давления [5, 8, 9].

В то же время другие авторы не выявили существенных различий уровня ЭТ-1 в крови у больных с ПОУГ по сравнению с пациентами без глаукомы [10, 11]. Исследования, посвященные изучению содержания уровня ЭТ-1 в слезной жидкости (СЖ) немногочисленны [7, 8, 12, 13]. Приводятся различные данные о содержании ЭТ-1 в СЖ у здоровых взрослых [5, 8], но достоверных нормативных значений содержания ЭТ-1 в СЖ нет.

Изучение уровня ЭТ-1 в СЖ больных ПОУГ и псевдоэксфолиативной глаукомой выявило его достоверное повышение в 2 и более раз по сравнению с группой контроля. Однако в связи с ограниченностью и немногочисленностью этих исследований неясна взаимосвязь между повышенным содержанием ЭТ-1 в СЖ и прогрессированием глаукоматозного процесса [7, 8, 12, 13], а также не изучены возможные корреляции этого показателя с компенсацией заболевания. В доступной литературе нет данных о содержании ЭТ-1 у детей с первичной врожденной глаукомой (ПВГ) и его возможной роли в течении заболевания.

ЦЕЛЬ работы — анализ содержания ЭТ-1 в СЖ детей с ПВГ и выявление возможных клинико-лабораторных корреляций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца обследованы 23 глаза 15 детей с ПВГ, 3 парных глаза этих детей и группа контроля — 25 глаз детей без глаукомы (соматически здоровые с гиперметропией слабой степени и/или содружественным косоглазием). Возраст детей составлял от 7 мес до 15 лет, группы были сопоставимы по возрастному и гендерному составу.

Кроме стандартного офтальмологического обследования (авторефрактометрия, визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия) проведены электрофизиологические исследования: зрительные вызванные корковые потенциалы (ЗВП) на вспышку, общая и ритмическая электроретинограмма (ЭРГ) (RETI-port.scan 21 (Roland Consult, Germany), а также измерение передне-задней оси (ПЗО) глазного яблока (A/B-scan system 835, Humphrey Instr., inc., США); оптическая когерентная томография (ОКТ) диска зрительного нерва (ДЗН) и центральной зоны сетчатки (Spectralis SD OCT, Heidelberg Engineering, Inc., Германия).

Содержание ЭТ-1 в СЖ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) у 15 детей (23 глаза) с ПВГ и на 3 парных глазах этих детей. Забор слезы осуществляли до всех манипуляций (через 12 ч после инстилляции капель) с помощью стерильной фильтровальной бумаги (ширина 5 мм), которую закладывали за нижнее веко. Анализ СЖ проводили после ее элюирования физиологическим раствором. СЖ замораживали после центрифугирования и хранили при температуре не более -20 °C. Измерение уровня ЭТ-1 в СЖ (в пг/мл) выполняли с помощью полуавтоматического анализатора для ИФА — многофункционального фотометра для микропланшета (Synergy MX, США) с использованием диагностического набора для ИФА ELISA Kit for Endothelin-1 (Cloud-Clone corp., США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета прикладных программ

Microsoft Excel. Применили методы описательной статистики и корреляционного анализа, значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая отсутствие в доступной литературе сведений о содержании ЭТ-1 у детей, мы провели исследование его уровня у здоровых детей (группа контроля, $n = 25$). Полученные данные широко варьировали: от 1,19 до 8,64 пг/мл, среднее значение ЭТ-1 составило $4,65 \pm 2,02$ пг/мл.

У детей с ПВГ в подавляющем большинстве случаев (95,6 %) уровень ЭТ-1 превышал аналогичный показатель здоровых детей ($p < 0,001$). Средний уровень ЭТ-1 в СЖ при ПВГ у детей составил $9,69 \pm 3,8$ пг/мл (от 2,55 до 16,09 пг/мл) при норме у здоровых детей $4,65 \pm 2,02$ пг/мл ($p < 0,05$). На 3 парных здоровых глазах детей с ПВГ также выявлено повышение уровня ЭТ-1 до 8,90 пг/мл (от 7,01 до 11,80 пг/мл).

Анализ клинических случаев ПВГ у детей с крайне низким и крайне высоким содержанием ЭТ-1 (16,09 и 2,55 пг/мл) не выявил связи уровня этого пептида в СЖ со сроком манифестиации, стадией, компенсацией и течением глаукоматозного процесса.

Нами проведен сравнительный анализ уровня ЭТ-1 в СЖ глаз детей разного возраста с ПВГ и в группе контроля (табл. 1). Уровень ЭТ-1 был выше средней нормы у всех детей с ПВГ в возрасте от 3 до 15 лет (18 глаз, 100 %) и у 80 % (4 из 5 глаз) в возрасте до 1 г. 1 мес.

Установлено, что средний уровень ЭТ-1 у детей в возрасте от 3 до 15 лет был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у детей в возрасте до года.

Для оценки возможных корреляций содержания ЭТ-1 в СЖ с тяжестью заболевания проведен анализ уровня ЭТ-1 при разных стадиях ПВГ (табл. 2).

ЭТ-1 у детей с ПВГ всех стадий был значительно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). По мере прогрессирования

Таблица 1. Уровень ЭТ-1 ($M \pm SD$) в СЖ глаз детей разного возраста с ПВГ и здоровых детей (в группе контроля)

Table 1. ET-1 levels ($M \pm SD$) in the tear fluid of the eyes of children of different ages with PCG compared to the average normal values of healthy control group children

Группы Groups	Возраст детей Age of children	Уровень ЭТ-1, пг/мл Level ET-1, pg/ml	Диапазон значений ЭТ-1 (мин-макс), пг/мл Value range of ET-1 (min-max), pg/ml
Контроль Control	От 8 мес до 14 лет From 8 months to 14 years $n = 25$	$4,65 \pm 2,02$	1,19–8,64
Дети с ПВГ Children with PCG	До 1 г. 1 мес Up to 1 year 1 month $n = 5$	$6,57 \pm 3,67$	2,55–13,49
Дети с ПВГ Children with PCG	От 3 до 15 лет From 3 to 15 years $n = 18$	$10,55 \pm 3,36^*$	6,18–16,09

Примечание. n — число глаз, * — достоверность различия между группами детей с ПВГ, $p < 0,05$.

Note. n — number of eyes, * — reliability of the difference between the groups of children with PCG, $p < 0,05$.

Таблица 2. Уровень ЭТ-1 ($M \pm SD$) в СЖ глаз детей при разных стадиях ПВГ

Table 2. ET-1 levels ($M \pm SD$) in the tear fluid of children's eyes at different stages of PCG

Стадии ПВГ Stages of PCG	Уровень ЭТ-1, пг/мл ET-1 level, pg/ml	Диапазон значений (мин-макс), пг/мл Value range of ET-1 (min-max), pg/ml
Начальная Early, $n = 4$	$13,50 \pm 1,13$	11,82–14,85
Развитая Moderate, $n = 6$	$11,05 \pm 3,71$	6,19–16,09
Далеко зашедшая Advanced, $n=13$	$7,89 \pm 3,20^*$	2,55–15,08

Примечание. n — количество глаз, * — достоверность различия показателя по сравнению с начальной стадией ПВГ, $p < 0,05$.

Note. n — number of eyes, * — reliability of the difference as compared to early stage of PCG, $p < 0,05$.

ния ПВГ от начальной к далеко зашедшей стадии средние значения уровня ЭТ-1 снижались. Установлено, что в далеко зашедшей стадии средние значения ЭТ-1 у детей с ПВГ были достоверно ниже, чем в начальной стадии, что можно объяснить длительной хронической гипоксией тканей глаза при далеко зашедшей стадии и истощением защитных резервов глаза. Известно, что при хронической гипоксии снижается уровень НИФ-1 α и, как следствие, уровень ЭТ-1 [4]. Из немногочисленных данных литературы следует, что при разных стадиях глаукомы у взрослых также отмечалось повышение уровня ЭТ-1 [13]. В одном исследовании авторы отмечают повышение уровня ЭТ-1 при прогрессировании глаукоматозного процесса при псевдо-экспандиативной глаукоме, однако в связи с ограниченностью исследования и малой выборкой данные требуют уточнения [8].

В значительной мере тяжесть и стадию ПВГ у детей определяет растяжение глазного яблока, поэтому длина ПЗО глаза служит одним из объективных критериев оценки стадии ПВГ, особенно у детей младшего возраста. В нашем исследовании в большинстве случаев (95,5 % глаз с ПВГ) ПЗО превышала возрастную норму. Нами проведен анализ уровня ЭТ-1 в СЖ глаз детей при разной степени увеличения ПЗО по сравнению с нормальным возрастным показателем [14] (табл. 3).

Как следует из данных таблицы 3, достоверных различий уровня ЭТ-1 у детей ПВГ при разной степени растяжения глаза не выявлено, что не позволяет использовать его в качестве однозначного критерия тяжести глаукоматозного процесса у детей с ПВГ.

Толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) — важный показатель наличия глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Анализ средних показателей толщины СНВС в глазах детей с ПВГ показал, что во всех случаях они были снижены и варьировали от 43 до 98 мкм, составляя в среднем $71,68 \pm 15,21$ мкм при норме 99 мкм (по базе данных Spectralis SD OCT, Heidelberg Engineering, Inc., Германия).

Таблица 3. Уровень ЭТ-1 ($M \pm SD$) в СЖ глаз детей с ПВГ при разной степени увеличения ПЗО

Table 3. ET-1 levels ($M \pm SD$) in tear fluid of children's eyes with PCG at different degrees of axial length (AL) increase

Увеличение ПЗО AL increase	Уровень ЭТ-1, пг/мл ET-1 level, pg/ml	Диапазон значений ЭТ-1 (мин-макс), пг/мл Value range of ET-1 (min-max), pg/ml
До 3 мм Up to 3 mm n = 11	$8,92 \pm 4,27$	2,55–16,09
Более 3 мм More than 3 mm n = 11	$10,27 \pm 3,25$	5,80–15,08

Примечание. n — количество глаз.

Note. n — number of eyes.

Таблица 4. Уровень ЭТ-1 ($M \pm SD$) в СЖ глаз детей с ПВГ при разной степени истончения СНВС (%)

Table 4. ET-1 levels ($M \pm SD$) in tear fluid of children's eyes with PCG at different degrees of retinal nerve fiber level (RNFL) thinning (%)

Степень истончения СНВС Degree of RNFL thinning	Уровень ЭТ-1, пг/мл Level ET-1, pg/ml	Диапазон значений ЭТ-1 (мин-макс), пг/мл Value range of ET-1 (min-max), pg/ml
Не более чем на 10 % No more than 10 % n = 3	$7,57 \pm 4,86$	2,55–14,16
От 10 до 30 % From 10 to 30 % n = 5	$9,60 \pm 3,64$	6,18–14,85
Более 30 % More than 30 % n = 8	$7,95 \pm 1,93$	5,01–10,87

Примечание. n — количество глаз.

Note. n — number of eyes.

Сравнительные данные уровня ЭТ-1 в СЖ при разной степени истончения СНВС глаз детей с ПВГ приведены в таблице 4.

Как следует из представленных данных, достоверной связи уровня ЭТ-1 в СЖ со степенью истончения слоя СНВС глаз детей с ПВГ на нашем материале не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведенное исследование содержания ЭТ-1 в СЖ глаз детей с ПВГ выявило повышение средних значений ЭТ-1 как в больных, так и парных глазах по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Полученные нами результаты, демонстрирующие общую тенденцию к повышению уровня ЭТ-1 в СЖ при ПВГ, согласуются с литературными данными, относящимися к глаукомам различной этиологии у взрослых [12, 13]. Установлено, что у детей раннего возраста (до 1 г. 1 мес) уровень ЭТ-1 в СЖ достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в более старшем возрасте. Выявлено, что при всех стадиях ПВГ уровень ЭТ-1 в СЖ детей значительно выше, чем в группе контроля, при этом по мере прогрессирования глаукомы по стадиям средние значения уровня ЭТ-1 в СЖ снижались. Достоверное снижение ЭТ-1 в далеко зашедшей стадии (по сравнению с начальной) можно объяснить длительной хронической гипоксией тканей глаза при тяжелом глаукоматозном процессе и истощением его защитных резервов. Отсутствие четких корреляций уровня ЭТ-1 в СЖ с клинико-функциональными показателями обследованных нами детей с ПВГ пока не позволяет рассматривать содержание ЭТ-1 в СЖ как один из критериев степени ишемии и тяжести глаукомного процесса. Для уточнения взаимосвязи уровня ЭТ-1 в СЖ и клинико-функциональных показателей прогрессирования ПВГ необходимы дальнейшие исследования.

Литература/References

1. Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В., Григорьев А.В. Роль эндотелиновой системы в патогенезе глазных болезней. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (1): 117–23. [Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Grigor'ev A.V. The role of the endothelin system in the pathogenesis of eye diseases. Vestnik Oftalmologii. 2020; 136 (1): 117–23 (in Russian)] <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136011117>
2. Salvatore S., Vingolo E.M. Endothelin-1 role in human eye: a review. J. Ophthalmol. 2010; 2010: 354645. doi: 10.1155/2010/354645
3. Luo W., Wang Y. HIF repressors under chronic hypoxia. Aging (Albany NY). 2016; 8 (3): 418–9. doi: 10.18632/aging.100922
4. Luo W., Zhong J., Chang R., et al. Hsp70 and CHIP selectively mediate ubiquitination and degradation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha but Not HIF-2alpha. J. Biol. Chem. 2010; 285 (6): 3651–63. doi:10.1074/jbc.M109.068577
5. Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б., Давыдова Н.Г. и др. Содержание эндотелина и плазминогена в слезной жидкости больных глаукомой и пролиферативной диабетической ретинопатией. Вестник офтальмологии. 2013; 129 (4): 20–3. [Pavlenko T.A., Chesnokova N.B., Davydova N.G., et al. Level of tear endothelin-1 and plasminogen in patients with glaucoma and proliferative diabetic retinopathy. Vestnik oftalmologii. 2013; 129 (4): 20–3 (in Russian)].
6. Powierza K., Sawicka-Powierza J., Urban B., et al. Endothelin-1 serum concentration in pediatric chronic idiopathic uveitis. Clin. Ophthalmol. 2021; 15: 157–64. doi: 10.2147/OPTH.S276109
7. Маркова Е.В., Баранов В.И., Юдина С.М., Некрасова Т.Д. Роль оксида азота и эндотелина-1 в развитии и прогрессировании псевдоэксфолиативной глаукомы. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2013; (1): 109–13. [Markova E.V., Baranov V.I., Yudina S.M., Nekrasova T.D., et al. The role of nitric oxide and endothelin-1 in developing and progressing pseudoexfoliative glaucoma. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdror've». 2013; (1): 109–13 (in Russian)].
8. Маркова Е.В., Баранов В.И., Даниленко О.А. Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой. Медицинский вестник Башкортостана. 2017; 12 (2): 97–9. [Markova E.V., Baranov V.I., Danilenko O.A. Concentration of endothelin-1 in the serum and tear fluid in patients with pseudoexfoliative glaucoma. Bashkortostan Medical Journal. 2017; 12 (2): 97–9 (in Russian)].
9. Chen H.-Y., Chang Y.-C., Chen W.-C., Lane H.-Y. Association between plasma endothelin-1 and severity of different types of glaucoma. J. Glaucoma. 2013; 2 (22): 117–22. doi: 10.1097/jg.0b013e31822e8c65
10. Kunimatsu S., Mayama C., Tomidokoro A., Araie M. Plasma endothelin-1 level in Japanese normal tension glaucoma patients. Curr. Eye Res. 2006; 31 (9): 727–31. doi: 10.1080/02713680600837382
11. Henry E., Newby D.E., Webb D.J., Hadoke P.W.F., O'Brien C.J. Altered endothelin-1 vasoreactivity in patients with untreated normal-pressure glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006; 47 (6): 2528–32. <https://doi.org/10.1167/ios.05-0240>
12. Павленко Т.А., Ким А.Р., Курина А.Ю. и др. Эндотелины и дофамин в слезной жидкости в оценке нейроваскулярных нарушений при глаукоме. Вестник офтальмологии. 2018; 134 (4): 41–6. [Pavlenko T.A., Kim A.R., Kurina A.Yu., et al. Endothelins and dopamine levels in tears for assessment of neurovascular disorders in glaucoma. Vestnik oftalmologii. 2018; 134 (4): 41–6 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma201813404141
13. Павленко Т.А., Безнос О.В., Григорьев А.В., Давыдова Н.Г., Чеснокова Н.Б. Эндотелины в слезной жидкости больных с первичной открытогоугольной глаукомой как маркеры и предикторы тяжести глаукоматозного процесса. Современные технологии в офтальмологии. 2018; 3: 86–8. [Pavlenko T.A., Beznos O.V., Grigor'ev A.V., Davydova N.G., Chesnokova N.B. Endothelins in the lacrimal fluid of patients with primary open-angle glaucoma as markers and predictors of the severity of the glaucomatous process. Sovremennye tekhnologii v oftalmologii. 2018; (3): 86–8 (in Russian)].
14. Bach A., Villegas V.M., Gold A.S., Shi W., Murray T.G. Axial length development in children. Int. J. Ophthalmol. 2019; 12 (5): 815–9. doi:10.18240/ijo.2019.05.18

Вклад авторов в работу: Л.А. Катаргина — замысел и разработка дизайна исследования, редактирование и окончательное одобрение статьи для опубликования; Н.Б. Чеснокова — разработка дизайна исследования, редактирование статьи; Н.Н. Арестова — анализ и интерпретация результатов, редактирование статьи; А.А. Сорокин — сбор материала, анализ и интерпретация данных, написание статьи; Т.А. Павленко, О.В. Безнос, О.А. Лисовская — проведение биохимического исследования, статистическая обработка данных, редактирование статьи.

Authors' contribution: L.A. Katargina — concept and design of the study; editing and final approval of the article for publication; N.B. Chesnokova — design of the study, editing of the article; N.N. Arrestova — analysis and interpretation of the results, editing of the article; A.A. Sorokin — data collection, processing and interpretation writing of the article; T.A. Pavlenko, O.V. Beznos, O.A. Lisovskaya — biochemical studies performing, data processing, editing of the article.

Поступила: 11.03.2022. Переработана: 05.04.2022. Принята к печати: 08.04.2022
Originally received: 11.03.2022. Final revision: 05.04.2022. Accepted: 08.04.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, начальник отдела патологии глаз у детей¹

Наталья Борисовна Чеснокова — д-р биол. наук, профессор, главный специалист отдела патофизиологии и биохимии¹

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

Александр Александрович Сорокин — аспирант отдела патологии глаз у детей¹

Татьяна Аркадьевна Павленко — канд. мед. наук, начальник отдела патофизиологии и биохимии¹

Ольга Валерьевна Безнос — научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии¹

Ольга Александровна Лисовская — научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии¹

Для контактов: Александр Александрович Сорокин,
a.a.sorokin@inbox.ru

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

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

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director¹

Natalia B. Chesnokova — Dr of Biol. Sci., professor, principal specialist of the department of pathophysiology and biochemistry¹

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

Aleksandr A. Sorokin — PhD student, department of children's eye pathology¹

Tatiana A. Pavlenko — Cand. of Med. Sci., head of the department of pathophysiology and biochemistry¹

Olga V. Beznos — researcher of the department of pathophysiology and biochemistry¹

Olga A. Lisovskaja — researcher of the department of pathophysiology and biochemistry¹

Contact information: Aleksandr A. Sorokin,
a.a.sorokin@inbox.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-41-46>

Особенности клинических проявлений, течения и результаты лечения ретинита Коатса у детей

Л.В. Коголева, М.С. Иванова, Е.Н. Демченко[✉], Т.В. Судовская, Ю.А. Бобровская, Н.Ш. Кокоева, А.А. Макарова

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

Цель работы — анализ клинических проявлений, течения и результатов лечения ретинита Коатса у детей. Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 59 пациентов (83 % из них — мальчики) с ретинитом Коатса, проходивших комплексное обследование и лечение в период с 2018 по 2021 г. После верификации диагноза дети были госпитализированы в стационар для лечения. Лазеркоагуляция сетчатки выполнена на 61 глазу, введение препаратов — ингибиторовangiогенеза — на одном глазу, микрохирургические вмешательства — на 5 глазах. **Результаты.** Возраст детей на момент выявления заболевания варьировал от 1 года до 16 лет. Односторонний процесс наблюдался в 97 % случаев. Улучшение анатомического состояния и органосохраненный эффект достигнуты в 87 %. Повышение остроты зрения удалось добиться только на 19 (31,1 %) глазах с начальной и развитой стадиями ретинита Коатса. На основании нашего опыта, анализа полиморфизма клинических проявлений, функционального прогноза и дифференцированных подходов к лечению, зависящих от преобладающих клинических симптомов, предложен вариант клинической классификации ретинита Коатса. **Заключение.** Для своевременной диагностики данного заболевания наиболее серьезное внимание следует уделять тщательному обследованию пациентов первой декады жизни. Только ранняя диагностика и своевременное лечение позволяют добиться не только органосохранного, но и функционального результата.

Ключевые слова: болезнь Коатса; телеангиэкзазии; экссудативная отслойка сетчатки; лазеркоагуляция сетчатки; дети
Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Коголева Л.В., Иванова М.С., Демченко Е.Н., Судовская Т.В., Бобровская Ю.А., Кокоева Н.Ш., Макарова А.А. Особенности клинических проявлений, течения и результаты лечения ретинита Коатса у детей. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 41-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-41-46>

Clinical manifestations, course and treatment results of Coats disease in children

Ludmila V. Kogoleva, Margarita S. Ivanova, Elena N. Demchenko[✉], Tatyana V. Sudovskaya, Julya A. Bobrovskaya, Nina Sh. Kokoeva, Anastasya A. Makarova

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

Purpose: to analyze the clinical manifestations, course, and results of treatment of Coats disease in children. **Materials and methods.** We performed a retrospective analysis of medical records of 59 patients with Coats retinitis (83 % were boys) who had been comprehensively examined and treated between 2018 and 2021. After the diagnosis was verified, the children were hospitalized for treatment. Retinal laser coagulation was performed on 61 eyes, angiogenesis inhibitors were administered on 1 eye, and 5 eyes received microsurgical interventions. **Results.** At the time of disease detection, the children's age varied from 1 to 16 years. In 97 % of cases, the process was unilateral. An improvement of the anatomical condition and the eye-preserving effect were achieved in 87 %. Visual acuity could only be increased in 19 eyes (31.1 %), all with the initial or the advanced stages of Coats retinitis. Proceeding from our experience, the analysis of polymorphism of clinical manifestations, functional prognosis and differentiated approach to treatment depending on the prevailing clinical symptoms,

we suggest a new variant of clinical classification of Coats retinitis. Conclusion. In order to ensure a timely diagnosis of the disease, a very thorough examination of patients in the first decade of life is required. Only an early diagnosis and timely treatment can help achieve not only an eye-preserving effect but also functional results.

Keywords: Coats disease; telangiectasia; exudative retinal detachment; retinal laser; children

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Kogoleva L.V., Ivanova M.S., Demchenko E.N., Sudovskaya T.V., Bobrovskaya J.A., Kokoeva N.Sh., Makarova A.A. Clinical manifestation, course and treatment results of Coats disease in children. Russian ophthalmological journal. 2023; 16(1): 41-6 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-41-46>

Наружный геморрагический ретинит Коатса (болезнь Коатса) — идиопатическое заболевание глаз, которое характеризуется полиморфными изменениями сосудов сетчатки в сочетании с телеангиектазиями, микроаневризмами сосудов, интракретинальной и/или субретинальной экссудацией, экссудативной отслойкой сетчатки, без выраженных ретинальных или витреальных тракционных изменений. Болезнь Коатса носит спорадический характер, семейный характер процесса и взаимосвязь с системной или офтальмологической патологией не выявляются. Заболевание впервые описано шотландским офтальмологом Джорджем Коатсом в 1908 г. как односторонняя аномалия сосудов сетчатки с экссудативными проявлениями у лиц мужского пола. Это относительно редкое заболевание с зарегистрированной заболеваемостью 0,09 на 100 000 населения [1–4].

Патогенез болезни Коатса до конца неизвестен. Высказываются предположения о генетическом предрасположении к развитию болезни, однако гены до настоящего времени не идентифицированы. Считается, что в основе заболевания лежит первичное поражение ретинальных сосудов. Гистопатологические исследования показывают потерю эндотелиальных клеток и перицитов с последующими изменениями сосудистой стенки, приводящую к нарушению гематоретинального барьера. Поврежденная сосудистая сеть часто вызывает ретинальную ишемию, а экссудация липидов из несостоятельных сосудов приводит к отслойке сетчатки и формированию ретинальных кист. В то же время гемодинамические нарушения в ретинальных сосудах, неравномерное протекание плазмы через измененную сосудистую стенку приводят к изменению толщины сосудов, появлению аневризм и телеангиектазий. Установлено повышение уровня фактора роста фибробластов в крови, что предполагает возможную роль данного фактора в патогенезе заболевания. Рассматривается также влияние фактора роста эндотелия сосудов и фактора проницаемости сосудов на процессы ангиогенеза при поражениях сосудов сетчатки различной этиологии, в том числе при болезни Коатса [5, 6].

Как правило, ретинит Коатса выявляется у лиц молодого возраста, преимущественно у мужчин (85 %), на первой или второй декаде жизни. Л.А. Кацнельсон и соавт. [7] выделяют 2 формы болезни: ювенильная форма, встречающаяся у детей в возрасте от 8 до 10 лет, и сенильная форма — у лиц от 40 до 60 лет. Исследования показали, что чем раньше возникает заболевание, тем более агрессивно его течение и тяжелы последствия. Болезнь чаще носит односторонний характер (95–100 %). Случаи двустороннего поражения крайне редки, как правило, на другом глазу определяются периферические телеангиектазии [1, 4, 8].

При естественном течении заболевание прогрессирует более чем в половине случаев, приводит к отслойке сетчатки, развитию вторичной неоваскулярной глаукомы и слепоты.

Золотым стандартом диагностики ретинита Коатса является офтальмоскопия глазного дна с помощью налобного бинокулярного офтальмоскопа, с детальным осмотром периферических отделов сетчатки. При офтальмоскопии обнаруживаются телеангиектазии, интракретинальные или субретинальные липидные экссудаты желтоватого цвета, извитость и неравномерное расширение сосудов, аневризы в виде «электрических лампочек», зоны окклюзии капилляров. Чаще всего патологические изменения локализуются в нижнем и височном квадрантах глазного дна, в преэкваториальной зоне, но в более развитых стадиях развиваются изменения в макулярной области (телеангиектазии, отложение экссудата, формирование фиброза), что приводит к снижению зрения. По мере нарастания экссудации развивается отслойка сетчатки и ее геморрагические, макрокистозные изменения. При дальнейшем прогрессировании процесса развиваются такие тяжелые осложнения, как неоваскулярная глаукома, катаракта, иридоциклит,uveит и субатрофия глаза (фтизис) [9–12].

Дополнительными методами обследования при ретините Коатса в целях дифференциальной диагностики с внутrigлазными новообразованиями являются ультразвуковое исследование, компьютерная или магнитно-резонансная томография. Для локализации сосудистых аномалий и зон ишемии в некоторых случаях проводят также флюоресцентную ангиографию. С помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки оценивают выраженность и динамику макулярного отека, выявляют структурные изменения в макулярной области.

Клинические проявления ретинита Коатса вошли в основу классификации J. Shields и соавт. [13], которую используют в своей работе в основном зарубежные офтальмологи: I стадия — телеангиектазии сетчатки, II стадия — телеангиектазии и экссудация, IIIA стадия — субтотальная экссудативная отслойка сетчатки, IIIB — тотальная отслойка сетчатки, IV стадия — тотальная отслойка сетчатки с глаукомой, V стадия — терминалная.

Отечественные офтальмологи в клинической практике чаще используют классификацию И.М. Мосина [14]. Согласно этой классификации, I стадия (начальная) подразделяется на IA стадию, характеризующуюся сосудистыми мальформациями и мелкими очажками твердого экссудата на крайней и средней периферии глазного дна, и IB стадию, при которой сосудистые мальформации и отложение твердого экссудата расположены не только на периферии, но и в макуле. При II стадии (развитой) выявляются локальные отложения твердого экссудата в заднем полюсе и ограниченная отслойка сетчатки протяженностью менее 2 квадрантов (IIA стадия). При IIIB стадии отложения твердого экссудата образуют туморозные депозиты, обнаруживается субтотальная экссудативная отслойка сетчатки протяженностью 2–3 квадранта, задняя отслойка стекловидного тела.

III стадия подразделяется на IIIА (тотальная отслойка сетчатки, субретинальная мембрана) и IIIБ (рубеоз радужки). При IV стадии (терминальной) выделяют IVА стадию (неоваскулярная глаукома) и IVБ (субатрофия глазного яблока, фтизис).

Однако применение данных классификаций в клинической практике ограниченно, так как они не в полной мере отражают клинические проявления заболевания, функциональный прогноз, выбор лечебной тактики.

Основным методом лечения ретинита Коатса является деструкция всех сосудистых аномалий, что достигается с помощью лазерной или криокоагуляции. Первый курс лазерного лечения можно считать завершенным лишь после того, как будут закоагулированы все сосудистые мальформации, включая мельчайшие телеангиектазии и микроаневризмы. Исключением являются лишь крупные артериовенозные шунты. В последнее время появились сообщения об успешном применении интравитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза (факторов роста эндотелия сосудов) и глюкокортикоидов. При развитии отслойки сетчатки проводится хирургическое лечение, но результаты неоднозначны и не всегда приводят к желаемому итогу [8, 15–17].

Считается, что пациентов с болезнью Коатса, у которых в результате лечения была достигнута ремиссия, необходимо обследовать не реже чем раз в 4–6 мес, так как у 60 % из них возникают новые зоны сосудистых мальформаций, требующие дополнительной коагуляции.

Следует отметить, что помимо классической болезни Коатса, развивающейся у соматически здоровых детей, коатсоподобные изменения сетчатки могут наблюдаться при системных заболеваниях, а также осложнять течение другой глазной патологии [18–20].

Таким образом, на наш взгляд, изучение особенностей клинических проявлений, динамики процесса, эффективности лечения ретинита Коатса у детей представляет важный научно-практический интерес.

ЦЕЛЬЮ нашей работы был анализ клинических проявлений, течения и результатов лечения ретинита Коатса у детей по данным обращаемости в детское консультативно-поликлиническое отделение (ДКПО) ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 59 пациентов с ретинитом Коатса, проходивших обследование в ДКПО в период с 2018 по 2021 г., среди которых было 49 (83 %) мальчиков и 10 (17 %) девочек.

Возраст детей на момент выявления заболевания варьировал от года до 16 лет, из них у 10 (17 %) детей ретинит Коатса диагностирован в возрасте 12–24 мес, у 26 (44,1 %) детей — от 3 до 7 лет, у 20 (33,9 %) детей — от 7 до 12 лет и лишь у 3 (5 %) пациентов — в возрасте 13–16 лет. Таким образом, в большинстве случаев (78 %) ретинит Коатса диагностирован в возрасте от 3 до 12 лет. Односторонний процесс выявлен у 57 (97 %) пациентов, у двух детей наблюдалось двустороннее поражение.

Всем детям проводилось комплексное офтальмологическое обследование, включающее визометрию (у детей младшего возраста — ориентировочную), определение глазодвигательных функций, рефрактометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию глазного дна в условиях мидриаза методом обратной офтальмоскопии с помощью налобного бинокулярного офтальмоскопа Omega-500, на щелевой лампе с лупой 78 или 90 дптр, с трехзеркальной линзой Гольдмана. Дополнительно использовали ультра-

звуковое А-В-сканирование глаз (61 глаз) и ОКТ — 34 глаза. После верификации диагноза и при наличии показаний дети были госпитализированы в отдел патологии глаз у детей для следующего лечения: лазеркоагуляция сетчатки выполнена на 61 глазу, введение препаратов — ингибиторов ангиогенеза — на одном глазу, микрохирургические вмешательства — на 5 глазах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение анамнеза заболевания показало, что основными жалобами, побудившими пациентов и их родителей обратиться к офтальмологу, были косоглазие (25 детей), снижение остроты зрения одного глаза (23 пациента), лейкокория (8 детей). У трех детей изменения на глазном дне были выявлены офтальмологом при профилактическом осмотре. При этом диагноз «ретинит Коатса» на первичном офтальмологическом обследовании установлен лишь у 4 (6,8 %) детей. Пациенты были направлены в Центр с диагнозом «ретинобластома» (28 пациентов), «хориоретинит» (22 человека), «отслойка сетчатки» (5 человек). Один ребенок на момент обращения в Центр был уже с анофтальмом после экзентерации орбиты, проведенной по месту жительства (при гистологическом обследовании верифицирован ретинит Коатса), а на другом глазу были клинические признаки начальной стадии ретинита Коатса. В двух случаях ретинит Коатса сочетался с тапеторетинальной абиотрофией, подтвержденной генетическими исследованиями.

У других пациентов не прослеживались семейные случаи болезни Коатса, не зарегистрировано сопутствующей соматической и офтальмологической патологии.

В результате комплексного обследования в Центре всем детям установлен диагноз: «ретинит (болезнь) Коатса». Клинические проявления были различны, что отражает полиморфизм и широкую вариабельность течения заболевания и влияет на прогноз и выбор тактики лечения (таблица).

Как видно из таблицы, на 9 (14,8 %) глазах выявлены телеангиектазии на периферии сетчатки и телеангиектазии с экссудацией в парафовеолярной зоне. Острота зрения в этих случаях варьировала от 0,08 до 0,9 (в среднем $0,33 \pm 0,11$), при этом высокая острота зрения — 0,8–0,9 — определялась только на двух глазах с отсутствием патологических изменений в макулярной зоне. Данные изменения мы классифицировали как начальную стадию ретинита Коатса (рис. 1).

На 43 (70,4 %) глазах определялись телеангиектазии, сосудистые мальформации и отложения мягкого или твердого экссудата не только в периферических отделах, но и в макулярной зоне (рис. 2, 3), на 2 глазах, кроме телеангиектазий в макуле, выявлена эпиретинальная мембрана (рис. 4).

Фиброзные очаги в макуле в сочетании с выраженнымми сосудистыми и экссудативными изменениями в периферических отделах сетчатки диагностированы на 12 глазах (рис. 5), локальная отслойка сетчатки — на 8 глазах. Острота зрения варьировала от 0,01 до 0,3 (в среднем, $0,14 \pm 0,02$). Все эти изменения на глазном дне расценены нами как развитая стадия заболевания.

Наличие субтотальной (3 квадранта глазного дна с захватом макулы) или тотальной отслойки сетчатки выявлено на 6 (9,8 %) глазах и характеризовалось нами как далеко зашедшая стадия ретинита Коатса (рис. 6).

На 3 (4,9 %) глазах с тотальной отслойкой сетчатки развилась частичная катаракта и вторичная гипертензия, что характеризовало переход в терминальную стадию. Острота зрения в далеко зашедшей и терминальной стадиях была низкой: полная слепота — на 4 глазах, светоощущение и правильная светопроекция — на 5 глазах.

Таблица. Клинические проявления ретинита Коатса
Table. Clinical manifestations of Coats' disease

Клинические проявления Clinical manifestations	Число глаз (%) Number eyes (%)
Телеангиектазии на периферии глазного дна Telangiectasia on the periphery of the fundus	4 (6,6)
Телеангиектазии и экссудация паравеолярно Telangiectasia and parafoveolar exudation	5 (8,2)
Телеангиектазии и экссудация с захватом фовеолы Telangiectasia and exudation with capture of the foveola	16 (26,2)
Телеангиектазии и экссудация с захватом макулы и вокруг диска зрительного нерва Telangiectasia and exudation with the capture of the macula and around the optic nerve disc	5 (8,2)
Телеангиектазии и фиброзный очаг в макуле Telangiectasia and fibrous focus in the macula	12 (19,7)
Телеангиектазии и экссудация с захватом макулы и эпиретинальной мембраной Telangiectasia and exudation with capture of the macula and epiretinal membrane	2 (3,3)
Локальная отслойка сетчатки (менее 2 квадрантов) Local retinal detachment (less than 2 quadrants)	8 (13,1)
Субтотальная отслойка сетчатки (2–3 квадранта) Subtotal retinal detachment (2–3 quadrants)	3 (4,9)
Тотальная отслойка сетчатки Total retinal detachment	3 (4,9)
Тотальная отслойка сетчатки с осложненной катарактой и вторичной глаукомой Total retinal detachment with complicated cataract and secondary glaucoma	3 (4,9)
Всего: Total:	61 (100)



Рис. 1. Начальная стадия ретинита Коатса: единичные телеангиектазии, отложения экссудата на периферии сетчатки

Fig. 1. The initial stage of Coats' retinitis: isolated telangiectasia, exudate deposits on the periphery of the retina

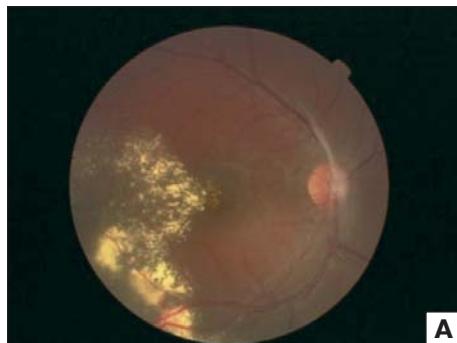


Рис. 3. Развитая стадия ретинита Коатса. Фото (А) и флюоресцентная ангиография (Б) глазного дна: отложения экссудата в центральном отделе глазного дна, с захватом макулы

Fig. 3. Advanced stage of Coats' disease. Photo (A) and fluorescence angiography (B) of the fundus: exudate deposits in the central part of the fundus, with the capture of the macula



Рис. 2. Обширные зоны субретинальной экссудации, сосудистых мальформаций, интрапретинального фиброза на периферии сетчатки (в 2 квадрантах)

Fig. 2. Extensive zones of subretinal exudation, vascular malformations, intra-retinal fibrosis on the periphery of the retina (in 2 quadrants)

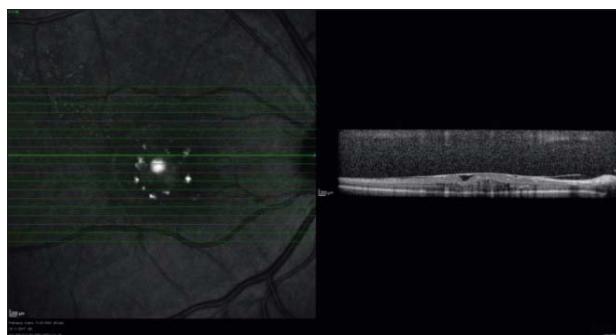


Рис. 4. ОКТ макулы: эпиретинальная мембрана, деструкция слоев нейроэпителия у пациента с ретинитом Коатса

Fig. 4. OCT of the macula: epiretinal membrane, destruction of neuroepithelial layers in a patient with Coats' disease

После обследования и установления диагноза все дети получали лечение в отделе патологии глаз у детей. Лечение зависело от стадии и клинических проявлений заболевания. Первым этапом лечения во всех случаях (61 глаз) была лазеркоагуляция зон сосудистых мальформаций, неперфузионных зон сетчатки (рис. 7). Лазерное лечение проводилось даже при тотальной отслойке сетчатки. В этих случаях коагулировались зоны сосудистых мальформаций. Число сеансов варьировало от 1 до 13.

На 5 глазах с тотальной отслойкой сетчатки и/или субретинальным экссудатом проводилось комбинированное микрохирургическое вмешательство: витрэктомия с тампонадой полости стекловидного тела перфтороганическим соединением (ПФОС) с последующей заменой ПФОС на силиконовое масло. Одному пациенту 16 лет в связи с прогрессированием заболевания, несмотря на проведенные сеансы лазеркоагуляции, интравитреально ввели препарат — ингибитор ангиогенеза (при информированном согласии пациента, его законных представителей и одобрении этического комитета).

В результате лечения (срок наблюдения от 6 мес до 3 лет) органосохраненный эффект удалось получить во всех случаях. Улучшение анатомического состояния достигнуто на 48 (87 %) из 55 глаз после проведенной лазеркоагуляции сетчатки (зоны сосудистых мальформаций заблокированы коагулятами, уменьшилась площадь экссудата, уменьшилась высота отслойки сетчатки). При этом повышения остроты

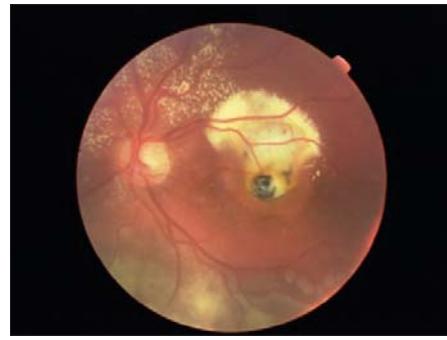


Рис. 5. Отложение субретинального экссудата в макуле с формированием фиброзного очага, локальная отслойка сетчатки в нижнем отделе

Fig. 5. Deposition of subretinal exudate in the macula with the formation of a fibrous focus, local retinal detachment in the lower part

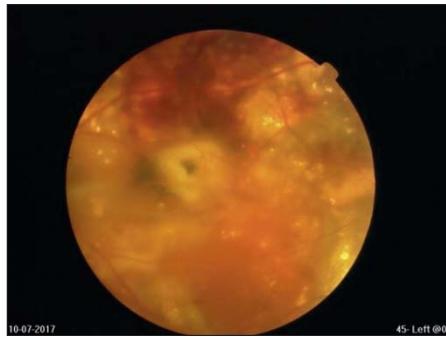


Рис. 6. Тотальная субретинальная экссудация и отслойка сетчатки, преретинальные кровоизлияния при далеко зашедшей стадии ретинита Коатса

Fig. 6. Total subretinal exudation and retinal detachment, preretinal hemorrhages in the advanced stage of Coats' disease

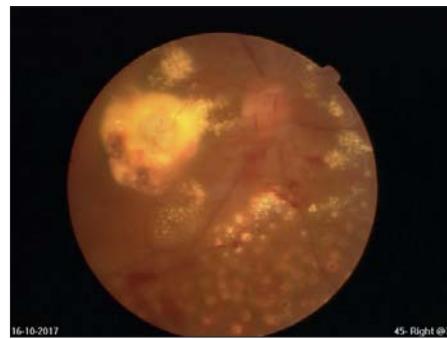


Рис. 7. Состояние после лазеркоагуляции сетчатки на глазу с развитой стадией ретинита Коатса

Fig. 7. The condition after laser coagulation of the retina in the eye with a developed stage of Coats' disease

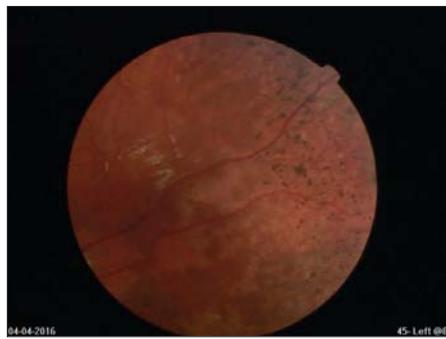


Рис. 8. Состояние глазного дна после лазеркоагуляции сетчатки при развитой стадии ретинита Коатса

Fig. 8. The condition of the fundus after retinal laser coagulation in the advanced stage of Coates retinitis

зрения удалось добиться на 19 глазах с начальной и развитой стадиями ретинита Коатса (рис. 8).

На глазах с фиброзными изменениями в макулярной области и эпипапиллярной мембраной остановить прогрессирование процесса удалось во всех случаях (12 глаз), уменьшилась площадь экссудата на глазном дне, в том числе парамакулярно, но повышения остроты зрения не наблюдалось.

После хирургического вмешательства частичного или полного прилегания сетчатки удалось достичь на 3 из 5 глаз. В 2 случаях, хотя прилегания сетчатки не было достигнуто, высота отслойки уменьшилась, что способствовало профилактике развития вторичной глаукомы. Геморрагических, пролиферативных осложнений после операций не зарегистрировано.

ВЫВОДЫ

1. Болезнь Коатса — редкое, но неблагоприятное по прогнозу заболевание глаз у детей, развивающееся, как правило, в первую декаду жизни. Для своевременной диагностики данного заболевания наиболее серьезное внимание следует уделять тщательному обследованию пациентов первой декады жизни, с обязательным осмотром периферии глазного дна. Только при выявлении заболевания на ранних стадиях (без изменений в макулярной зоне) и своевременном его лечении можно добиться не только органосохраненного, но и функционального результата.

2. При выявлении ретинита Коатса следует проводить в полном объеме лазеркоагуляцию зон сосудистых аномалий, а при необходимости — витреоретинальные вмешательства как попытку сохранить остаточное зрение и предотвратить развитие осложнений.

3. На основании нашего опыта, анализа полиморфизма клинических проявлений, функционального прогноза и дифференцированных подходов к лечению, зависящих от преобладающих клинических симптомов, мы предлагаем вариант клинической классификации ретинита Коатса.

I. *Начальная стадия:* сосудистые мальформации (телеангиэкзазии, аневризы, шунты) с экссудатом / без экссудата, не затрагивающие макулярную зону и локализующиеся не более чем в 2 квадрантах глазного дна. Прогноз по зрению — благоприятный при условии полной блокады зон сосудистых мальформаций.

II. *Развитая стадия:* сосудистые мальформации и субретинальный экссудат протяженностью 2 и более квадрантов с захватом макулярной и/или перипапиллярной зоны, структурные изменения сетчатки в макуле (фиброз, эпиретинальная мембрана, отек), локальная отслойка сетчатки (менее 2 квадрантов). Прогноз по зрению — неблагоприятный при вовлечении в процесс макулярной зоны. Лечение направлено на сохранение зрительных функций и предотвращение прогрессирования заболевания.

III. Далеко зашедшая стадия: отслойка сетчатки более 2 квадрантов, субтотальный и тотальный субретинальный экссудат и сосудистые мальформации с захватом макулярной зоны. Прогноз по зрению неблагоприятный. Органосохранное лечение с целью предотвращения тяжелых осложнений.

IV. Терминальная стадия: тотальная отслойка сетчатки с осложнениями (катаракта, глаукома, рубеоз радужки, секлюзия зрачка,uveitis или фтизис глаза). Прогноз неблагоприятный. Органосохранное лечение, улучшение качества жизни пациента.

4. Необходимо продолжить поиск механизмов патогенеза заболевания и патогенетически обоснованных методов его лечения.

Литература/References

1. Гурко Т.С., Гайдин А.П. Клинические особенности и лечение ретинита Коатса. Вестник тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2017; 22 (4): 638–42. [Gurko T.S., Goydin A.P. Clinical features and treatment of Coats retinitis. Bulletin of the Tambov University. Series: Natural and technical sciences. 2017; 22 (4): 638–42 (in Russian)]. doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-4-63 8-642
2. Coats G. Forms of retinal diseases with massive exudation. Roy Lond Ophthalmol. Hosp. Rep. 1908; 17: 440–525.
3. Ghorbanian S., Jaulim A., Chatziralli I.P. Diagnosis and treatment of coats' disease: a review of the literature. Ophthalmologica. 2012; 227 (4): 175–82. doi: 10.1159/000336906
4. Shields J.A., Shields C.L., Honavar S.G., Demirci H. Clinical variations and complications of Coats' disease in 150 cases: The 2000 Sanford Gifford Memorial lecture. Am. J. Ophthalmol. 2001; 131 (5): 561–71. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00883-7
5. Fernandes B.F., Odashiro A.N., Maloney S., et al. Clinical-histopathological correlation in a case of Coats'disease. Diagn. pathol. 2006; 1: 24. doi: 10.1186/1746-1596-1-24
6. He Y.G., Wang H., Zhao B., et al. Elevated vascular endothelial growth factor level in Coats' disease and possible therapeutic role of bevacizumab. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2010; 248 (10): 1519–21. doi: 10.1007/s00417-010-1366-1
7. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаз. Москва: Медицина; 1990. [Katsnel'son L.A., Forofonova T.I., Bunin A.Ya. Vascular eye diseases. Moscow: Meditsina; 1990 (in Russian)].
8. Adam R.S., Kertes P.J., Lam W-Ch. Observations on the management of Coats' disease: less is more. Br. J. Ophthalmol. 2007. 91 (3): 303–6. doi: 10.1136/bjo.2006.103382
9. Joussen A.M., Gordes R.S., Heubin R.A., Muller B. [Retinal exudative disease in childhood: Coats' disease and familial exudative vitreoretinopathy (FEVR)]. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2013; 230 (9): 902–13. doi: 10.1055/s-0033-1350689
10. Sen M., Shields C.L., Hanavar S.G., Shields J.A. Coats' disease: an overview of classification, management and outcomes. Indian J. Ophthalmol. 2019 67 (6) 763–77. doi: 10.4103/ijo.IJO_841_19
11. Daruich A.L., Moulin A.P., Tran Hoai V., Matet A., Munier F L. Subfoveal nodule in Coats'disease. Retina. 2017; 37 (8): 1591–8. doi: 10.1097/IAE.0000000000001399
12. Jumper J.M., Pomerleau D., McDonald H.R., et al. Macular fibrosis in Coats disease. Retina 2010; 30 (4): 9–14. doi: 10.1097/iae.0b013e3181cf3e7
13. Shields J.A., Shields C.L., Honavar S.G., Demirci H., Cater J. Classification and management of Coats' diseases: the 2000. Proctor lecture. Am. J. Ophthalmol.; 2001. 131 (5): 572–83. doi: 10.1016/s0002-9394(01)00896-0
14. Шамшинова А.М., ред. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Москва; 2001. [Shamshinova A.M., ed. Hereditary and congenital diseases of the retina and optic nerve. Moscow: Meditsina; 2001 (in Russian)].
15. Шчуко А.Г., Букина В.В., Юрьева Т.Н., Злобина А.Н. Тактика ведения пациентов с болезнью Коатса. Современные технологии в офтальмологии. 2017; 14 (1): 359–62. [Shchuko A.G., Bukina V.V., Yur'eva T.N., Zlobina A.N. Tactics of management of patients with Coats'disease. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2017; 14 (1): 359–62 (in Russian)].
16. Bergstrom C.S., Hubbard G.B., 3rd. Combination intravitreal triamcinolone injection and cryotherapy for exudative retinal detachments in severe Coats disease. Retina. 2008; 28 (3): 33–7. doi: 10.1097/IAE.0b013e318159ecad
17. Ray R., Baraiano D.E., Hubbard G.B. Treatment of Coats' disease with intravitreal bevacizumab. Br. J. Ophthalmol. 2013; 97 (3): 272–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302250
18. Денисова Е.В., Катаргина Л.А., Коголева Л.В. и др. Поражение глаз при болезни Ландузи – Дежерина (описание случаев и обзор литературы). Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (3): 50–4. [Denisova E.V., Katargina L.A., Kogoleva L.V., et al. Eye damage in Landuzi–Degerin disease (case description and literature review). Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (3): 50–4 (in Russian)]. doi:10.21516/2072-0076-2018-11-3-50-54
19. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Белова М.В., Тарасенков А.О. Поздние витреоретинальные осложнения ретинопатии недоношенных: диагностика и тактика лечения. Офтальмохирургия. 2018; 1: 31–6. [Katargina L.A., Kogoleva L.V., Belova M.V., Tarasenkov A.O. Late vitreoretinal complications of retinopathy of prematurity: diagnosis and treatment tactics. Oftal'mokhirurgiya. 2018; 1: 31–6 (in Russian)]. doi: 10.25276/0235-4160-2018-1-31-36
20. Shields J., Shields C. Intraocular tumors. An Atlas and textbook. Lippincott Williams Wilkins; 2008.

Вклад авторов в работу: Л.В. Коголева — концепция исследования, анализ данных, написание статьи; М.С. Иванова — набор и обработка данных; Е.Н. Демченко — техническое редактирование, анализ результатов; Т.В. Судовская — редактирование текста, сбор данных; Ю.А. Бобровская, Н.Ш. Кокоева, А.А. Макарова — сбор данных.

Authors' contribution: L.V. Kogoleva — research concept, data analysis, writing of the article; M.S. Ivanova — data collection and processing; E.N. Demchenko — data analysis and technical editing; T.V. Sudovskaya — article editing and data collection; J.A. Bobrovskaya, N.Sh. Kokoeva, A.A. Makarova — data collection.

Поступила: 15.01.2022. Переработана: 21.01.2022. Принята к печати: 24.01.2022

Originally received: 15.01.2022. Final revision: 21.01.2022. Accepted: 24.01.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Людмила Викторовна Коголева — д-р мед. наук, заведующая детским консультативно-поликлиническим отделением

Маргарита Сергеевна Иванова — врач детского консультативно-поликлинического отделения

Елена Николаевна Демченко — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей

Татьяна Викторовна Судовская — д-р мед. наук, врач детского консультативно-поликлинического отделения

Юлия Андреевна Бобровская — врач детского консультативно-поликлинического отделения

Нина Шотаевна Кокоева — врач детского консультативно-поликлинического отделения

Анастасия Александровна Макарова — врач детского консультативно-поликлинического отделения

Для контактов: Елена Николаевна Демченко,
dddemchenko@yandex.ru

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

Ludmila V. Kogoleva — Dr. of Med. Sci., head of children out-patient department

Margarita S. Ivanova — ophthalmologist, children's polyclinic department

Elena N. Demchenko — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of children's eye pathology

Tatyana V. Sudovskaya — Dr. of Med. Sci., ophthalmologist, children's polyclinic department

Julya A. Bobrovskaya — ophthalmologist, children's polyclinic department

Nina Sh. Kokoeva — ophthalmologist, children's polyclinic department

Anastasya A. Makarova — ophthalmologist, children's polyclinic department

Contact information: Elena N. Demchenko,
dddemchenko@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-47-50>



Ингаляционная анестезия в лазерной хирургии ретинопатии недоношенных

С.В. Лесовой¹ , О.А. Богинская¹, Е.С. Арестова^{1, 2}

¹ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, Москва, 125373, Россия

² ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, 119049, Москва, Россия

Цель работы — оценить эффективность анестезии с применением ларингеальной маски при ингаляционном наркозе у глубоконедоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела с сопутствующей соматической патологией при выполнении хирургического лечения ретинопатии недоношенных (РН) в активной фазе заболевания. **Материал и методы.** Операция ограничительной лазеркоагуляции сетчатки (ЛС) выполнена 477 недоношенным детям с гестационным возрастом 25–32 нед. Вводный наркоз осуществлялся ингаляцией севофлурана (Baxter Healthcare Corp, США) с последующей установкой ларингеальной маски. Операция ограничительной ЛС выполнялась на лазерных установках с адаптером на бинокулярном налобном офтальмоскопе Supra (Quantel Medical, Франция) и «Лахта-Милон» («Лазермединсервис», Россия). После окончания оперативного вмешательства выход из седации и восстановление сознания происходили в течение 7–10 мин. **Результаты.** Проведение анестезии с применением ларингеальной маски при ингаляционном наркозе севофлураном значительно снижает уровень анестезиологических осложнений у недоношенных детей с сопутствующей патологией и сокращает время пребывания в стационаре. Быстрое выведение препарата позволяет начать кормление через час после оперативного вмешательства. **Заключение.** Ингаляционная анестезия севофлураном является методом обеспечения адекватной анестезии недоношенным детям при лечении РН в активной фазе.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; сочетанная патология; лазеркоагуляция сетчатки; анестезиологическое пособие; ларингеальная маска; севофлуран

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

Для цитирования: Лесовой С.В., Богинская О.А., Арестова Е.С. Ингаляционная анестезия в лазерной хирургии ретинопатии недоношенных. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 47-50. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-47-50>

Inhalation anesthesia in laser surgery of retinopathy of prematurity

Sergey V. Lesovoy¹ , Olga A. Boginskaya¹, Elena S. Arrestova^{1, 2}

¹ Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

² Morozov Children's City Clinical Hospital, 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia

sergforester1@mail.ru

Purpose: to assess the efficacy of inhalation anesthesia with laryngeal mask in extremely premature infants with low or extremely low birthweight and somatic comorbidities during the surgery of retinopathy of prematurity (ROP) in the active phase of the disease. **Materials and methods.** 477 infants of 25 to 32 weeks' gestational age were treated by delimiting retinal laser photocoagulation. Inductive anesthesia with Sevoflurane (BAXTER HEALTHCARE Corp, USA) was followed by placing a laryngeal mask. The delimiting retinal laser photocoagulation was performed using laser devices with an adapter on a binocular forehead ophthalmoscope Supra (Quantel Medical, France) and Lachta-Mylon (Lasermedservis, Russia.). After the surgery, the recovery from sedation and return of consciousness took 7 to 10 minutes. **Results.** An inhalation of Sevoflurane with the adoption of a laryngeal mask airway significantly decreases complications of anesthesia in premature

infants with comorbidities and reduces the length of hospital stay. The quick clearance of Sevoflurane makes it possible to begin feeding the infant one hour after the surgery. Conclusion. Inhalation anesthesia with Sevoflurane is a method ensuring that preterm infants receive adequate anesthesia in the treatment of retinopathy of prematurity in its active phase.

Keywords: retinopathy of prematurity; retinal photocoagulation; anesthesia; laryngeal mask; Sevoflurane

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Lesovoy S.V., Boginskaya O.A., Arrestova E.S. Inhalation anesthesia in laser surgery of retinopathy of prematurity. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 47-50 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-47-50>

Ретинопатия недоношенных (РН) — мультифакториальное заболевание, течение и прогноз которого обусловлены не только степенью выраженности процесса, но и наличием сопутствующей патологии, определяющей общую тяжесть состояния ребенка [1, 2].

Изученные факторы прогрессирования РН [3, 4] указывают на необходимость междисциплинарного подхода для достижения максимальной результативности в лечении данного контингента больных. Лазерная хирургия под общим наркозом занимает одну из лидирующих позиций при выборе оперативного лечения активной фазы РН [5]. Однако, несмотря на значительное число публикаций [6–10], единых протоколов анестезии не существует. А применяемые методы нередко сопровождаются клиникой гемодинамической нестабильности и нарушениями дыхания ввиду специфики коморбидной патологии недоношенного ребенка [11, 12].

Итогом подобных осложнений является более длительное пребывание пациента в стационаре, повышаются риски прогрессирования вазопролиферативной активности сетчатки. Поэтому в условиях роста заболеваемости РН, в том числе тяжелых ее форм, поиск методов анестезии, отвечающих требованиям безопасности и простоты использования, является одной из актуальных проблем современной медицины.

ЦЕЛЬ работы — оценить качество проведения анестезии с применением ларингеальной маски при ингаляционном наркозе у глубоконедоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела с сопутствующей соматической патологией при выполнении хирургии РН в активной фазе заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУ ДГКБ им. З.А. Башляевой с 2017 по 2020 г. За указанный период операция отграничительной лазеркоагуляции сетчатки (ЛС) выполнена 477 недоношенным детям.

Из родильных домов г. Москвы, Московской области, региональных стационаров в отделение реанимации новорожденных было госпитализировано 285 детей. Кроме того, по направлению из Центра восстановительного лечения (ЦВЛ) в отделение офтальмологии госпитализировано 192 пациента. Показания к проведению операции отграничительной ЛС соответствовали международным рекомендациям [13].

Среди всех недоношенных детей большинство составили новорожденные со сроком гестации менее 32 нед:

51 (10,7 %) ребенок с гестационным возрастом 22–24 нед, 165 (34,6 %) детей — 25–26 нед, 110 (23,1 %) детей — 27–28 нед, 101 (21,2 %) ребенок — 29–30 нед, 50 (10,4 %) пациентов — больше 30 нед.

В зависимости от массы тела при рождении дети распределились следующим образом: менее 500 г — 6 (1,3 %) детей, 500–750 г — 135 (28,3 %) детей, 751–1000 г — 200 (41,8 %) детей, 1001–1250 г — 60 (12,8 %) детей, 1251–1500 г — 46 (9,6 %) детей, 1501–1750 г — 15 (3,1 %) детей, 1751–2000 г — 15 (3,1 %) детей.

У всех детей с РН, включенных в исследование, наблюдалась сопутствующая патология (таблица).

Предоперационная подготовка включала энтеральную 4–6-часовую паузу и инфузционную терапию глюкозо-солевыми растворами в течение всего голодного промежутка.

Вводный наркоз осуществляется ингаляцией севофлурана (baxter Healthcare Corp, США) с последующей установкой ларингеальной маски. Поддержание седации севофлураном в дозе 2,5–2,0 об.% (МАК 1,5–1,0) обеспечивало сохранение спонтанного дыхания с хорошим уровнем сатурации (97–100 %) и показателями СО₂ в пределах нормы.

В случае угнетения самостоятельного дыхания пациент переводился на вспомогательное аппаратное дыхание в режиме СРАР. В течение всего оперативного вмешательства продолжалась инфузия глюкозо-солевых растворов в дозе 4–6 мл/кг для поддержания стабильной гемодинамики.

Таблица. Коморбидный фон детей с РН в активной фазе

Table. The comorbid conditions in infants with retinopathy of prematurity in active stage

Виды патологий Comorbidity	Итого, % Total, %
Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы Hypoxic-ischemic lesion of the central nervous system	100,0
Бронхолегочная дисплазия Bronchopulmonary dysplasia	51,5
Синдром дыхательных расстройств Respiratory distress syndrome	49,5
Врожденные пороки сердца Congenital heart defects	60,1
Внутрижелудочковые кровоизлияния головного мозга Intraventricular brain hemorrhage	43,5
Анемия Anemia	61,0
Перивентрикулярная лейкомалиция Periventricular leukomalacia	15,4
Гемотрансfusion Hemotransfusion	36,6
Заболевания печени Diseases of the liver	15,6
Задержка внутриутробного развития Intrauterine growth restriction	20,0
Заболевания почек Diseases of the kidneys	9,0

Обследование и оперативное вмешательство на сетчатке проводилось согласно отечественным и международным стандартам [14].

Операция ограничительной ЛС выполнялась в условиях специализированной лазерной глазной операционной на лазерных установках с адаптером на бинокулярном налобном офтальмоскопе Supra (Quantel Medical, Франция) и «Лахта-Милон» (Россия) с длиной волны лазерного излучения 810 и 532 нм соответственно.

Продолжительность операции в активной фазе заболевания зависела от тяжести течения РН и методики оперативного вмешательства, составляя в среднем от 10 до 45 мин.

После окончания оперативного вмешательства выход из седации и восстановление сознания происходили в течение 7–10 мин.

При отсутствии серьезной сопутствующей патологии пациенты переводились в отделение офтальмологии в палаты индивидуального/совместного пребывания для грудных детей под наблюдением неонатолога отделения новорожденных.

Послеоперационное обезболивание заключалось в закапывании 0,4% раствора инокаина в конъюнктивальный мешок.

Контроль эффективности проведенного лечения выписанных пациентов осуществлялся в ЦВЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выбранная методика ингаляционной анестезии за- рекомендовала себя как надежный и безопасный способ анестезии у глубоконедоношенных детей с РН в активной фазе при проведении операции ограничительной ЛС.

Тяжелые общесоматические осложнения выявлены у 21 ребенка. Эти дети поступили из реанимационных отделений других ЛПУ г. Москвы, преимущественно на искусственной вентиляции легких. Пациенты возвращались по месту основного лечения без ухудшения соматического состояния.

Проведение анестезии с применением ларингеальной маски при ингаляционном наркозе севофлураном требует минимального количества препаратов, обеспечивает седацию без угнетения самостоятельного дыхания и раздражения верхних дыхательных путей, не оказывает кардиотоксического действия [15]. Совокупность описанных свойств данного метода значительно снижает уровень анестезиологических осложнений у недоношенных детей с сопутствующей патологией. Быстрое выведение препарата позволяет начать кормление через час после оперативного вмешательства.

Нахождение ребенка в привычных условиях рядом с матерью минимизирует послеоперационный стресс, что положительно влияет на результат лечения и сокращает время пребывания пациента в стационаре [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Непрерывное развитие минимально инвазивных методов лечения РН, требующих общего наркоза, диктует необходимость понимания сложной физиологии недоношенного ребенка при выборе анестезиологического пособия. Предложенный нами метод ингаляционной анестезии препаратом Севофлуран с установкой ларингеальной маски отвечает требованиям безопасности и содействует максимальной эффективности проводимого лечения активной фазы РН, что согласуется с данными литературы [17].

ВЫВОДЫ

1. Наличие сопутствующей патологии у недоношенного ребенка с РН сопряжено с высокой вероятностью тяжелых соматических и неврологических осложнений в послеопера-

ционном периоде, что требует от врача-анестезиолога индивидуального подхода к каждому пациенту в ходе проведения анестезиологического пособия.

2. Наличие множественной сочетанной патологии у недоношенного ребенка требует проведения специализированной офтальмологической хирургической помощи в условиях многопрофильного стационара, где имеется круглосуточная мультидисциплинарная бригада врачей.

3. Ингаляционная анестезия препаратом Севофлуран является методом обеспечения адекватной анестезии недоношенным детям при лечении РН в активной фазе.

4. Эффективной дозой препарата Севофлуран при самостоятельном или вспомогательном аппаратном дыхании является 2,5–2,0 об.% (МАК 1,5–1,0).

Литература/References

1. Darlow B.A., Gilbert C. Retinopathy of prematurity — A world update. Semin. Perinatol. 2019; 43 (6): 315–6. doi: 10.1053/j.semperi.2019.05.001
2. Parrozzani R., Nacci E.B., Bini S., et al. Severe retinopathy of prematurity is associated with early post-natal low platelet count. Sci. Rep. 2021; 11 (1): 891. doi: 10.1038/s41598-020-79535-0
3. Kim S.J., Port A.D., Swan R., et al. Retinopathy of prematurity: A review of risk factors and their clinical significance. Surv. Ophthalmol. 2018; 63 (5): 618–37. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002
4. Chang J.W. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. PLoS One. 2019; 14 (7): e0219934. doi: 10.1371/journal.pone.0219934
5. Асташева И.Б., Шеверная О.А. Анализ эффективности применения различных видов офтальмокоагуляторов в лечении ретинопатии недоношенных. Российская детская офтальмология. 2014; 1: 25–9. [Astasheva I.B., Shevernaya O.A. Exploration of the impact of photocoagulation types in retinopathy of prematurity treatment. Rossiyskaya detskaya ophthalmologiya. 2014; 1: 25–9 (in Russian)].
6. Sato Y., Oshiro M., Takemoto K., et al. Multicenter observational study comparing sedation/analgesia protocols for laser photocoagulation treatment of retinopathy of prematurity. J. Perinatol. 2015; 35 (11): 965–9. doi: 10.1038/jp.2015.112
7. Örge F.H., Lee T.J., Walsh M., Gordon K. Comparison of fentanyl and morphine in laser surgery for retinopathy of prematurity. J. AAPOS. 2013; 17 (2): 135–9. doi: 10.1016/j.jaapos.2012.11.020
8. Jiang J., Sttauss R., Luo X.Q., et al. Anaesthesia modalities during laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a retrospective, longitudinal study. BMJ Open. 2017; 7 (1): e013344. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013344
9. Шеверная О.А., Кузина Е.Н., Щенко В.И. и др. Особенности обеспечения анестезиологического пособия при проведении лазерной хирургии ретинопатии недоношенных. Российская детская офтальмология. 2018; 1: 14–9. [Shevernaya O.A., Kuzina E.N., Shienko V.I., et al. Features of general anesthesia utilization during laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Rossiyskaya detskaya ophthalmologiya. 2018; 1: 14–9 (in Russian)].
10. Gutierrez-Padilla J.A., Barrera-De León J.C., Meza-Anguiano A., et al. Propofol for procedural anaesthesia during laser treatment of retinopathy of prematurity in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). J. Neonatal. Biol. 2015; 4 (3). doi: 10.4172/2167-0897.1000180 Available at: <https://www.longdom.org/open-access/propofol-for-procedural-anaesthesia-during-laser-treatment-of-retinopathy-of-prematurity-in-the-neonatal-intensive-care-unit-nicu-2167-0897-1000180.pdf> (Accessed 5 July 2015).
11. Kaur B., Carden S.M., Wong J., Frawley G. Anesthesia management of laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. A retrospective review of perioperative adverse events. Pediatric Anesthesia. 2020; 30 (11): 1261–8. doi: 10.1111/pan.14008
12. Haigh P.M., Chiswick M.L., Donoghue E.P. Retinopathy of prematurity: systemic complications associated with divergent anaesthetic techniques at treatment. Br. J. Ophthalmol. 1997; 81 (4): 283–7. doi: 10.1136/bjo.81.4.283
13. Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch. Ophthalmol. 2003; 121 (12): 1684–94. doi: 10.1001/archophht.121.12.1684
14. Fierson W.M. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2013; 131 (1): 188–95. doi: 10.1542/peds.2012-2996
15. Tokgöz O., Sahin A., Tufek A., et al. Inhalation Anesthesia with Sevoflurane during intravitreal Bevacizumab injection in infants with retinopathy of prematurity. Biomed. Res. Int. 2013; 2013: 435387 doi: 10.1155/2013/435387. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3690215/> (Accessed 6 June 2013).

16. Coran A.G. The hormonal and metabolic response to stress in the neonate. Pediatric Surgery International. 1990; 5 (5): 307–21. doi:10.1007/BF00177096
17. Gunenc F., Kuvaki B., Iyilikci L., et al. Use of laryngeal mask airway in anesthesia for treatment of retinopathy of prematurity. Saudi Med. J. 2011; 32 (11): 1127–32. doi: 10.1159/000450691

Вклад авторов в работу: С.В. Лесовой, Е.С. Арестова — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация; О.А. Богинская — написание и финальная подготовка проекта статьи к публикации.

Authors' contribution: S.V. Lesovoy, E.S. Arrestova — concept and design of the study, data collection and interpretation; O.A. Boginskaya — writing of the article and its preparation for publication.

Поступила: 09.06.2021. Переработана: 12.07.2021. Принята к печати: 14.07.2021

Originally received: 09.06.2021. Final revision: 12.07.2021. Accepted: 14.07.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой»
ДЗМ, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, Москва, 125373, Россия

² ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ,
4-й Добрынинский пер., д. 1/9, 119049, Москва, Россия

Сергей Валерьевич Лесовой — врач-офтальмохирург, заведующий офтальмологическим отделением¹

Ольга Андреевна Богинская — канд. мед. наук, врач-офтальмолог офтальмологического отделения¹

Елена Сергеевна Арестова — врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реанимации^{1,2}

Для контактов: Сергей Валерьевич Лесовой,
sergforester1@mail.ru

¹ Z.A.Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

² Morozov Children's City Clinical Hospital, 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia

Sergei V. Lesovoy — ophthalmic surgeon, head of the ophthalmological department¹

Olga A. Boginskaya — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist of the ophthalmological department¹

Elena S. Arrestova — anesthesiologist of the department of anesthesiology and intensive care^{1,2}

Contact information: Sergei V. Lesovoy,
sergforester1@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-51-58>

Семантический анализ сообщений в социальных сетях пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и диабетическим макулярным отеком по открытых источникам в интернете — исследование мнения пациентов в условиях реальной клинической практики

В.В. Нероев¹, О.В. Зайцева¹ , А.Ю. Бердиева², З.М. Габдуллина², М.Н. Пудиков², А.А. Леонова³, В.Ф. Хорошевский^{3, 4}

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

² ООО «Новартис Фарма», Ленинградский проспект, д. 70, Москва, 125315, Россия

³ ООО «Семантик Хаб», ул. Ильинка, д. 4, Москва, 109012, Россия

⁴ Вычислительный центр им. А.А. Дородницына РАН, ул. Вавилова, д. 40, Москва, 119333, Россия

Цель работы — проанализировать сообщения в социальных сетях пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией (нВМД) и диабетической ретинопатией (ДР) или лиц, ухаживающих за ними, для исследования мнения таких пациентов в условиях реальной клинической практики. **Материал и методы.** Обезличенные истории пациентов из русскоязычных открытых интернет-ресурсов (форумов, социальных сетей РФ) обрабатывались методами искусственного интеллекта: технологиями автоматизированного анализа неструктурированных текстов на естественном языке, в том числе семантического анализа. В этих сообщениях пациенты и лица, осуществляющие уход за ними (в первую очередь родственники), открыто и «без цензуры» делятся своим опытом в диагностике и лечении, ищут второе мнение или поддерживают друг друга. Они используют как социальные сети общего назначения, так и форумы, посвященные конкретным заболеваниям, и порталы вопросов и ответов. Выявлено 73 098 постов, связанных с ДР/нВМД, в том числе 13 138 постов от 844 пациентов с ДР и 358 постов от 212 пациентов с нВМД. Сообщения проанализированы в несколько этапов с помощью технологий автоматизированного анализа неструктурированных текстов на естественном языке, в том числе семантических технологий, ориентированных на обработку больших объемов информации. Семантический анализ текста осуществлялся по смыслу, а не по ключевым словам. **Результаты.** Получена информация не только о характеристиках пациентов и схемах лечения заболеваний сетчатки в реальной практике, но также и об отношении пациентов к заболеванию, диагностическим и лечебным процедурам, их потребностях и препятствиях на пути к лечению. Выявлены низкие уровни активности в интернет-пространстве и осведомленности больных с нВМД и ДР по сравнению с пациентами с менее распространенными неофотальмологическими заболеваниями (рак молочной железы, рассеянный склероз и др.) и другими офтальмологическими заболеваниями. Большая часть сообщений по ДР написана родственниками (82,6 % сообщений), по нВМД — самими пациентами (65 %). Ключевым пунктом для пациентов с ДР были диабетические микрососудистые проявления (более 42 тыс. постов касались обсуждения диабетической стопы и только 681 — ДР). Показано, что качество жизни сильно зависит от сопутствующих заболеваний, связанных с диабетом (20 % пациентов с ДР), и неспособности работать, являющейся основным бременем для 30 % пациентов с нВМД. Время, прошедшее от момента появления жалоб до установления диагноза, при нВМД составляло в среднем год (в 35 % сообщений — 1–2 мес), при ДР — 1–2 года (более 50 % сообщений). Основными целями посещения клиник были обследования (оптическую когерентную томографию упоминают 59 % пациентов с ВМД) и лечение (24,1 %). Только 33,2 % пациентов с нВМД и 7 % пациентов с ДР отмечают, что они получали анти-VEGF препараты. Недоступность анти-VEGF терапии названа в числе ключевых проблем лечения. Пациенты продемонстрировали отсутствие четкого понимания прогноза и эффективных вариантов лечения. **Заключение.** Выявлена низкая активность и осведомленность у пациентов с нВМД и ДР по отношению к своему заболеванию. Это обосновывает необходимость повышения компьютерной грамотности и осведомленности об эффективных терапевтических вариантах и критериях эффективности лечения не только для пациентов, но и для их более молодых родственников. Подтверждено снижение качества жизни пациентов, обусловленное заболеваниями сетчатки. Необходимо изменить по крайней мере несколько аспектов ведения пациентов с нВМД и ДР: ускорение постановки диагноза, назначение эффективных методов лечения и повышение их доступности.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; диабетическая ретинопатия; бремя заболевания
Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Зайцева О.В., Берднева А.Ю., Габдуллина З.М., Пудиков М.Н., Леонова А.А., Хорошевский В.Ф. Семантический анализ сообщений в социальных сетях пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и диабетическим макулярным отеком по открытым источникам в интернете — исследование мнения пациентов в условиях реальной клинической практики. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 51-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-51-58>

Semantic analysis of social media messages of patients with neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema by open Internet sources — a study of patients' opinions in real clinical practice

Vladimir V. Neroev¹, Olga V. Zaytseva¹ , Anna Yu. Berdneva², Zemfira M. Gabdullina², Mikhail N. Pudikov², Anna A. Leonova³, Vladimir F. Khoroshevsky^{3, 4}

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

² Novartis Pharma LLC, 70, Leningradsky Avenue, Moscow, 125315, Russia

³ Semantic Hub, 4, Ilyinka St., Moscow, 109012, Russia

⁴ Dorodnitsyn Computing Centre, Russian Academy of Sciences, 40, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia
sea-zov@yandex.ru

Purpose: to analyze social media messages of patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) and diabetic retinopathy (DR), or their careers in order to investigate the patients' opinion in the condition of real clinical routine. **Material and methods.** Real-life anonymized stories of patients from Russian-language open Internet sources (forums, social networks in Russia) were processed by artificial intelligence techniques: the technologies of automated analysis of unstructured natural language texts, including semantic technologies. In these messages, patients and their careers (mainly, family members) openly and in an 'uncensored' way share their experience in diagnostics and treatment while looking for a second opinion or supporting each other. They use general social networks as well as specific disease-related forums or Q&A portals. We identified 73 098 DR/nAMD-related posts, including 13 138 posts by 844 DR patients and 358 posts by 212 nAMD patients. The posts were analyzed in several steps with the technologies of automated analysis of unstructured natural language texts including semantic technologies aimed at processing large volumes of data. The semantic analysis of texts dealt with the whole meaning rather than individual keywords. **Results.** We obtained information on the patients' characteristics and treatment plans of retinal diseases in real practice but also on the patients' attitude to their condition, diagnostic and curative procedures, their needs and difficulties experienced during treatment. The nAMD and DR patients have a low level of Internet activity and poor awareness of these diseases as compared with the patients suffering from non-ophthalmological diseases with lower prevalence (breast cancer, multiple sclerosis, etc.) or other ophthalmological disorders. Most of the content for DR was produced by the patients' relatives (82.6 % of messages), and for nAMD — by the patients themselves (65 %). The key item for DR patients was diabetic microvascular manifestations (over 42 000 posts discussed 'diabetic foot' and only 681 'diabetic retinopathy'). Quality of life (QoL) was shown to be significantly affected with inability to work as a major burden for 30 % of nAMD patients, and diabetes-associated comorbidities as a key factor compromising QoL in 20 % of DR patients. In nAMD patients, the average time-to-diagnosis after disease manifestation was 1 year (35 % patients reported 1–2 months), in DR, over a half of the messages mentioned 1–2 years. The key reasons for visiting the clinics included in-depth eye exams (OCT mentioned by 59 % of nAMD patients) and treatment (24.1 %). Only 33.2 % of nAMD patients and 7 % of DR patients noted that they received anti-VEGFs. Treatment unaffordability is one of the key barriers. The patients lack clear understanding of the prognosis and effective treatment options. **Conclusion.** The study revealed low activity and awareness of nAMD and DR patients with regard to their diseases. This justifies the need of increasing computer literacy and awareness of effective treatment options and efficacy criteria not only in patients, but also in their younger relatives. The results confirm that, among the studied group of retinal patients, vision-related quality of life is compromised. We need to change at least several aspects of nAMD and DR patients' management: reducing the time to diagnosis, prescribing effective treatment options and increasing the availability of these options.

Keywords: age-related macular degeneration; diabetic retinopathy; disease burden

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the authors have no financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Neroev V.V., Zaytseva O.V., Berdneva A.Yu., Gabdullina Z.M., Pudikov M.N., Leonova A.A., Khoroshevsky V.F. Semantic analysis of social media messages of patients with neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema by open Internet sources — a study of patients' opinions in real clinical practice. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 51-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-51-58>

Заболевания макулы, неоваскулярная («влажная») возрастная макулярная дегенерация (нВМД) и диабетическая ретинопатия (ДР) относятся к числу актуальных медико-социальных проблем, поскольку рассматриваются среди основных причин потери зрения в развитых странах и ассоциированы со снижением качества жизни пациентов [1, 2]. В ближайшие десятилетия ожидается рост заболеваемости, что повышает значимость проблемы. Так, по прогнозам в результате глобального старения населения количество больных ВМД на планете увеличится со 196 млн человек в 2020 г. до 288 млн к 2040 г. [3], а рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) приведет к увеличению распространенности клинически значимого диабетического макулярного отека (ДМО) с 19 млн случаев в 2020 г. до 29 млн в 2045 г. [4]. ВМД по состоянию на 2020 г. сохраняет свои позиции (1,85 млн, 95 % UI, 1,35–2,43) как одна из ведущих причин слепоты во всем мире, наряду с катарктой (17,01 млн, 14,40–19,93), аномалиями рефракции (3,70 млн, 3,10–4,29), глаукомой (3,61 млн, 2,81–4,42) и ДР (1,07 млн, 0,76–1,51) [5].

Согласно федеральному статистическому отчету (форма № 12) «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», в 2019 г. в России с диагнозом «дегенерация макулы и заднего полюса» на учете состояло 328,31 тыс. человек (0,46 % от числа населения старше 40 лет), из них с впервые в жизни установленным диагнозом — 49 тыс. человек. Однако по расчетным данным, полученным на основании метаанализов зарубежных эпидемиологических исследований, реальное число лиц с ВМД в Российской Федерации может достигать 6 млн человек, из них с неоваскулярной формой — более 900 тыс. человек [6].

По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и в 2021 г. составила 537 млн человек [7]. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным федерального регистра СД, в Российской Федерации на конец 2018 г. на диспансерном учете состояло 4 584 575 человек (3,1 % населения). Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов (которое составляет, скорее всего, не менее 9 млн человек), поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. С ростом распространенности СД возрастает и частота его осложнений, таких как ДР и ДМО [8].

Распространенность ДР среди взрослых (18 лет и старше) с СД I типа составляет 31,7 %, а при СД II типа — 13,5 % [9]. При этом в 0,82 и 0,20 % случаев соответственно ДР приводит к формированию необратимой слепоты и тяжелой инвалидизации пациента [10]. Показано, что частота развития слепоты при СД I типа составляет 94,0 случая на 10 тыс. взрослых пациентов, при СД II типа — 15,3 / 10 тыс. взрослых пациентов [9].

Согласно данным популяционных исследований, распространенность ДМО варьирует от 4,2 до 14,3 % у пациентов с СД I типа и от 1,4 до 5,57 % у пациентов с СД II типа [11], в среднем данный показатель для Европы составляет 3,7 % [12].

У пациентов с ДР частота выявления ДМО составляет 30 %, у пациентов с пролиферативной стадией ДР частота заболевания достигает 70 %. По расчетным данным, в России число пациентов с ДР в абсолютных показателях может достигать 748 784 пациентов, из них с ДМО — 229 974 человека [6].

В структуре накопленной инвалидности по зрению в 2021 г. дегенерация макулы и заднего полюса занимает 2-е место (11,7 % — 49 411 человек), ДР — 5-е место (2 % — 8292 человека). Очевидно, что невысокий процент ДР в

структуре инвалидности связан с тем, что большинство таких пациентов получают инвалидность по основному заболеванию или совокупности заболеваний [13].

Таким образом, ВМД и ДР представляют значимую медико-социальную проблему для России и всего мира. В библиометрическом анализе 540 427 публикаций в области офтальмологии 11 634 (2,15 %) относятся к категории рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). При этом заболеваниям сетчатки посвящено наибольшее количество РКИ за почти 60-летний период (с 1961 по 2019 г.) [14]. Данный факт отражает растущий интерес и стремительное накопление знаний о данных проблемах.

На 15 мая 2019 г. зарегистрировано 2915 РКИ, посвященных заболеваниям сетчатки [14]. РКИ, являющиеся основой современной доказательной медицины и проводимые с целью регистрации нового продукта на рынке или расширения показаний к применению, отвечают лишь на вопрос, является ли терапия эффективной. Условия проведения РКИ существенно отличаются от реальной клинической практики (РКП). В РКИ участвуют пациенты строго определенной популяции, отвечающие критериям отбора, строго соблюдаются протокол лечения. Результаты РКИ используются не только для клинической оценки эффективности лечения, но и для определения взаимосвязи между клиническим эффектом и результатом оценки соотношения «затраты/эффективность» терапии, что необходимо для одобрения препарата регуляторными органами и обоснования финансово-экономической составляющей лечения.

РКП оценивается как про-, так и ретроспективно и характеризует реальную популяцию пациентов, доступность лечения, уточняет данные РКИ. Однако при анализе эффективности терапии в РКП многие специалисты выявляют несоответствие ожидаемых (на основании РКИ) и получаемых результатов. Важно, что в реальной практике результатов, сходных с РКИ, можно достичь лишь при правильном ведении пациентов. Результаты, получаемые в практике каждого специалиста, напрямую зависят не только от потенциала самого лекарственного средства, но и тщательности следования прописанным протоколам лечения, бремени лечения.

К сожалению, исследования реальной практики лечения пациентов с нВМД и ДМО демонстрируют неудовлетворительные результаты по остроте зрения при небольшом количестве инъекций, что свидетельствует о недостаточном лечении пациентов с данными заболеваниями. Так, по данным крупнейшего международного многоцентрового наблюдательного исследования РКП LUMINOUS (2011–2016 гг.), в течение первого года лечения пациенты с нВМД получили в среднем 5 инъекций, пациенты с ДМО — 4,5 инъекций. Соответственно, среднее изменение остроты зрения к концу первого года лечения составило при нВМД — плюс 3,1 буквы, при ДМО — плюс 3,5 буквы ETDRS. Низкие результаты объясняются не только недостаточным количеством инъекций, но и нарушением режима лечения. Даже пациенты, получившие в течение года 5–7 инъекций, имели разный прирост по остроте зрения (9,7 vs 3,5 буквы ETDRS) в зависимости от наличия или отсутствия фазы загрузки [15, 16].

По данным LUMINOUS, в России пациенты с нВМД в течение первого года лечения получили в среднем 2,7 инъекций, пациенты с ДМО — 2,2 инъекции, что объясняет результаты: среднее изменение остроты зрения к концу первого года лечения составило при нВМД плюс 1,6 буквы, при ДМО — минус 0,3 буквы ETDRS [15, 16]. Эффективность проводимого лечения напрямую связана с количеством и регулярностью инъекций. К сожалению, в настоящее время пациенты с нВМД в среднем получают 2,14 инъекции в год,

пациенты с ДМО — 2,57, что свидетельствует об отсутствии значимых положительных сдвигов за последние 10 лет [17].

Одна из причин низкой приверженности пациентов и неоптимальных функциональных результатов терапии — бремя заболевания и лечения. К сожалению, информация о «голосе пациента», пути пациента, бремени заболевания, проблемах, барьерах не собирается и не анализируется ни в РКП, ни в РКП.

Данные о реальной ситуации с тем или иным заболеванием можно получать по результатам изучения мнения пациентов. Одним из способов услышать голос пациента является изучение обсуждения заболевания пациентами или их родственниками в открытых источниках сети Интернет (пациентские форумы, социальные сети и т. п.). Как показывает опыт, обычно люди испытывают потребность поделиться своей проблемой и обсудить все сложности и страхи с такими же пациентами или врачами онлайн.

В настоящем исследовании использовалась технология семантического анализа SemanticHub, т. е. анализа по смыслу, а не по ключевым словам с использованием технологий искусственного интеллекта (ИИ). В автоматическом режиме из сообщений извлекались сведения о значимых фактах, и неструктурированная информация превращалась в структурированную базу. Далее эти сведения были подвергнуты анализу для вычленения наиболее значимых фактов, реального бремени заболеваний для пациентов с целью выработки путей улучшения текущей ситуации.

ЦЕЛЬ исследования — анализ сообщений пациентов с нВМД и ДР или лиц, осуществляющих уход за ними, из открытых интернет-ресурсов в Российской Федерации с использованием ИИ — технологии автоматизированного анализа неструктурированных текстов на естественном языке, в том числе семантических технологий.

Согласно данным недавнего исследования [18], объем глобального рынка ИИ в сфере здравоохранения покажет рост с 4,9 млрд долларов США в 2020 г. до 45,2 млрд долларов США к 2026 г. Среднегодовой рост рынка составляет 44,9 %. В мире около 3 тыс. стартапов предлагают свои продукты и услуги в данной сфере.

Приказом Президента России № 490 от 10.10.2019 утверждена Национальная стратегия развития ИИ в Российской Федерации на период до 2030 г. Одним из ключевых направлений стратегии является развитие рынка программных продуктов на основе ИИ для здравоохранения нашей страны.

Использование технологий ИИ и методов семантической обработки данных является в настоящее время одним из основных трендов в цифровизации здравоохранения [19–23], а новым трендом в использовании ИИ в медицине является область RWD (Real World Data) и RWE (Real World Evidence), где акцент делается на сборе и анализе огромных объемов пациентского контента — «голоса пациентов» (Patients Voice) [24–27].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования использованы технологии анализа «больших данных» (Big Data) и интеллектуальной обработки неструктурированной информации (семантический анализ текстов) компании ООО «Семантик Хаб» (Semantic Hub).

Источниками информации были открытые русскоязычные интернет-ресурсы: пациентские форумы, социальные сети.

Тексты сообщений анализировались с применением технологий понимания естественного языка. При этом анализировались только значимые фрагменты сообщений, относящиеся к описанию опыта и пути пациентов, что позволяет выполнять исследования в соответствии с требова-

ниями нормативных документов о защите интеллектуальной собственности. По результатам анализа была сформирована единая база знаний. Для оценки объема презентативной выборки использован метод номограмм Альтмана [28, 29]. Заключительным этапом настоящего исследования стала семантическая обработка отобранных сообщений из презентативной выборки и анализ полученных результатов с помощью proprietарных инструментов компании Semantic Hub [30].

В ходе исследования проанализировано более миллиона сообщений, из которых выбрано 73 098 сообщений, подходящих под критерии включения в финальную базу по показаниям ВМД и ДР. Данные о количестве сообщений представлены на рисунке 1.

Начиная с 2013 г. выявлено 212 пациентов с ВМД и/или их близких. За этот период они написали 358 сообщений. Средний возраст пациента с ВМД — 65,5 года.

При этом 65 % сообщений были написаны пациентами, а 35 % сообщений — их близкими. Из 212 пациентов 41 сообщил о неоваскулярной форме ВМД, 31 — о сухой форме. Оставшиеся пациенты не уточнили форму заболевания.

В исследование включено 13 138 постов, опубликованных пациентами с ДР (17 %) и их родственниками (83 %), от 833 пациентов. Средний возраст пациентов — 40 лет.

Характеристика пациентов. Можно составить портрет пациента с ВМД: средний возраст пациента — 65 лет, давность заболевания — 5 лет, время от появления симптомов до установления диагноза — в среднем 1 год 1 месяц. Только в трети сообщений указывалось, что от момента появления симптомов до установления диагноза прошло 1–2 мес. Такой долгий срок может указывать на сниженную информированность населения в отношении заболеваний сетчатки и необходимости обратиться к офтальмологу.

Несмотря на общие тенденции, связанные со старением населения, нВМД диагностируется и у относительно молодых работоспособных пациентов: 18 % наших пациентов в интернет-пространстве — от 40 до 50 лет, 25 % — от 50 до 60 лет. Характеристики пациентов представлены в таблице.

Средний возраст пациента с ДР составляет 40 лет, причем активность среди молодых пациентов и лиц 50–60 лет примерно одинакова. Продолжительность заболевания СД — в среднем 22 года. Более чем у половины пациентов диагноз ДР был установлен через 1–2 мес после появления симптомов. Однако мы понимаем, что диагноз должен быть установлен задолго до появления симптомов.

Бремя заболеваний и существующие барьеры. Сообщения также проанализированы в аспекте бремени заболевания и барьеров (рис. 2, 3).

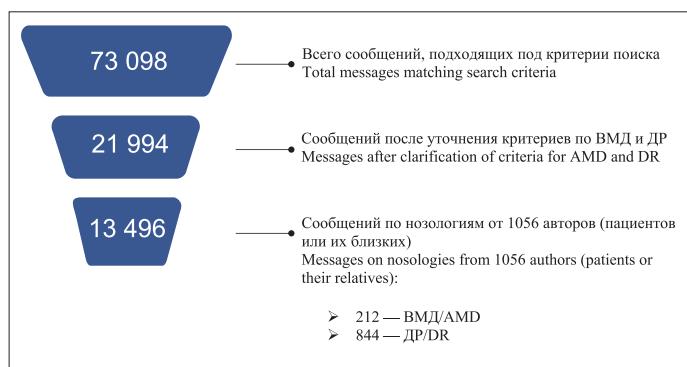


Рис. 1. Воронка сообщений для исследования в нозологиях ВМД и ДР
Fig. 1. Messages funnel for research in age-related macular degeneration (AMD) & diabetic retinopathy (DR)

Таблица. Характеристика пациентов с нВМД и ДР

Table. Characteristics of the neovascular age-related macular degeneration (nAMD) patients and diabetic retinopathy (DR) patients with type 2 diabetes mellitus (DM)

Показатель Parameter	нВМД nAMD	ДР DR
Возраст манифестации, лет Age of manifestation, yrs	40–89 Средний — 65,6 Ave — 65,6	21–30 — 29,4 %; 51–60 — 23,5 % Средний — 40 Ave — 40
Продолжительность заболевания, лет Disease duration, yrs	3–5 — 33,5 %, 6–10 — 36,8 % Средняя — 5 Ave — 5	11–20 — 32,5 % (СД DM), 21–30 — 29,9 % (СД DM) Средняя — 22 (СД) Ave — 22 (DM)
Время от появления симптомов до установления диагноза Time from symptom onset to diagnosis	Через 1–2 мес — 35,3 % В среднем — 1 год и 1 мес In 1–2 months — 35,3 % Ave — 1 year and 1 month	Через 1–2 мес — более половины пациентов Максимальное время — 6 лет In 1–2 months — over 50 % of patients Maximum — 6 yrs
Время до начала лечения заболевания Time to initiation of disease treatment	Не указывают, но упоминают множество барьеров для терапии Do not specify, but mention many barriers to therapy	

Для пациентов с нВМД основной обсуждаемой проблемой является возможность потери способности работать (30 % упоминаний). Пациентов также беспокоит страх потери зрения (20 % упоминаний), невозможность читать (16 % упоминаний) и вести привычную жизнь (10 %), недоступность лечения. Обсуждается также страх инъекций в глаза.

Для ДР существенно преобладают проблемы комплексности патологии. В 20 % случаев пациенты упоминали проблемы общего состояния, которое усугубляется с потерей зрения, в 15 % случаев — проблемы лечения диабета. На третьем месте по значимости стоят страх потери зрения и невозможности вести привычную жизнь — 13 и 11 % соответственно. Важное место занимают также финансовые проблемы.

В отличие от пациентов с нВМД, у пациентов с ДР проблемы, связанные с работой, чтением и привычной жизнью

стоят менее остро по сравнению с тяжелым состоянием здоровья и другими проблемами лечения.

Обсуждение пациентами медикаментозной терапии нВМД и ДР. Результаты анализа сообщений пациентов, в которых упоминалась медикаментозная терапия нВМД, представлены на рисунке 4.

Среди пациентов, страдающих нВМД, 45,28 % обсуждали применяемые препараты. Наиболее часто применяемыми препаратами при нВМД являются ингибиторы ангиогенеза. Около 34 % пациентов упоминали именно этот класс препаратов. Эмоксипин упоминался в 5,9 %, 16 % пациентов упоминали «другие препараты». В данную группу вошли: ретиналамин, витамины, антибактериальные препараты, бета-адреноблокаторы.

Пациенты с ДР в 56,64 % обсуждали применяемые препараты. Большинство пациентов с ДР упоминали именно противодиабетические препараты, только порядка 7 % пациентов обсуждали анти-VEGF-терапию.

Барьеры на пути получения медицинской помощи. В настоящем исследовании проанализированы также барьеры получения медицинской помощи (рис. 5, 6).

Как показал проведенный анализ, 37 % пациентов с ВМД указали те или иные барьеры диагностики или лечения заболевания (в среднем 1,1 упомянутого барьера на человека).

При обсуждении барьеров получения медицинской помощи при ВМД лидировал аспект неэффективности лечения (20,7 %), на втором месте была высокая стоимость лечения (17,2 %), далее — недостаточная информированность о лечении (13,8 %) и проблемы прохождения диагностических исследований (12,6 %). Отсутствие показаний, отсутствие доступа к препаратуре беспокоят в меньшей степени (менее 10 %), и значительно реже пациенты испытывают страх перед инъекциями (4,6 %).

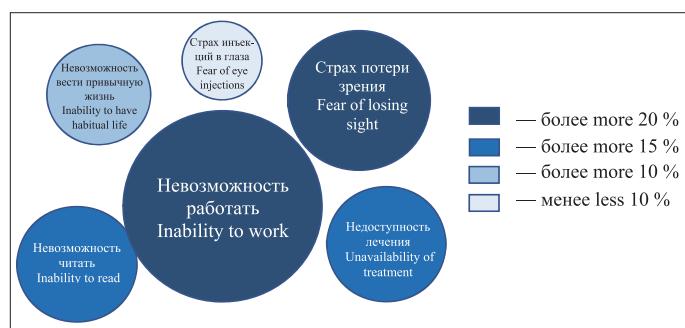
**Рис. 2.** Основные факторы бремени нВМД

Fig. 2. Major neovascular age-related macular degeneration (nAMD) burden factors

**Рис. 3.** Основные факторы бремени ДР

Fig. 3. Major diabetic retinopathy (DR) burden factors

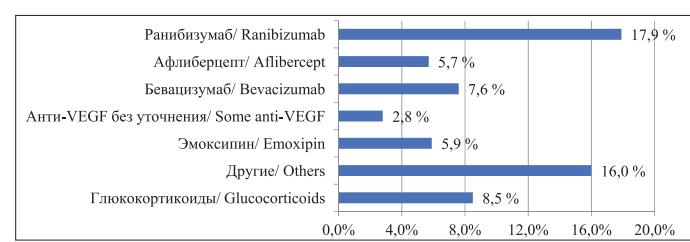


Рис. 4. Медикаментозная терапия нВМД, обсуждаемая пациентами. VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

Fig. 4. Medical therapy for neovascular age-related macular degeneration (nAMD) discussed by patients. VEGF — vascular endothelial growth factors

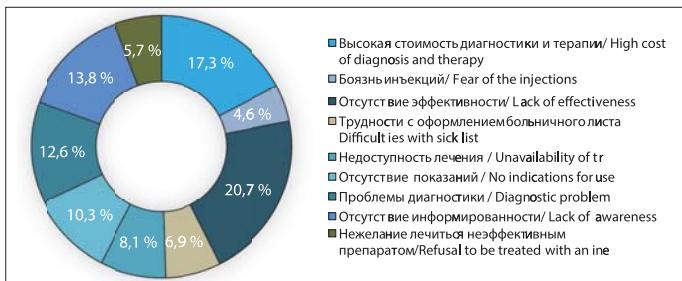


Рис. 5. Барьеры на пути получения медицинской помощи при нВМД
Fig. 5. Barriers to accessing care for neovascular age-related macular degeneration (nAMD)

Картина, полученная в результате анализа сообщений пациентов с ДР, несколько другая. Так, всего 8,3 % пациентов с ДР указали тот или иной барьер лечения этого заболевания (в среднем по 1,09 барьера на человека).

Среди пациентов с ДР в аспекте барьеров получения медицинской помощи были указаны приблизительно поровну проблемы общего состояния: отсутствие возможности посетить врача (16,7 %), откладывание лечения из-за диабета (15,5 %). Далее мы видим, что, как и при нВМД, следует «неэффективность лечения» (15,5 %) и высокая стоимость препаратов (14,3 %). Значительное число сообщений было о «недоверии к врачам» (14 %), а часть пациентов с ДР испытывают страх перед лечением (6 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время специалисты располагают обширной информацией о пациентах с ВМД и ДР, получаемой из различных источников. Однако существуют данные, которые могут быть получены только от пациентов и ухаживающих лиц: качество жизни, бремя заболевания и лечения, критерии успешности терапии в глазах пациентов, инсайты в области безопасности и эффективности (факты и восприятие), драйверы и барьеры, страхи пациентов, проблемы доступа. Важно, что система здравоохранения готова признать эту информацию существенным источником реальных данных, о чем говорят публикации последних лет. Цифровые технологии все прочнее входят в нашу жизнь и активнее используются для получения ценной информации. Примером привлечения ИИ для поиска и анализа неструктурированной информации с целью получения структурированных данных является проведенное исследование — оценка демографических данных, социальных характеристик при заболеваниях сетчатки (нВМД и диабетические поражения сетчатки) в России на основании семантического анализа данных, полученных от пациентов в условиях РКП.

Один из важных результатов исследования — выявление низкой активности в интернет-пространстве пациентов с нВМД и ДР по сравнению с пациентами с менее распространенными неофтальмологическими заболеваниями (рак молочной железы, рассеянный склероз и др.) и пациентами с другими офтальмологическими заболеваниями. Помимо возрастных ограничений, объяснением такой ситуации может быть и недостаточная осведомленность пациентов о заболевании (например, пациенты с СД гораздо чаще обсуждают проблемы диабетической стопы и нефропатии, чем глазные осложнения). При этом среди сообщений по ВМД 65 % были написаны самими пациентами, а по ДР 82,6 % сообщений принадлежали родственникам пациентов. Таким образом, более активные и/или молодые пациенты с ВМД могут стать важными участниками процесса повышения осведомленности о заболевании в обществе.

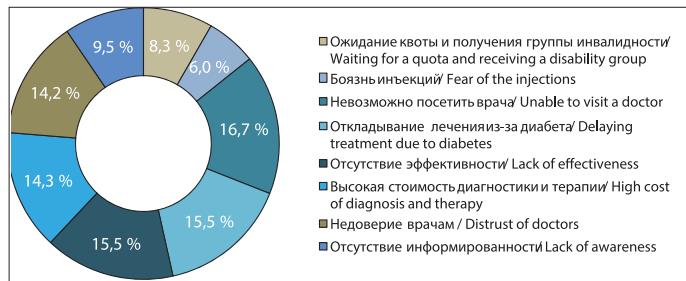


Рис.6. Барьеры на пути получения медицинской помощи при ДР
Fig. 6. Barriers to accessing care for diabetic retinopathy (DR)

Несмотря на более пожилой возраст пациентов с нВМД, основной аспект бремени заболевания связан с потерей возможности работать, в то время как для пациентов с ДР — непосредственно с общим состоянием вследствие диабета. Проведенное исследование указывает на негативное влияние нВМД и ДР на качество жизни пациентов.

Как при нВМД, так при ДР выявлены косвенные признаки поздней диагностики заболевания. Лишь у трети пациентов с нВМД и половины пациентов с ДР лечение было начато через 1–2 мес после выявления заболевания. Применение терапии ингибиторами ангиогенеза упоминают только 33,9 % пациентов с нВМД и 7 % пациентов с ДР. Ключевым барьером терапии является проблема доступности лечения, высокая стоимость. Значительный процент пациентов обсуждает неэффективность лечения. У большинства пациентов отсутствует понимание критериев эффективности терапии, прогноза, необходимой схемы лечения.

Интенсивное развитие виртуальной среды вследствие пандемии COVID-19 вызывает необходимость разработки цифровых решений для различных групп пациентов (приложения, инструменты удаленного мониторинга, веб-платформы и т. д.). Это недостижимо без понимания «цифрового» опыта пациентов, их «цифровой» грамотности, отношения и предпочтений. Проведенное исследование помогает ответить на эти вопросы.

Актуальным решением проблем низкой осведомленности и недостаточной «цифровой» активности было бы проведение мероприятий, направленных на увеличение осведомленности о заболеваниях нВМД и ДР для пациентов и их родственников с применением онлайн- и офлайн-каналов коммуникации, программ по повышению компьютерной грамотности пожилого населения, доступности интернет-технологий.

Существует потребность в изменении по крайней мере нескольких аспектов «пути» пациентов с нВМД и ДР: это уменьшение времени до постановки диагноза, назначение эффективных методов лечения и повышение их доступности. Анализ результатов, полученных в ходе проведенного исследования, может способствовать разработке пациентоориентированных решений для снижения бремени заболевания.

Литература/References

- Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинвазионное исследование пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4 (2): 4–9. [Neroev V.V. Russia's nationwide epidemiological noninvasive study of patients with wet age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2011; 4 (2): 4–9 (in Russian)].
- Нероев В.В., Заицеева О.В., Михайлова Л.А. Заболеваемость диабетической ретинопатией в Российской Федерации, по данным федеральной статистики. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (2): 5–9 [Neroev V.V., Zaytseva O.V., Mikhailova L.A. Incidence of diabetic retinopathy in the Russian Federation according to Federal statistics. Russian ophthalmological journal.

- 2018; 11 (2): 5–9 (in Russian)]. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-5-9
3. 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. *The Lancet Global Health*. 2014; 2 (2): e106–16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
 4. Teo Z.L., Tham Y.-C., Yu M., et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045. Systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021; 128 (11): 1580–91. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027
 5. Burton M.J., Ramke J., Marques A.P., et al. The lancet global health commission on global eye health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health*. 2021; 9 (4): e489–551. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30488-5
 6. Ивахненко О.И., Нероев В.В., Зайцева О.В. Возрастная макулярная дегенерация и диабетическое поражение глаз. Социально-экономические аспекты заболеваемости. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (1): 123–9. [Ivakhnenko O.I., Neroev V.V., Zaytseva O.V. Age-related macular degeneration and diabetic eye lesion. Socio-economic aspects. *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (1): 123–9 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma2021137011123
 7. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 10th Edition*, 2021. Available at: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf (Accessed 22.12.2022).
 8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 9-й выпуск, Москва; 2019. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical guidelines. 9th ed. Moscow; 2019 (in Russian)].
 9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–21. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021; 24 (3): 204–21 (in Russian)]. doi: 10.14341/DM12759
 10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И. и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями, 2007–2012 годы». Сахарный диабет. 2013; 2S: 2–48. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Sunzov Yu.I., et al. Results of “The Diabetes mellitus’ sub-programme” Federal targeted programme “Prevention and Management of Socially Significant Diseases, 2007–2012”. *Diabetes mellitus*. 2013; 2S: 2–48 (in Russian)].
 11. Im J.H.B., Jin Y.P., Chow R., Yan P. Prevalence of diabetic macular edema based on optical coherence tomography in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Surv. Ophthalmol.* 2022; 67 (4): 1244–51. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.01.009
 12. Li J.Q., Walchowski T., Schmid M., et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2020; 35 (1): 11–23. doi: 10.1007/s10654-019-00560-z
 13. Нероев В. В. Инвалидность по зрению в Российской Федерации. Российский общенациональный офтальмологический форум. Москва; 2022. [Neroev V.V. Visual impairment in the Russian Federation. Russian National Ophthalmological Forum. Moscow; 2022 (in Russian)]. Available at: <http://avo-portal.ru/events/reports/item/450-doklad-neroeva-vv-invalidnost-po-zreniyu-v-rossiyskoy-federatsii> (Accessed 22.12.2022).
 14. AlRyalat S.A., Abukahel A., Elubous K.A. Randomized controlled trials in ophthalmology: a bibliometric study. *F1000Res.* 2019; 8: 1718. doi: 10.12688/f1000research.20673.1
 15. Holz F.G., Figueroa M. S., Bandello E., et al. Ranibizumab treatment in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration: results from LUMINOUS, a global real-world study. *Retina*. 2020; 40 (9): 1673–85. doi: 10.1097/IAE.0000000000002670
 16. Mitchell P., Shedorow T. G., Farah M., et al. Effectiveness and safety of ranibizumab 0.5 mg in treatment-naïve patients with diabetic macular edema: Results from the real-world global LUMINOUS study. *PLoS One*. 2020; 15 (6): e0233595. doi: 10.1371/journal.pone.0233595
 17. Коалева С.А., Федяев Д.В., Серяпина Ю.В. Актуальные вопросы предоставления и оплаты медицинской помощи в рамках ОМС пациентам с заболеваниями сетчатки. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2021; 43 (1): 63–72. [Kovaleva S.A., Fedyaev D.V., Seryapina Yu.V. Actual issues of providing and paying for medical care within compulsory medical insurance in patients with retinal diseases. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2021; 43 (1): 63–72 (in Russian)]. doi: 10.17116/medtech20214301163
 18. Artificial Intelligence in Healthcare Market by Offering (Hardware, Software, Services), Technology (Machine Learning, NLP, Context-aware Computing, Computer Vision), Application, End User and Geography – Global Forecast to 2027. Available at: <https://www.researchandmarkets.com/reports/5116503/artificial-intelligence-in-healthcare-market-by> (Accessed 03.12.2022).
 19. Study on Big Data in Public Health, Telemedicine and Healthcare. Final Report. Publication Office of the European Union. (2016). Available at: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-12/bigdata_report_en_0.pdf (Accessed 12.11.2022).
 20. AI in Pharmaceuticals. Pharmaceutical Executive. January 25, 2019. Available at: <https://www.pharmexec.com/view/ai-pharmaceuticals> (Accessed 6.12.2022).
 21. Гольдина Т.А., Бурмистров В.А., Ефименко И.В., Хорошевский В.Ф. Искусственный интеллект в здравоохранении: Real World Data и Patient Voice — готовы ли мы к новым реалиям? Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2021; (2): 22–31. [Goldina T.A., Burmistrov V.A., Efimenko I.V., Khoroshevskiy V.F. Artificial intelligence in healthcare: Real World Data and Patient Voice — Are we ready for new realities? Medical Technologies. Assessment and Choice. 2021; 2: 22–31 (in Russian)]. doi: 10.17116/medtech20214302122
 22. Rapport F., Braithwaite J. Are we on the cusp of a fourth research paradigm? Predicting the future for a new approach to methods-use in medical and health services research. *BMC Med. Res. Methodol.* 2018; 18 (1): 131. doi: 10.1186/s12874-018-0597-4
 23. Khoroshevsky V.F., Efimenko V.F., Efimenko I.V. Artificial intelligence, biotechnology and medicine: Reality, myths and trends. Verlag: Springer; 2020: 416–36.
 24. Van Stekelenborg J., Ellenius J., Maskell S., et al. Recommendations for the use of social media in pharmacovigilance: Lessons from IMI WEB-RADR. *Drug Saf.* 2019; 42 (12): 1393–407. doi: 10.1007/s40264-019-00858-7
 25. Calif R., von Eschenbach A., McClellan M. Expanding the use of real-world evidence in regulatory and value-based payment decision-making for drugs and biologics. Bipartisan policy center, August 2019. Available at: <https://bipartisanpolicy.org/> (Accessed 23.10.2022).
 26. Zou K.H., Li J.Z., Imoerato J., et al. Harnessing real-world data for regulatory use and applying innovative applications. *J. Multidiscip. Healthc.* 2020; 13: 671–9. doi: 10.2147/JMDH.S262776
 27. Самсонов М.Ю., Погребной Н.О., Вольская Е.А. Новые технологии в области анализа данных реального мира (RWD): вопросы и перспективы. Ремедиум. 2020; (1–3): 3–9. [Samsonov M.Yu., Pogrebnoy N.O., Volskaya E.A. New technologies in real-world data analysis (RWD): challenges and potential solutions. Remedium. 2020; (1–3). С. 3–9 (in Russian)]. doi: 10.21518/1561-5936-2020-1-2-3-3-9
 28. Altman D.G. How large a sample? In: Gore S.M., Altman D.G., eds. *Statistics in Practice*. London, UK: British Medical Association; 1982.
 29. Whitley E., Ball J. Statistics review 4: Sample size calculations. *Critical Care*. 2002; 6 (4): 335–41. doi: 10.1186/cc1521
 30. Efimenko I., Samsonov M., Paleeva A., et al. AI-based processing of patient voice in rare neuromuscular disorders: Understanding patient experience and early disease detection. *Neuromuscular disorders*. 2021; 31: S 47–S162. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2021.07.346>

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — анализ полученной информации, финальное одобрение статьи; О.В. Зайцева — анализ полученной информации, написание статьи; А.Ю. Бердиева — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; З.М. Габдуллина — разработка концепции исследования; А.А. Леонова, В.Ф. Хорошевский — сбор данных и их интерпретация.

Authors' contribution: V.V. Neroev — analysis of the information, final approval of the article; O.V. Zaytseva — analysis of the information, writing of the article; A.Yu. Berdieva — concept and design of the study; Z.M. Gabdullina — concept and design of the study, final preparation of the article for publication; M.N. Pudikov — concept of the study; A.A. Leonova, V.F. Khoroshevsky — data collection and interpretation.

Поступила: 17.12.2022. Переработана: 19.12.2022. Принята к печати: 21.12.2022

Originally received: 17.12.2022. Final revision: 19.12.2022. Accepted: 21.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

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

Ольга Владимировна Зайцева — канд. мед. наук, заместитель директора, ведущий научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

ООО «Новартис Фарма», Ленинградский проспект, 70, Москва, 125315, Россия

Анина Юрьевна Бердиева — медицинский советник

Земфира Мансуровна Габдуллина — медицинский советник

Михаил Николаевич Пудиков — руководитель терапевтического направления «ретина»

¹ ООО Семантик Хаб, ул. Ильинка, д. 4, Москва, 109012, Россия

² Вычислительный центр им. А.А. Дородницына РАН, ул. Вавилова, 40, Москва, 119333, Россия

Анна Андреевна Леонова — компьютерный лингвист¹

Владимир Федорович Хорошевский — д-р тех. наук, ведущий научный сотрудник^{1,2}

Для контактов: Ольга Владимировна Зайцева,
sea-zov@yandex.ru

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

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

Olga V. Zaytseva — Cand. of Med. Sci., deputy director, leading researcher of the department of retina and optic nerve pathology

Novartis Pharma LLC, 70, Leningradskiy Avenue, Moscow, 125315, Russia

Anna Y. Berdieva — federal medical advisor

Zemfira M. Gabdullina — federal medical advisor

Mikhail N. Pudikov — therapeutic area head Retina

¹ Semantic Hub, 4, Ilyinka str., Moscow, 109012, Russia

² Dorodnicyn Computing Centre of RAS, 40, Vavilov str., Moscow, 119333, Russia

Anna A. Leonova — computational linguist¹

Vladimir F. Khoroshevsky — Dr. of Tech. Sci., leading researcher^{1,2}

Contact information: Olga V. Zaytseva,
sea-zov@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-59-64>



Неактивная стадия эндокринной офтальмопатии: лечить или нет?

О.Г. Пантелейева, Ф.Х. Батырбекова

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

Цель работы — оценить обоснованность и эффективность консервативной терапии у пациентов с неактивной стадией эндокринной офтальмопатии (ЭОП), осложненной оптической нейропатией (ОН). **Материал и методы.** Пациенты (62 чел.) с неактивной стадией ЭОП, осложненной ОН, разделены на две группы: в 1-й группе, включавшей 21 (33,9%) пациента, проводили только симптоматическую и местную терапию, во 2-й, включавшей 41 (66,1%) пациента, наряду с симптоматической и местной терапией периорбитально вводили глюкокортикоидные (ГК) препараты. Клиническо-инструментальное обследование больных проведено до и после лечения, а также в отдаленном периоде (более 12 мес). **Результаты.** Клинический эффект лечения получен в 44 (71%) случаях, из них 33 (75,0%) пациента были из 2-й группы, что подтверждено улучшением функциональных показателей компьютерной периметрии (MS, MD). Положительная динамика в 1-й группе была достигнута в 52,4%, во 2-й группе — в 80,5% случаев. В отдаленном периоде стабильный положительный результат отмечен в 92,1% случаев. **Заключение.** Обоснована необходимость комплексной терапии, включающей локальное введение ГК, пациентов с неактивной стадией ЭОП при появлении признаков ОН.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия; оптическая нейропатия; компьютерная периметрия; глюкокортикоиды; тиреотоксикоз

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Пантелейева О.Г., Батырбекова Ф.Х. Неактивная стадия эндокринной офтальмопатии: лечить или нет? Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 59-64. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-59-64>

Inactive Graves' orbitopathy: to treat or not to treat?

Olga G. Panteleeva, Fatima H. Batyrbekova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
juldus07@mail.ru

Purpose: to evaluate the expediency and efficacy of conservative therapy of patients with inactive stages of Graves' orbitopathy complicated by optical neuropathy. **Materials and methods.** 62 patients with an inactive stage of Graves' orbitopathy complicated by optical neuropathy were divided into two groups: group 1 (21 patients, 33.9%) received only symptomatic and local therapy, while group 2 (41 patients, 66.1%) additionally received periorbital injections of glucocorticoid drugs. The patients were examined clinically and instrumentally before and after treatment as well as after a long period of more than 12 months. **Results.** A positive clinical effect of treatment confirmed by positive dynamics of functional indices of computer perimetry (MS, MD) was achieved in 44 cases (71%), of which 33 patients (75.0%) belonged to group 2. Positive changes in group 1 were achieved in 52.4% of cases and in group 2 in 80.5% of patients. Long-term results showed stable positive changes in 92.1% of cases. **Conclusion.** The need for complex therapy, involving local injections of glucocorticoid drugs, of patients in an inactive stage of Grave's orbitopathy who develop symptoms of optical neuropathy was substantiated.

Keywords: Graves' orbitopathy; thyroid-related ophthalmopathy; computer perimetry; thyrotoxicosis; glucocorticoids
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — мультидисциплинарная проблема, находящаяся на стыке эндокринологии и офтальмологии. Среди факторов риска прогрессирования и утяжеления течения ЭОП выделяют дисфункцию щитовидной железы (ЩЖ) [1, 2]. Пациенты с некомпенсированной функцией ЩЖ, как с гипертиреозом, так и с гипотиреозом, чаще имеют более тяжелое течение ЭОП [3]. Поэтому важным условием успешного лечения ЭОП является достижение стойкого эутиреоидного состояния [4]. Кроме того, примерно у 15% пациентов после терапии ^{131}I манифестирует или прогрессирует ЭОП [5]. В связи с этим большое значение имеет правильное эндокринологическое сопровождение больных с первых жалоб.

В настоящее время помочь пациентам с ЭОП недостаточна именно вследствие плохого взаимодействия офтальмологов и эндокринологов. В России практически отсутствуют специализированные центры, где пациенты с ЭОП могут получить комплексное медикаментозное лечение. Без лечения заболевание приводит к безвозвратной потере зрения и инвалидизации пациента.

Несмотря на существование с 2012 г. Федеральных клинических рекомендаций (КР) по ЭОП, до настоящего времени в нашей стране отсутствуют единые подходы к диагностике и лечению этого заболевания органа зрения [6]. Согласно международным рекомендациям, ряд специалистов при легком течении неактивной ЭОП прибегают к выжидательной тактике [2], несмотря на то, что легкое течение ЭОП может утяжеляться в 15% случаев [7]. Неактивная ЭОП, помимо влияния на внешний вид, ухудшения психоэмоционального состояния пациентов и снижения качества жизни, может сопровождаться оптической нейропатией (ОН) и переходить в более тяжелые формы заболевания. Частота развития более тяжелых форм ЭОП составляет от 4 до 15% [8]. В настоящее время диагностируют ОН, как правило, поздно, когда появляются выраженные изменения на глазном дне, сопровождающиеся снижением остроты зрения [9]. Необходимость лечения неактивной стадии ЭОП вызывает сомнения у ряда врачей. В связи с этим в настоящем исследовании мы поделимся своим опытом лечения и наблюдения больных с неактивной стадией ЭОП.

ЦЕЛЬ работы — оценить обоснованность и эффективность консервативной терапии у пациентов с неактивной стадией ЭОП, осложненной ОН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 62 пациента (124 глаза и орбиты) с неактивной стадией ЭОП, из них 56 (90,3%) женщин и 6 (9,7%) мужчин в возрасте от 18 до 71 года (в среднем $47,1 \pm 12,8$ года). Пациенты разделены на две группы: в 1-ю группу включен 21 (33,9%) пациент, которым проведена только симптоматическая и местная терапия, во 2-ю — 41 (66,1%) пациент, которым наряду с симптоматической и местной терапией периорбитально вводили глюкокортикоидные (ГК) препараты. Длительность анамнеза ЭОП составила от 5 до 120 мес ($18,6 \pm 7,1$ мес). До начала лечения и через 6 мес всем пациентам проводили полное клинико-инструментальное офтальмологическое исследование, которое включало визометрию, тонометрию, биомикроско-

пию, офтальмоскопию, а также обследование орбитального статуса, компьютерную периметрию (КП), компьютерную томографию (КТ) орбит. Корrigированная острота зрения составила 0,9–1,0 во всех наблюдениях. КП проводили на периметре Octopus 900 (Haag-Streit). Использовали стандартный паттерн 07 (динамическая периметрия со стимулом «белый на белом»). Оценивали средний порог светочувствительности (MS, dB), среднюю потерю светочувствительности (MD, dB) и среднеквадратичное отклонение (sLV, dB). Для оценки тяжести изменений поля зрения применяли показатель MD, который позволяет объективно оценить степень тяжести дефекта поля зрения или среднюю потерю светочувствительности, и индекс sLV, позволяющий провести различие между локальным и диффузным снижением светочувствительности [10]. Аметропии корректировались в соответствии с рекомендациями производителя. Во всех случаях обследование сначала проводили на правом глазу. Результаты периметрии включали в анализ только в том случае, если частота ложноположительных и ложноотрицательных ответов не превышала 15%.

До начала лечения пациентам проводили КТ орбит с пошаговым срезом не более 2 мм с денситометрией мягких тканей орбиты (ед. НУ) и измерением поперечного размера каждой экстраокулярной мышцы (ЭОМ). Отмечено, что в обеих группах преобладал смешанный вариант течения ЭОП — у 40 пациентов (80 орбит, 64,5%), миогенный вариант отмечен у 19 пациентов (38 орбит, 30,7%), липогенный — у 3 пациентов (6 орбит, 4,8%).

Степень активности ЭОП определяли по шкале клинической активности Clinical Active Score (CAS, 1989). У всех пациентов определена неактивная стадия ЭОП (CAS = 1–2/7) и выявлены признаки ОН при высокой остроте зрения. Определяли также тяжесть заболевания в соответствии с федеральными КР «Эндокринная офтальмопатия при аутоиммунной патологии щитовидной железы у взрослых» (2017).

Из исследования исключали пациентов с сопутствующей офтальмологической патологией (первичная глаукома, миопия высокой степени и др.).

До принятия решения о необходимости лечения все пациенты обследованы эндокринологом. В обеих исследуемых группах симптомы ЭОП чаще всего регистрировали на фоне гипертиреоза (45 больных, 72,6%), гипотиреоз зафиксирован у 5 (8%) человек, в состоянии эутиреоза на момент появления первых симптомов ЭОП находились 12 (19,4%) человек. К моменту обследования в Центре тиреоидэктомия проведена 9 больным, в 3 случаях моменту обращения предшествовала радиоийодтерапия с целью радикального лечения диффузного токсического зоба. Лечение начинали только при стабильном (не менее 3 мес) лабораторном эутиреозе. Объем терапевтического лечения определяли исходя из офтальмологических симптомов. Местная терапия включала корнеозащитное и слезосохраняющее лечение. В дальнейшем пациенты находились на диспансерном наблюдении у офтальмолога и эндокринолога.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы IBM SPSS Statistics 26, в зависимости от нормальности распределения исследуемых показателей использовали методы параметрического и непараметри-

ческого анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Существует мнение, что легкая степень ЭОП характеризуется незначительными глазными симптомами, не влияющими на повседневную жизнь, и не требует применения иммуносупрессивного или хирургического лечения [11]. У пациентов с неактивной ЭОП частым признаком (более чем у 80%) является ретракция верхнего века, симптом Грефе. В свою очередь, ретракция верхнего века может являться причиной лагофтальма, что приводит к увеличению экспозиции роговицы, развитию кератопатии, вплоть до ее изъязвления с риском перфорации. Последнее осложнение обычно является результатом сочетания значительного лагофтальма и отсутствия защитного феномена Белла [12].

Преобладающими клиническими симптомами у включенных в исследование пациентов были отеки век, хемоз, гиперемия конъюнктивы, ретракция верхнего века и, соответственно, расширение глазной щели, а также симптомы Грефе и Розенбаха, ограничение подвижности глаз, вторичное косоглазие, умеренный экзофталм (от 13 до 20 мм, в среднем $17,7 \pm 2,8$ мм), урежение моргания, лагофтальм и отсутствие феномена Белла. Кроме того, во всех случаях мы отметили наличие синдрома сухого глаза (ССГ) разной степени выраженности. По мнению J. Gilbard и R. Farris, у пациентов с ЭОП увеличивается испарение слезы с глазной поверхности с повышением осмолярности слезной пленки [13] и уменьшением времени ее разрыва [14], вследствие чего развивается ССГ, который снижает качество жизни [15].

Если обратиться к наиболее популярному медицинскому ресурсу PubMed, то информация о лечении ЭОП представлена более чем в 3500 публикаций, которые в своем большинстве посвящены хирургическим методам, в первую очередь декомпрессии орбиты. Лечение неактивной стадии ЭОП в том же ресурсе описано в единичных работах. Однако считают, что легкое течение ЭОП в 15% случаев может осложняться [7]. Тем не менее высказывается мнение, что при неактивной стадии ЭОП тактика врача должна быть только выжидательной, за исключением применения лубрикантов с целью профилактики развития ССГ [16]. В других исследованиях показано, что прием препарата селена в легкой стадии ЭОП улучшает качество жизни и замедляет прогрессирование заболевания [17, 18]. В России не зарегистрированы лекарственные средства с селеном, а имеющиеся в продаже препараты относят к биологически активным биодобавкам.

Учитывая риск прогрессирования ЭОП и многолетний собственный опыт, в нашем центре выработали другой подход к ведению пациентов с неактивной стадией ЭОП. Разработаны схемы симптоматической терапии (михолиномиметики, в том числе антихолинэстеразные средства, препараты, улучшающие обменные процессы в поперечно-полосатой мускулатуре, антигипоксанты, антиоксиданты, антипротекторы, корректоры микроциркуляции в глазу), в том числе в сочетании с локальным курсом ГК при наличии подтвержденной ОН.

ГК часто используют для лечения аутоиммунных заболеваний, так как они являются мощными универсальными противовоспалительными средствами, обладающими выраженной иммуномодулирующей активностью [19, 20]. В двух рандомизированных клинических испытаниях показано, что «периокулярные инъекции» ГК уменьшают дипlopию и размер ЭОМ без серьезных местных или системных побочных эффектов [21]. Схему лечения формировали ин-

дивидуально для каждого пациента с учетом клинической картины и данных инструментальных методов. Пациентам 1-й группы в протокол лечения включали только симптоматическую терапию, во 2-й группе комбинировали симптоматическую терапию с локальным курсом ГК. Как известно, местные инъекции ГК могут сопровождаться осложнениями, включающими перфорацию глазного яблока [22], повышение внутриглазного давления [23], сосудистую окклюзию [24], экзофталм или атрофию ретробульбарной клетчатки (РБК) [25] и прочее. Однако данные осложнения зарегистрированы при ретробульбарном введении ГК, используемом для лечения внутриглазных процессов. R. Goldberg [26] в 2004 г. описал технику периорбитальных инъекций с введением препарата в нижнелатеральный орбитальный квадрант, кзади от орбитальной перегородки, с очень медленным введением препарата. Современные исследования демонстрируют эффективность и безопасность данной техники, которая не сопровождается побочными эффектами, характерными для перорального приема ГК [27]. В связи с этим в нашем исследовании пациентам с ЭОП проводили периорбитальные инъекции ГК.

Положительный клинический эффект лечения получен в 44 (71%) наблюдениях, из них у 33 пациентов 2-й группы (рис. 1–4). Эффективность лечения оценивали не только с позиции восстановления функции глаз, но и на основании регрессии клинических симптомов. Мы отметили, что после лечения в обеих группах чаще всего регрессировали следующие симптомы: слезотечение; отек век; гиперемия конъюнктивы; хемоз; ретракция верхнего века; симптомы Грефе, Розенбаха и Мебиуса; ограничение репозиции; лагофтальм; ограничение подвижности глаз. Большинство пациентов на фоне лечения отмечали также отсутствие чувства инородного тела в глазах (91%) и двоения (54%). Анализ динамики клинических симптомов показал статистически значимое снижение частоты отека век ($p = 0,007$), ретракции верхнего века ($p = 0,027$), симптома Грефе ($p = 0,01$), гиперемии конъюнктивы ($p = 0,039$), репозиции (на уровне тенденции $p=0,057$). Таким образом, вышеописанные симптомы наиболее значимо отражают эффект лечения и должны служить критериями оценки терапии пациентов с неактивной стадией ЭОП. При этом следует отметить, что лучшие результаты получены во 2-й группе.

В ряде работ доказано, что при неактивной ЭОП выявляют латентную стадию ОН, которая характеризуется высокой остротой зрения, стушеванностью внутреннего контура диска зрительного нерва, наличием относительных и абсолютных скотом при проведении КП и снижением цветовой и световой чувствительности [28]. По данным КП, ОН различного генеза практически в половине наблюдений сопровождается выраженным снижением световой чувствительности даже при высокой остроте зрения [29].

Метод количественной статической периметрии позволяет определить световую чувствительность на различных участках поля зрения с помощью неподвижных объектов переменной яркости. Однако недостатком метода является большая зависимость результата от степени прозрачности сред, особенно у пожилых пациентов. Для достижения качественных результатов необходимо соблюдать рекомендации и использовать все технологические возможности современных приборов. В нашем исследовании у всех пациентов выявлены признаки ОН при высокой остроте зрения. Для оценки эффективности лечения проведен анализ таких показателей КП, как средний порог светочувствительности (MS), средняя потеря светочувствительности (MD) и различие между локальным и диффузным снижением све-

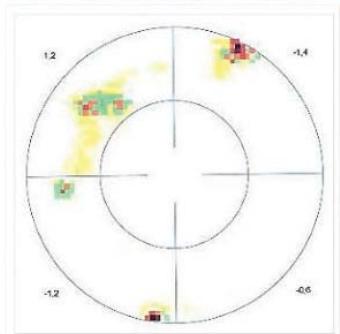
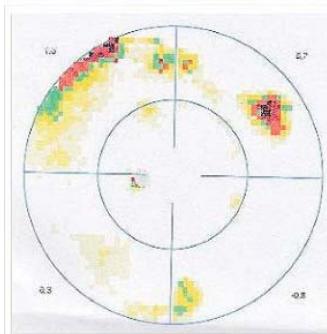
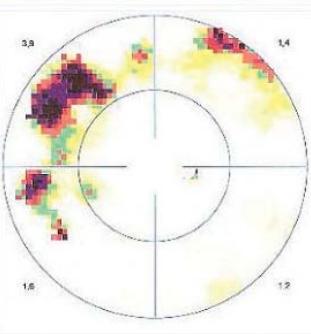
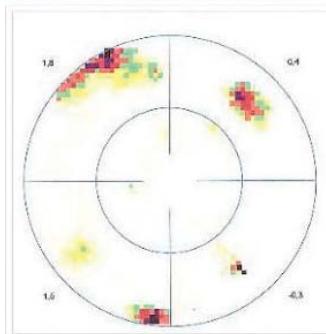


Рис. 1. Пациент 1-й группы до лечения
Fig. 1. 1st group patient before treatment

Рис. 2. Пациент 1ой группы после лечения
Fig. 2. 1st group patient after treatment

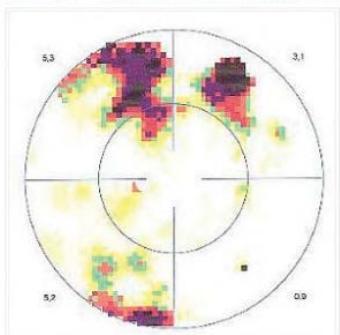
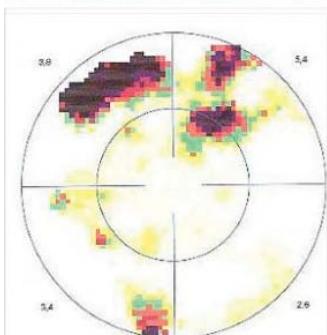
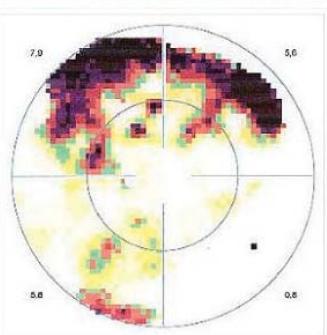
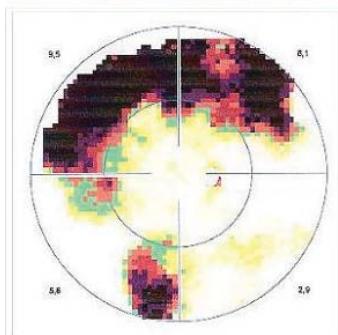


Рис. 3. Пациент 2-й группы до лечения
Fig. 3. 2nd group patient before treatment

Рис. 4. Пациент 2-й группы после лечения
Fig. 4. 2nd group patient after treatment

точувствительности (sLV). Отмечено значимое увеличение MS до ($20,27 \pm 2,87$ dB) и после лечения ($21,14 \pm 2,76$ dB), ($p \leq 0,001$), что позволяет подтвердить улучшение функциональных показателей пациентов.

Показатель MD считается более информативным, так как позволяет объективно оценить степень тяжести дефекта поля зрения. В проведенном исследовании подтверждено статистически значимое снижение MD до (1,4 dB) и после (0,7 dB) лечения ($p = 0,001$), что указывает на улучшение зри-

тельных функций у пациентов на фоне проводимой терапии. В то же время для показателя sLV статистический анализ не выявил значимых изменений (до лечения — 4,0 dB, после лечения — 4,1 dB, $p = 0,363$).

Сравнение динамики вышеописанных показателей КП отдельно в каждой группе пациентов выявило статистически значимые различия MS: в обеих группах данный показатель увеличился после лечения, но более существенно во 2-й группе ($21,44 \pm 0,20$ dB, $p = 0,005$, таблица 1). Одновре-

менно отмечено достоверное уменьшение MD в обеих группах: на 56,5% в 1-й группе ($p = 0,05$) и на 35,3% во 2-й группе ($p = 0,006$) (табл. 2). Статистически значимых изменений показателя sLV на фоне лечения в каждой из групп не выявлено (см. табл. 2), как и у всех пациентов в целом. На этом основании можно предположить, что изменение данного показателя не специфично для пациентов с ОН на фоне ЭОП.

Таким образом, подтверждена положительная динамика функциональных показателей КП (MS, MD) на фоне лечения у всех пациентов, с более выраженным эффектом у пациентов 2-й группы, где в протокол лечения включена ГК-терапия в виде периорбитальных инъекций.

В целом на фоне лечения неактивной ЭОП, осложненной ОН, у 44 (71%) пациентов отмечена положительная динамика, по клинической картине и данным инструментальных методов исследования, в том числе у 11 (52,4%) пациентов 1-й группы и у 33 (80,5%) пациентов 2-й группы ($p = 0,037$). Лучший результат достигнут при добавлении в схему лечения ГК в виде периорбитальных инъекций. Шансы на достижение положительного эффекта лечения пациентов неактивной ЭОП с использованием ГК в виде периорбитальных инъекций в 3,75 раза выше, чем при их отсутствии (95%-ный ДИ: 1,18–11,88). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь (коэффициент Крамера $V = 0,293$).

Срок динамического наблюдения больных обеих групп составил от 6 до 56 мес (в среднем $22,40 \pm 12,02$ мес), в том числе пациентов 1-й группы — от 6 до 48 мес (в среднем $20,9 \pm 17,7$ мес), 2-й группы — от 6 до 56 мес (в среднем $23,1 \pm 0,7$ мес). Отдаленные результаты (спустя 12 мес и более) удалось проследить у 38 пациентов, из них у 12 (57,1%) пациентов 1-й группы и 26 (63,4%) пациентов 2-й группы. При этом у 9 из 12 пациентов 1-й группы и у всех 26 пациентов 2-й группы после комплексной терапии отмечен стабильный положительный результат. В то же время, по данным литературы, положительный результат только локального введения ГК достигался у 40% больных ЭОП, но с кратковременным эффектом (около 6 мес) [30, 31].

Таблица 1. Показатели среднего порога световой чувствительности (MS) в динамике

Table 1. Mean light sensitivity threshold (MS) values in dynamics

Группа Group	Средний порог световой чувствительности, MS (dB) Mean light sensitivity threshold, MS (dB)		p
	до лечения before therapy M ± SD (95% DI)	после лечения after therapy M ± SD (95% DI)	
1	$19,96 \pm 1,71$	$20,60 \pm 1,70$	0,013
2	$20,48 \pm 3,36$	$21,44 \pm 0,20$	0,005

Таблица 2. Показатели компьютерной периметрии в исследуемых группах

Table 2. Computer perimetry (CP) values in the study groups

Группа Group	Показатели КП CP parameters	Этапы наблюдения Examination period		p
		до лечения before therapy Me (Q1-Q3)	после лечения after therapy Me (Q1-Q3)	
1	MD	2,3 (0,9–2,6)	1,0 (0,4–2,1)	0,05
	sLV	4,1 (3,9–4,1)	4,1 (3,5–4,3)	
2	MD	0,85 (0,3–3,4)	0,55 (-0,4–2,1)	0,006
	sLV	3,9 (3,4–4,4)	3,9 (3,5–4,5)	

Таким образом, из 62 пациентов, получивших комплексную терапию, отдаленные результаты прослежены у 38 пациентов, из них у 35 пациентов положительный эффект был стойким и сохранялся более 12 мес после лечения, что составило 92,1% наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что пациенты с неактивной стадией ЭОП требуют внимательного наблюдения врача-офтальмолога, включающего не только регулярные осмотры, но и назначение комплексной терапии при появлении признаков ОН. Только полное клинико-инструментальное обследование, включающее КП с величиной поля не менее 60° , позволяет выявить признаки ОН, в том числе в латентной ее стадии. Наряду с местной терапией лубрикантами, для коррекции симптомов ССГ пациенты с неактивной стадией ЭОП и подтвержденными признаками ОН требуют назначения терапии, включая локальное введение ГК, что позволяет у 80,5% пациентов достигнуть стабильной положительной динамики. Включение в схему лечения ГК в виде периорбитальных инъекций увеличивает в 3,75 раза его эффективность, что подтверждено результатами КП. Установлено, что показатели КП (MS, MD) достоверно отражают динамику зрительных функций, вместе с тем статистически значимых изменений sLV на фоне лечения не выявлено. Отдаленные результаты проведенного лечения (более 12 мес) показали стабильный положительный результат в 92,1% случаев.

Литература/References

- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд. Проблемы эндокринологии. 2012; 58 (6): 24–32. [Petunina N.A., Truhina L.V., Martirosyan N.S. Endocrine ophthalmopathy: state-of-the-art approaches. Problemy Endokrinologii. 2012; 58 (6): 24–32 (in Russian)]. <https://doi.org/10.14341/probl201258624-32>
- Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A., et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. Eur J. Endocrinol. 2008; 158 (3): 273–85. doi: 10.1089/thy.2007.0315
- Prummel M.F., Wiersinga W.M., Mourits M.P., et al. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. Arch. Intern. Med. 1990; 150 (5): 1098–101. doi:10.1001/archinte.1990.00390170124027
- Бровкина А.Ф., Павлова Т.Л. Эндокринная офтальмопатия с позиций офтальмолога и эндокринолога. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2000; 1: 11–4. [Brovkina A.F., Pavlova T.L. Grave's orbitopathy from the perspective of an ophthalmologist and endocrinologist. Russian journal of clinical ophthalmology. 2000; 1: 11–14 (in Russian)].
- Talstedt L., Lundell G., Terring O., et al. Thyroid Study Group. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. New Engl. J. Med. 1992; 326 (26): 1733–8. doi: 10.1056/NEJM19920625326203
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы. Проблемы эндокринологии. 2015; 61 (1): 61–74. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Sviridenko N.J., et al. Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endocrine Ophthalmopathy in Autoimmune Thyroid Pathology. 2015; 61 (1): 61–74 (in Russian)]. doi: 10.14341/probl201561161-74
- Perros P., Crombie A.L., Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. Clin. Endocrinol. (Oxf). 1995; 42 (1): 45–50. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb02597.x
- Hiromatsu Y., Eguchi H., Tani J., Kasaoka M., Neshima Y. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. Intern Med. 2014; 53 (5): 353–60. doi: 10.2169/internalmedicine.53.1518
- Бровкина А.Ф., Гусев Г.А., Пантелейева О.Г. Оптическая нейропатия у больных отечным экзофтальмом. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2000; 2: 41–2. [Brovkina A.F., Gusev G.A., Pantaleeva O.G. Optical neuropathy in patients with edematous

- exophthalmos. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2000; 2: 41–2 (in Russian)].
10. Racette L., Fischer M., Bebie H., et al. В кн. Арефьев Ю.А., ред. Дайджест поля зрения. Обзор методов периметрии на примере периметра Octopus. 7-е изд. Москва: Апрель; 2018. [Racette L., Fischer M., Bebie H., et al. In: Arefiev Y.A., ed. Visual Field Digest. A review of perimetry methods using the Octopus perimeter as an example. 7rd. ed. Moscow: April; 2018 (in Russian)]. Available by: https://organum-visus.ru/library/sites/library/files/news/pdf/racette_1_et_al_daidzhest_perimetriya_2018.pdf
 11. Wiersinga W.M., Kahaly G.J., eds. Management of mild Graves' orbitopathy: A multidisciplinary approach – questions and answers. In: Graves' Orbitopathy. Basel: Karger; 2017: 131–9. doi: 10.1159/000475955
 12. Douglas R.S., McCoy A.N. Thyroid Eye Disease. New York: Springer; London: Heidelberg Dordrecht; 2015. doi 10.1007/978-1-4939-1746-4
 13. Gilbard J.P., Farris R.L. Ocular surface drying and ocular tear film osmolarity in thyroid eye disease. Acta Ophthalmol (Copenh). 1983; 61 (1): 108–16. doi: 10.1111/j.1755-3768.1983.tb01401.x
 14. Khumuran A.K., Sunder S., Ahluwalia B.K., Malhotra K.C. Tear film profile in Graves' ophthalmopathy. Acta Ophthalmol (Copenh). 1992; 70 (3): 346–9. doi: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb08576.x
 15. Yeatts R.P. Quality of life in patients with Graves ophthalmopathy. Am. Ophthalmol. Soc. 2006; 141 (6): 1175. doi:10.1016/j.ajo.2006.04.012
 16. Саакян С.В., Пантелейева О.Г. Офтальмологическое средство Систейн в лечении эндокринной офтальмопатии. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2008; 5: 10–5. [Saakyan S.V., Panteleeva O.G. Systane eye drops in Graves' orbitopathy treatment of thyroid associated ophthalmopathy. Effective pharmacotherapy in endocrinology. 2008; 5: 10–5 (in Russian)].
 17. Marcocci C.M., Marino M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 26 (3): 325–37. doi: 10.1016/j.beem.2011.11.005
 18. Marcocci C., Kahaly G.J., Krassas G.E., et al. European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. N. Engl. J. Med. 2011; 364 (20): 1920–31. doi: 10.1056/NEJMoa1012985
 19. Шимановский Н.Л. Резистентность к глюкокортикоидам: механизмы и клиническое значение. Фарматека. 2005; 102: (7): 30–3. [Shimanovskij N.L. Glucocorticoid resistance: mechanisms and clinical significance. Farmateka. 2005; 102: (7): 30–3 (in Russian)].
 20. Доровских В.А., Баталова Т.А. Глукокортикоиды: от теории к практике: учебное пособие. Благовещенск: АГМА; 2006. [Dorovskikh V.A., Batalova T.A. Glucocorticoids: from theory to practice: textbook. Blagoveshchensk: AGMA; 2006 (in Russian)].
 21. Alkawas A.A., Hussein A.M., Shahien E.A. Orbital steroid injection versus oral steroid therapy in management of thyroid-related ophthalmopathy. Clin. Experiment. Ophthalmol. 2010; 38 (7): 692–7. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02332.x
 22. Hosal B.M., Zilelioglu G. Ocular complication of intralesional corticosteroid injection of a chalazion. Eur. J. Ophthalmol. 2003; 13 (9–10): 798–9. doi: 10.1177/1120672103013009-1012
 23. Akduman L., Kolker A.E., Black D.L., Del Priore L.V., Rfplan H.J. Treatment of persistent glaucoma secondary to periocular corticosteroids. Am. J. Ophthalmol. 1996; 122 (2): 275–7. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72027-6
 24. Moshfeghi D.M., Lowder C.Y., Roth D.B., Kaiser P.K. Retinal and choroidal vascular occlusion after posterior sub-tenon triamcinolone injection. Am. J. Ophthalmol. 2002; 134 (1): 132–4. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01426-5
 25. Smith J.R., George R.K., Rosenbaum J.T. Lower eyelid herniation of orbital fat may complicate periocular corticosteroid injection. Am. J. Ophthalmol. 2002; 133 (6): 845–7. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01412-5
 26. Goldberg R.A. Orbital steroid injections. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88 (11): 1359–60. doi: 10.1136/bjo.2004.051755
 27. Alkawas A.A., Hussein A.M., Shahien E.A. Orbital steroid injection versus oral steroid therapy in management of thyroid-related ophthalmopathy. Clin. Experiment. Ophthalmol. 2010; 38 (7): 692–7. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02332.x
 28. Пантелейева О.Г. Современная концепция механизма развития нарушений зрительных функций при эндокринной офтальмопатии. Международный эндокринологический журнал. 2010; 3 (27): 117–22. [Panteleeva O.G. The modern concept of the mechanism of development of visual impairment visual functions in Graves' orbitopathy. International Journal of Endocrinology. 2010; 3 (27): 117–22 (in Russian)].
 29. Шеремет Н.Л., Козлова И.В., Акопян А.И., Антонов А.А. Оптические нейропатии различного генеза и нормотензивная глаукома: вопросы дифференциальной диагностики. Вестник офтальмологии. 2011; 127 (6): 6–10. [Sheremet N.L., Kozlova I.V., Akopian A.I., Antonov A.A. Optical neuropathies of different etiology and normal tension glaucoma: the point of differential diagnosis. Vestnik oftal'mologii. 2011; 127 (6): 6–10 (in Russian)].
 30. Anuchit Poonyathalang, Pitis Preechawat, Warangkhana Charoenkul. Retrobulbar injection of triamcinolone in thyroid associated orbitopathy. J. Med. Assoc Thai. 2005; 88 (3): 345–9.
 31. Ebner R., Devoto M.H., Weil D., et al. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88 (11): 1380–6. doi: 10.1136/bjo.2004.046193

Вклад авторов в работу: О.Г. Пантелейева — концепция и дизайн исследования, научное редактирование статьи, финальная подготовка статьи к публикации; Ф.Х. Батырбекова — сбор, статистическая обработка и интерпретация данных, написание статьи.
Authors' contribution: O.G. Panteleeva — concept and design of research, editing and final preparation of the article for publication; F.H. Batyrbekova — data collection, processing and interpretation, writing of the article.

Поступила: 24.05.2022. Переработана: 19.06.2022. Принята к печати: 22.06.2022

Originally received: 24.05.2022. Final revision: 19.06.2022. Accepted: 22.06.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия
Ольга Геннадьевна Пантелейева — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения офтальмоонкологии и радиологии, доцент кафедры непрерывного медицинского образования
Фатима Хамзатовна Батырбекова — врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения

Для контактов: Фатима Хамзатовна Батырбекова,
juldus07@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19,
Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
Olga G. Panteleeva — Dr. of Med. Sci., leading researcher, ocular oncology department, associate professor, chair of continuing medical education
Fatima H. Batyrbekova — ophthalmologist, out-patient department
Contact information: Fatima H. Batyrbekova,
juldus07@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-65-70>

Оптимизация подходов к слезозамещению у пациентов с синдромом сухого глаза и катарактой

С.Н. Сахнов^{1, 3}, С.В. Янченко^{1, 2}✉ А.В. Малышев^{1, 2}, А.Р. Цеева², Л.М. Петросян², О.А. Баскаков¹, Г.Л. Коломиец¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

² ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ул. Первого Мая, д. 167, Краснодар, 350000, Россия

³ КФ ФГАУ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Красных Партизан, д. 6, Краснодар, 350012, Россия

Цель работы — оценить эффективность возможных подходов к слезозамещению у пациентов с синдромом сухого глаза (ССГ) перед факоэмульсификацией (ФЭК). **Материал и методы.** Обследованы 60 пациентов с ССГ и катарактой до ФЭК. Всем им проводилась предоперационная терапия — инстилляции слезозаместителя (4 раза в сутки, один месяц). В 1-ю группу были включены 30 больных с ССГ легкой степени на фоне липидодефицита. Критерии включения: отрицательный тест на липидинтерференцию; дисфункция мейбомиевых желез (ДМЖ); отсутствие вододефицита (тест Ширмера-1 > 15 мм). Пациенты подгруппы 1.1 (15 человек) получали инстилляции 0,18 % натрия гиалуроната (НГ) — гилан комфорт, а больные подгруппы 1.2 — эмульсии типа «жир — вода» (ЖВ). Во 2-ю группу вошли 30 пациентов с ССГ средней тяжести на фоне липидовододефицита. Критерии включения: отрицательный тест на липидинтерференцию; ДМЖ; присутствие вододефицита. Больные подгруппы 2.1 (15 человек) получали инстилляции 0,3 % НГ — гилан ультра комфорт, а больные подгруппы 2.2 — эмульсию ЖВ. Оценивали OSDI (баллы), время разрыва слезной пленки (ВРСП). **Результаты.** Положительный эффект терапии по данным OSDI и ВРСП отмечен во всех подгруппах. В 1-й группе снижение OSDI и повышение ВРСП было более выраженным у пациентов подгруппы 1.1, однако указанное различие между подгруппами оказалось статистически недостоверным. Во 2-й группе снижение OSDI и повышение ВРСП было достоверно более выраженным у пациентов подгруппы 2.1. **Заключение.** При ССГ легкой степени в условиях липидодефицита 0,18 % НГ (гилан комфорт) оказывает положительное воздействие на показатели OSDI и ВРСП, сопоставимое с эмульсией типа ЖВ. При ССГ средней тяжести на фоне липидовододефицита 0,3 % НГ (гилан ультра комфорт) оказывает достоверно более выраженное положительное воздействие на показатели OSDI и ВРСП, чем эмульсия типа ЖВ.

Ключевые слова: синдром сухого глаза; липидодефицит; липидовододефицит

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: исследование проводилось при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований и Министерства образования, науки и молодежной политики Краснодарского края № 19-415-230007 р_а (договор № 19-415-230007/21 от 20.04.22).

Для цитирования: Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В., Цеева А.Р., Петросян Л.М., Баскаков О.А., Коломиец Г.Л. Оптимизация подходов к слезозамещению у пациентов с синдромом сухого глаза и катарактой. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 65-70. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-65-70>

Tear substitution therapy optimization of dry eye syndrome and cataract patients

Sergey N. Sakhnov^{1, 3}, Sergey V. Yanchenko^{1, 2,✉} Alexey V. Malyshev^{1, 2}, Anna R. Tseeva², Lilit M. Petrosyan², Oleg A. Baskakov¹, Gayane L. Kolomiec¹

¹ Kuban State Medical University, 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

² S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 and Research Institute, 167, 1st May St., Krasnodar, 350000, Russia

³ Krasnodar branch, Acad. S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, 6, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia
vlyan2000@mail.ru

Purpose: to evaluate the effectiveness of approaches to tear substitution in dry eye syndrome (DES) patients before cataract phacoemulsification (CPE). **Material and methods.** 60 DES and cataract patients who received preoperative therapy — tear substitute instillations (4 times a day, 1 month), were examined before CPE. They were divided into 2 groups each of which was subdivided into two subgroups. Group 1 included 30 mild DES patients with lipid deficiency who had a negative lipid interference test, meibomian gland dysfunction (MGD), and aqua deficiency absence (Schirmer-1 test > 15 mm). The subgroup 1.1 (15 patients) received 0.18 % sodium hyaluronate (SH) instillations (Gilan comfort), while the other subgroup 1.2 received “fat-water” type emulsion instillations. Group 2 consisted of 30 moderate DES patients with lipid-aqua deficiency, who also had negative lipid interference test, MGD, and aqua deficiency presence. Subgroup 2.1 (15 patients) received 0.3 % sodium hyaluronate (SH) instillations (Gilan ultra comfort), while subgroup 2.2 patients received “fat-water” type emulsion instillations. We evaluated: the OSDI points, and tear break-up time (TBUT). **Results.** As a result of therapy, a positive effect of the therapy on OSDI and TBUT was observed in all subgroups. In group 1, OSDI decrease and TBUT increase were more pronounced in subgroup 1.1 patients, however, this difference between subgroups was not statistically significant. In group 2, OSDI decrease and TBUT increase were more pronounced and statistically significant in subgroup 2.1 patients. **Conclusion.** In patients with mild DES and lipid deficiency, 0.18 % SH (Gilan comfort) demonstrated a positive effect on OSDI and TBUT comparable to the “fat-water” type emulsion. In moderate DES patients with lipid-aqua deficiency, 0.3 % SH (Gilan ultra comfort) demonstrated a statistically significant and more pronounced positive effect on OSDI and TBUT than the “fat-water” type emulsion.

Keywords: dry eye; lipid deficiency; lipid-aqua deficiency

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study was supported by Grant No.19-415-230007 p_a of the Russian Foundation for Fundamental Research and the Ministry of Education, Science and Youth Policy of Krasnodar Territory.

For citation: Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Ceeva A.R., Petrosyan L.M., Baskakov O.A., Kolomiec G.L. Tear substitution therapy optimization of dry eye syndrome and cataract patients. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 65-70 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-65-70>

Изменения глазной поверхности по типу синдрома сухого глаза (ССГ) диагностируются у значительного числа пациентов перед проведением факоэмульсификации катаракты (ФЭК) [1, 2]. В свою очередь ФЭК может индуцировать или отягощать фоновые проявления ССГ, что у части больных снижает их удовлетворенность результатами хирургического вмешательства как за счет развития стойкого дискомфорта (жжение, зрительные флюктуации, снижение скорости чтения), так и за счет отклонения от прогнозируемой целевой рефракции [3–6].

По данным ранее проведенных нами исследований, ССГ легкой степени (по классификации В.В. Брежского и соавт.) выявляется у 25,6 % пациентов перед ФЭК, а ССГ средней тяжести — у 27,6 % [2, 7]. Необходимо отметить, что у подавляющего большинства пациентов с ССГ легкой и средней тяжести (77,7 %) определяется липидодефицит, ассоциированный с дисфункцией мейбомиевых желез (ДМЖ) [2].

У пациентов с ССГ легкой степени в условиях изолированного липидодефицита наиболее частым подходом для нормализации состояния глазной поверхности является назначение слезозаместителя на основе эмульсии типа «жир — вода» (ЖВ). Механизм воздействия — повышение времени разрыва слезной пленки (ВРСП) за счет протези-

рования ее липидного слоя [1, 7–9]. Другим возможным подходом может быть применение слезозаместителя низкой или средней вязкости (желательно без наличия консерванта, разрушающего липидный слой слезной пленки, СП), позволяющего повысить ВРСП путем связывания избыточного водного компонента слезы.

При выявлении ССГ средней тяжести на фоне комбинированного липидовододефицита для коррекции состояния поверхности глаза, как правило, рекомендуют инстилляции слезозаместителя высокой вязкости для протезирования водного компонента СП, за счет чего и достигается увеличение ВРСП [1, 7–9]. Другой возможной тактикой может быть протезирование липидного слоя СП.

С учетом довольно высокой распространенности ССГ легкой и средней тяжести у пациентов перед проведением ФЭК и связанных с этим рисков значительный практический интерес представляет выработка оптимальных подходов к проведению предоперационной коррекции состояния глазной поверхности у данной категории пациентов, что и определило актуальность нашего исследования. В рамках нашей работы мы решили оценить сравнительную клиническую эффективность эмульсии типа ЖВ и 0,18 % натрия гиалуроната средней вязкости без консерванта (гилан комфорт) у

пациентов с ССГ легкой степени в условиях изолированного липидодефицита. Другой задачей была сравнительная оценка клинической эффективности 0,3 % натрия гиалуроната высокой вязкости без консерванта (гилан ультра комфорт) и эмульсии типа ЖВ у больных с ССГ средней тяжести на фоне комбинированного липидовододефицита.

ЦЕЛЬ работы — оценить эффективность возможных подходов к слезозамещению у пациентов с ССГ перед ФЭК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 60 больных, в том числе 26 мужчин, 34 женщины, в возрасте $66,2 \pm 3,4$ года, с сенильной катарактой и изменениями глазной поверхности по типу ССГ легкой или средней тяжести перед проведением ФЭК.

Помимо стандартного офтальмологического обследования у всех пациентов оценивали субъективные симптомы ССГ (OSDI, баллы), определяли ВРСП (тест Норна, с); проводили компрессионный тест Норна в модификации Korb для диагностики ДМЖ, тест на липидинтерференцию для визуализации липидодефицита, тест Ширмера-1 и визуальную оценку высоты нижнего слезного мениска (рис. 1, А, 2, А) для выявления наличия или отсутствия вододефицита, окрашивание лиссаминовым зеленым с оценкой показателя ксероза (ПК) по Bijsterveld (баллы 9-балльной шкалы) для верификации муцинодефицита и симптома «дворников» (рис. 1, Б, 2, Б) для выявления липидодефицита, ассоциированного с ДМЖ (баллы 3-балльной шкалы) [1, 7, 10–13].

Работа проводилась в дизайне проспективного открытого рандомизированного исследования (блоковая рандомизация) [14]. Критерии включения: незрелая, почти зрелая, зрелая сенильная катаракта; ССГ легкой или средней тяжести. Критерии исключения: начальная и перезрелая сенильная катаракта; осложненная катаракта; ССГ тяжелой и особо тяжелой степени; клинические признаки инфицированности переднего отрезка глаза; витреоретинальная патология; глаукома. Всем пациентам в качестве предоперационной подготовки проводили терапию ССГ, включавшую дифференцированное назначение различных слезозаместителей в зависимости от имевшихся изменений поверхности глаза (4 раза в сутки, один месяц).

Были сформированы две группы наблюдения. В 1-ю группу вошли 30 больных с ССГ легкой степени в условиях изолированного липидодефицита (рис. 1). Критерии включения: липидодефицит, ассоциированный с ДМЖ (отрицательный тест на липидинтерференцию + положительный симптом «дворников»); отсутствие вододефицита (тест Ширмера-1 > 15 мм); отсутствие муцинодефицита (ПК по Bijsterveld ≤ 3 баллов). После процедуры рандомизации пациенты 1-й группы были распределены в 2 подгруппы по 15 человек. Больные подгруппы 1.1 получали инстилляции 0,18 % натрия гиалуроната (НГ; гилан комфор), а пациенты подгруппы 1.2 — инстилляции эмульсии типа ЖВ.

Во 2-ю группу были включены 30 больных с ССГ средней тяжести на фоне комбинированного липидовододефицита (рис. 2). Критерии включения: липидодефицит, ассоциированный с ДМЖ; присутствие вододефицита (тест Ширмера-1 < 15 мм); отсутствие муцинодефицита. При помощи рандомизации пациенты были распределены в 2 подгруппы. Больные подгруппы 2.1 (15 человек) получали инстилляции 0,3 % НГ (гилан ультра комфорт), а больные подгруппы 2.2 — инстилляции эмульсии типа ЖВ.

Контрольными точками были: 1) осмотр при включении в исследование; 2) осмотр после месяца терапии. Критерием эффективности слезозаместительной терапии являлась положительная динамика OSDI и ВРСП.

Статистическая обработка включала расчет $M \pm SD$; t-критерия Уилкоксона (оценка достоверности различий между контрольными точками в пределах одной подгруппы); U-критерия Манна — Уитни (оценка достоверности различий в подгруппах) [14]. Проводили расчет эмпирических значений указанных критериев и их сравнение с критическими значениями, определенными исходя из числа пациентов в подгруппах наблюдения; значение p определяли по таблице; различия считали достоверными при $p < 0,05$ [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходное состояние глазной поверхности у пациентов 1-й и 2-й групп представлено в таблице 1 и на рисунках 1, 2.

При ССГ легкой степени в условиях изолированного липидодефицита улучшение состояния глазной поверхности, включавшее достоверное снижение OSDI и достоверное увеличение ВРСП, было зафиксировано как у больных, по-

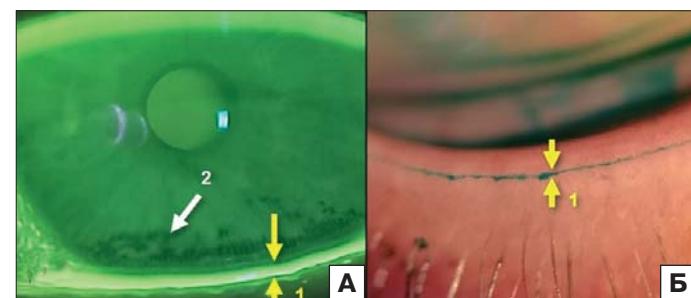


Рис. 1. Состояние глазной поверхности у пациентов 1-й группы с ССГ легкой степени в условиях липидодефицита: А — окрашивание флюоресцином, кобальтовый и желтый светофильтры — нормальная высота нижнего слезного мениска при отсутствии вододефицита (1), рисунок разрыва слезной пленки (2); Б — окрашивание лиссаминовым зеленым, симптомом «дворников» легкой степени, липидодефицит, ассоциированный с дисфункцией мейбомиевых желез

Fig. 1. The ocular surface condition in the 1st group patients with mild DES in lipid deficiency condition: A — fluorescein staining, cobalt and yellow lights filters — normal lower tears meniscus height in the aqua deficiency absence (1), tear film break-up pattern (2); Б — lyssamine green staining — mild “lid wiper” symptom, lipid deficiency associated with meibomian gland dysfunction

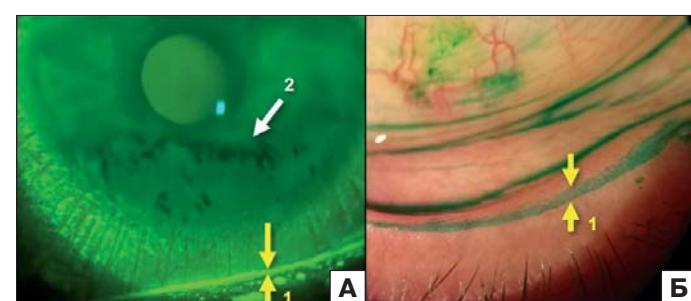


Рис. 2. Состояние глазной поверхности у пациентов 2-й группы с ССГ средней степени тяжести в условиях липидовододефицита: А — окрашивание флюоресцином, кобальтовый и желтый светофильтры — значительное уменьшение высоты нижнего слезного мениска в условиях вододефицита (1), рисунок разрыва слезной пленки (2); Б — окрашивание лиссаминовым зеленым, симптомом «дворников» средней степени, липидодефицит, ассоциированный с дисфункцией мейбомиевых желез

Fig. 2. The ocular surface conditions in the 2nd group patients with moderate DES in lipid-aqua deficiency condition: А — fluorescein staining, cobalt and yellow lights filters — pronounced decrease in the lower tear meniscus height in aqua deficiency conditions (1), tear film break-up pattern (2); Б — lyssamine green staining — moderate “lid wiper” symptom, lipid deficiency associated with meibomian gland dysfunction

лучавших инстилляции 0,1 % натрия гиалуроната (подгруппа 1.1), так и у пациентов, которые получали инстилляции эмульсии типа ЖВ (подгруппа 1.2, табл. 2). Как показано в таблице 2, более выраженная положительная динамика со стороны ВРСП у больных подгруппы 1.1 в результате применения 0,18 % натрия гиалуроната закономерно приводила к более выраженному снижению интенсивности субъективных проявлений ССГ (показатель OSDI). Однако выявленные различия между подгруппами в динамике ВРСП и OSDI в результате проведенной терапии оказались статистически незначимыми (табл. 2).

Таким образом, у пациентов с ССГ легкой степени в условиях изолированного липидодефицита эффективными оказались обе рассмотренные тактики проведения заместительной терапии: увеличение ВРСП за счет протезирования липидного слоя СП (эмulsion типа ЖВ) и увеличение ВРСП путем связывания избыточного водного компонента СП (0,18 % НГ средней вязкости без консерванта).

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что при практически полном устраниении субъективных проявлений ССГ в обеих подгруппах наблюдения после месяца терапии ВРСП в те же сроки все же не достигало значений, характеризующих состояние нормы (табл. 2) [1, 7]. С нашей точки зрения, дальнейшие перспективы коррекции состояния глазной поверхности могут быть связаны с проведением

патогенетически обоснованного лечебного воздействия — терапевтической гигиены век (ТГВ), поскольку, по данным ряда исследований, она дает возможность уменьшить проявление липидодефицита, ассоциированного с ДМЖ и дополнительно повысить ВРСП [15–17].

Исходное состояние глазной поверхности у пациентов 2-й группы с ССГ средней тяжести в условиях комбинированного липидовододефицита было закономерно более тяжелым, чем у больных 1-й группы, что определялось как достоверно большей выраженностью липидодефицита и тяжестью ДМЖ, так и снижением суммарной слезопродукции относительно нормальных значений, что и было причиной более выраженного снижения ВРСП и повышения OSDI (табл. 1, см. рис. 2). Результаты терапии у пациентов 2-й группы представлены в таблице 3.

Как показывают данные таблицы 3, в результате проведенной слезозаместительной терапии достоверная положительная динамика со стороны ВРСП и OSDI зафиксирована в обеих подгруппах наблюдения. При этом у пациентов подгруппы 2.1 (инстилляции 0,3 % НГ высокой вязкости без консерванта) увеличение ВРСП и снижение OSDI статистически достоверно более выражено, чем у больных подгруппы 2.2 (инстилляции эмульсии типа ЖВ). Резюмируя полученные нами данные, можно заключить, что у пациентов с ССГ средней тяжести на фоне комбинированного липидовододефицита более предпочтительной

Таблица 1. Исходное состояние глазной поверхности у пациентов 1-й и 2-й групп при включении в исследование, $M \pm SD$
Table 1. Initial ocular surface state of patients with dry eye syndrome (DES) in the 1st and 2nd groups at inclusion in the study, $M \pm SD$

Показатели Indicators	1-я группа: ССГ легкой степени в условиях липидодефицита 1 st group: mild DES in conditions of lipid deficiency	2-я группа: ССГ средней тяжести на фоне липидовододефицита 2 nd group: moderate DES in conditions of lipid-aqua-deficiency
OSDI, баллы OSDI, points	$23,5 \pm 1,6$	$38,25 \pm 2,70^*$
ВРСП, с Tear break-up time (TBUT), s	$6,5 \pm 0,6$	$5,32 \pm 0,70^*$
Тест Ширмера-1, мм Shirmer-1 test, mm	$22,6 \pm 1,7$	$9,1 \pm 0,7^*$
Показатель ксероза, баллы Xerosis index, points	$1,9 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,3$
ДМЖ, баллы Meibomian gland dysfunction, points	$1,7 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,2^*$
Симптом «дворников» “Lid wiper” epitheliopathy	$1,1 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,2^*$

Примечание. * — достоверность различия между группами 1 и 2, критерий Манна — Уитни; $p < 0,05$.

Note. * — statistical significance of differences between 1st and 2nd groups, Mann — Whitney U-test, $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика состояния глазной поверхности у пациентов 1-й группы в результате терапии, $M \pm SD$
Table 2. Ocular surface state dynamics in 1st group patients as a result of therapy, $M \pm SD$

Показатели Indicators	Пациенты 1-й группы: ССГ легкой степени в условиях липидодефицита 1 st group patients: mild DES in condition of lipid deficiency			
	подгруппа 1.1: инстилляции 0,18 % натрия гиалуроната subgroup 1.1: 0.18 % sodium hyaluronate instillations		подгруппа 1.2: инстилляции эмульсии «жир — вода» subgroup 1.2: oil-water emulsion instillations	
	до терапии before therapy	после терапии after therapy	до терапии before therapy	после терапии after therapy
OSDI, баллы OSDI, points	$23,4 \pm 1,8$	$16,2 \pm 1,5^{\#}$	$23,6 \pm 1,4$	$17,1 \pm 2,6^*$
ВРСП, с TBUT, s	$6,6 \pm 0,6$	$8,1 \pm 0,6^{\#}$	$6,5 \pm 0,7$	$7,8 \pm 0,8^*$

Примечание. * — достоверность различия с состоянием до терапии, t-критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; # — достоверность различия между подгруппами 1.1 и 1.2 после терапии, U-критерий Манна — Уитни, $p > 0,05$.

Note. * — statistical significance of the difference with the state before therapy, Wilcoxon t-test, $p < 0,05$; # — statistical significance of differences between subgroups 1.1 and 1.2 after therapy, Mann — Whitney U-test, $p > 0,05$.

Таблица 3. Динамика состояния глазной поверхности у пациентов 2-й группы в результате терапии, $M \pm SD$
Table 3. Ocular surface state dynamics in 2nd group patients as a result of therapy, $M \pm SD$

Показатели Indicators	Пациенты 2-й группы: ССГ средней тяжести в условиях липидовододефицита 2 nd group patients: moderate DES in condition of lipid-aqua deficiency			
	подгруппа 2.1: инстилляции 0,3 % натрия гиалуроната subgroup 2.1: 0.3 % sodium hyaluronate instillations		подгруппа 2.2: инстилляции эмульсии «жир — вода» subgroup 2.2: oil-water emulsion instillations	
	до терапии before therapy	после терапии after therapy	до терапии before therapy	после терапии after therapy
OSDI, баллы OSDI, points	38,3 ± 3,8	27,5 ± 3,1*≈	38,2 ± 4,1	33,2 ± 1,6*
BRCSP, с TBUT, s	5,3 ± 0,6	6,6 ± 0,7*≈	5,34 ± 0,5	6,04 ± 0,70*

Примечание. * — достоверность различия с состоянием до терапии (t-критерий Уилкоксона; $p < 0,05$); ≈ — достоверность различия между подгруппами 2.1 и 2.2 после терапии (U-критерий Манна — Уитни; $p < 0,05$).

Note. * — statistical significance of the difference with the state before therapy, Wilcoxon t-test, $p < 0.05$; ≈ — statistical significance of differences between subgroups 2.1 and 2.2 after therapy, Mann — Whitney U-test, $p < 0.05$.

тактикой заместительной терапии являются инстилляции 0,3 % НГ (механизм повышения ВРСП — протезирование водного компонента СП и связывание остаточного нативного водного компонента СП), чем инстилляции эмульсии типа ЖВ (механизм повышения ВРСП — протезирование липидного слоя СП).

Несмотря на достоверную положительную динамику со стороны ВРСП и OSDI в результате одного месяца слезозаместительной терапии, эти показатели не достигли нормальных значений, что позволяет говорить о снижении рисков усугубления состояния глазной поверхности после ФЭК, но не об их устранении. В связи с этим, на наш взгляд, у пациентов с ССГ средней тяжести в условиях липидовододефицита коррекцию состояния глазной поверхности следует проводить в течение более длительного времени. Другим возможным путем интенсификации лечебного воздействия, по-видимому, может быть дополнительное проведение у этих пациентов ТГВ, учитывая ее возможности снижать выраженность липидодефицита, ассоциированного с ДМЖ [15–17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование продемонстрировало положительный эффект слезозаместительной терапии во всех подгруппах. Тем не менее у пациентов с ССГ легкой степени в условиях изолированного липидодефицита в результате инстилляций слезозаместителя на основе 0,18 % НГ (гилан комфорт; механизм увеличения ВРСП — связывание избыточного водного компонента СП) отмечена более выраженная положительная динамика со стороны OSDI и ВРСП, чем при использовании слезозаместителя на основе эмульсии типа ЖВ (механизм увеличения ВРСП — протезирование липидного слоя СП). Вместе с тем при данных сроках наблюдения указанное различие оказалось статистически недостоверным. Таким образом, можно констатировать, что у данной категории пациентов 0,18 % НГ оказал положительное воздействие на значения OSDI и ВРСП, сопоставимый с эмульсией типа ЖВ.

Что же касается больных с ССГ средней тяжести на фоне липидовододефицита, то наше исследование позволило установить, что достоверно более выраженная положительная динамика со стороны OSDI и ВРСП отмечалась у пациентов, получавших инстилляции 0,3 % НГ (гилан ультра комфорт; механизм увеличения ВРСП — протезирование водного компонента и связывание остаточного нативного водного компонента СП), чем у больных, получавших инстилляции эмульсии типа ЖВ.

Литература / References

1. Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T., et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. Ocular Surface. 2017; 15 (4): 802–12. doi:10.1016/j.jtos.2017.08.003
2. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. и др. Эпидемиология синдрома сухого глаза у пациентов перед хирургией катаракты. Офтальмология. 2020; 17 (2): 281–9. [Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V., et al. Dry eye epidemiology in patients before cataract surgery. Ophthalmology in Russia. 2020; 17 (2): 281–9 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2020-2-281-289
3. Cho Y.K., Kim M.S. Dry eye after cataract surgery and associated intraoperative risk factors. Korean J. Ophthalmol. 2009; 23 (2): 65–73. doi:10.3341/kjo.2009.23.2.65
4. Stapleton F., Optom M.C., Alves M., et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocular Surface. 2017; 15: 334–65. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003
5. Yu Y., Huo H., Wu M., et al. Evaluation of dry eye after femtosecond laser-assisted cataract surgery. J. Cataract Refract Surg. 2015; 41 (12): 2614–23. doi:0.1016/j.jcrs.2015.06.036
6. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В., Карапетов Г.Ю. Изменения глазной поверхности после факоэмульсификации. Вестник офтальмологии. 2021; 137 (6): 55–60. [Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Karapetov G.Yu. Ocular surface changes after cataract phacoemulsification. Vestnik oftal'mologii. 2021; 137 (6): 55–60 (in Russian)]. doi:10.17116/oftalma202113706155
7. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром сухого глаза и заболевания глазной поверхности. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016. [Brzhesky V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Dry eye and ocular surface diseases. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian)].
8. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С., Бржеский В.В. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Москва; 2011. [Egorov E.A., Alekseev V.N., Astakhov Yu.S., Brzhesky V.V. Rational pharmacotherapy in ophthalmology. Moscow; 2011 (in Russian)].
9. Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н. Выбор слезозаместительной терапии при синдроме сухого глаза в зависимости от состояния глазной поверхности. Офтальмология. 2021; 18 (2): 346–54. [Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Sakhnov S.N. The choice of dry eye therapy depending on ocular surface condition. Ophthalmology in Russia. 2021; 18 (2): 346–54 (in Russian)]. doi:10.18008/1816-5095-2021-2-346-354
10. Bijsterveld O.P. Diagnostic tests in the sicca syndrome. Arch. Ophthalmol. 1969; 82 (1): 10–14. doi: 10.1001/archopht.1969.00990020012003
11. Korb D.R. The Tear Film: structure, function and examination. London: Elsevier Health Sciences; 2002.
12. Lopez Garsia J.S., Garsia Lozano I., Martinez Garchitorena J. Measure of the fatty layer thickness of precorneal tear film by interference colours in different types of dry eye. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2003; 78 (5): 257–64.
13. Nichols K.N., Foulks G.N., Bron A.J., et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary IOVS, Special Issue. 2011; 52 (4): 1923–9. doi:10.1167/iovs.10-6997a
14. Щепак А.А. Вопросы статистического анализа в российских офтальмологических журналах. Офтальмохирургия. 2016; 1: 73–7. [Shpak A.A. Issues of the statistical analysis in the Russian ophthalmic journals. The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2016; 1: 73–7 (in Russian)]. doi:10.25276/0235-4160-2016-1-73-7
15. Guillou M., Maissa C., Wong S. Symptomatic relief associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and MGD. Eye Contact Lens. 2012; 38 (5): 306–12. doi: 10.1097/ICL.0b013e3182658699
16. Peral A., Alonso J., Garsia-Garsia C., Nino-Rueda C., Calvo del Bosque P. Importance of lid hygiene before ocular surgery: qualitative and quantitative

- analysis of eyelid and conjunctiva microbiota. Eye Contact Lens. 2016; 42 (6): 366–70. doi: 10.1097/ICL.0000000000000221
17. Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н., Федотова Н.В., Орехова О.Ю. Гигиена век в подготовке к лазерной рефракционной хирургии. Вестник офтальмологии. 2016; 132 (5): 86–92. [Yanchenko S.V., Malyshov A.V., Sakhnov S.N., Fedotova N.V., Orehova O.Y. Eye lid hygiene in chronic allergic blepharoconjunctivitis patients before laser refractive surgery. Vestnik oftal'mologii. 2016; 132 (5): 86–92 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma2016132586-92

Вклад авторов в работу: С.Н. Сахнов, А.В. Малышев — концепция и дизайн исследования, сбор данных, редактирование статьи; С.В. Янченко — концепция и дизайн исследования, сбор, статистическая обработка и интерпретация данных, подготовка иллюстраций, написание текста статьи; А.Р. Цеева, Л.М. Петросян, О.А. Баскаков, Г.Л. Коломиец — сбор данных.

Author's contributions: S.N. Sakhnov, A.V. Malyshov — study concept and design, data collection, article editing; S.V. Yanchenko — study concept and design, data collection, statistical processing and interpretation, preparation of illustration, writing of the article; A.R. Ceeva, L.M. Petrosyan, O.A. Baskakov, G.L. Kolomiec — data collection.

Поступила: 08.12.2022. Переработана: 10.12.2022. Принята к печати: 15.12.2022

Originally received: 08.12.2022. Final revision: 10.12.2022. Accepted: 15.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

² ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ул. Первого Мая, д. 167, Краснодар, 350000, Россия

³ КФ ФГАОУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, , ул. Красных Партизан, д. 6, Краснодар, 350012, Россия

Сергей Николаевич Сахнов — д-р мед. наук, заведующий кафедрой глазных болезней¹, директор³

Сергей Владимирович Янченко — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры глазных болезней¹, врач-офтальмолог²

Алексей Владиславович Малышев — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры глазных болезней¹, заведующий офтальмологическим отделением²

Анна Руслановна Цеева — врач-офтальмолог²

Лилия Мгеровна Петросян — врач-офтальмолог²

Олег Александрович Баскаков — клинический ординатор¹

Гаянэ Левоновна Коломиец — клинический ординатор¹

Для контактов: Сергей Владимирович Янченко,
vlyan2000@mail.ru

¹ Kuban State Medical University, Russia, 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

² Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital # 1, 167, 1st May St., Krasnodar, 350000, Russia

³ Krasnodar branch Acad. S.N. Fyodorov IRTC 'Eye Microsurgery', 6, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia

Sergey N. Sakhnov — Dr. of Med. Sci., head of chair of ophthalmology¹, director³

Sergey V. Yanchenko — Dr. of Med. Sci., professor¹, ophthalmologist²

Alexey V. Malyshov — Dr. of Med. Sci., professor¹, head of ophthalmology department²

Anna R. Ceeva — ophthalmologist²

Lilit M. Petrosyan — ophthalmologist²

Oleg A. Baskakov — rezident¹

Gayane L. Kolomiec — rezident¹

Contact information: Sergey V. Yanchenko,
vlyan2000@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-71-76>



Первичная витрэктомия при тотальном и субтотальном гемофтальме травматической этиологии

С.Н. Субботина¹ , С.С. Шамкин¹, А.Б. Степанянц²

¹ ГАУЗ СО «ЦГКБ № 23», ул. Старых Большевиков, д. 9, Екатеринбург, 620017, Россия

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

Цель работы — представить функциональные результаты первичной ранней витрэктомии у пациентов с субтотальным и тотальным гемофтальмом при проникающих ранениях и тяжелых контузиях глаза. **Материал и методы.** Под наблюдением находился 41 пациент в возрасте от 19 до 68 лет, в том числе 24 пациента (24 глаза) с проникающим ранением глаза и 17 пациентов (17 глаз) с контузией глаза тяжелой степени. У всех пациентов наблюдался субтотальный либо тотальный гемофтальм. Всем пациентам проводилась трехпортовая витрэктомия 25 G в сроки до 3 сут после травмы. Тампонаду силиконовым маслом 5700 использовали у 33 пациентов, газовоздушной смесью — у 8 пациентов. Срок наблюдения составил 6 мес. **Результаты.** В первые сутки после операции при тампонаде силиконовым маслом в 31 случае отмечено улучшение остроты зрения. При газовоздушной тампонаде на первые сутки получена острота зрения pr/certae, по мере рассасывания газа появлялось предметное зрение во всех 8 случаях. Через 6 мес после операции достигнут хороший анатомический результат: ни в одном случае не выявлено признаков субатрофии, неблагоприятный исход в виде отсутствия светоощущения или неправильного светоощущения наблюдался в 4 (9,75%) случаях, относительно благоприятный функциональный исход в виде предметного зрения менее 0,1 — в 17 (41,5%) случаях, благоприятный исход с остротой зрения выше 0,15 — в 20 (49%) случаях. Признаки пролиферативной витреоретинопатии отмечены у 8 (19,5%) пациентов, что при тяжелых проникающих ранениях и контузиях с наличием целого ряда осложняющих факторов является хорошим результатом в сравнении с имеющимися статистическими данными литературы. **Заключение.** Наше исследование показывает, что при проникающих ранениях глаза и контузиях тяжелой степени, сопровождающихся субтотальным/ тотальным гемофтальмом, витрэктомию целесообразно проводить в ранние сроки, так как после операции пациенты получают значимую прибавку в остроте зрения, имеют стабильный анатомический и в перспективе хороший функциональный результат.

Ключевые слова: проникающие ранения склеры; контузия глаза тяжелой степени; первичная микрохирургическая обработка; пролиферативная витреоретинопатия; витрэктомия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Субботина С.Н., Шамкин С.С., Степанянц А.Б. Первичная витрэктомия при тотальном и субтотальном гемофтальме травматической этиологии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 71-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-71-76>

Primary vitrectomy in total and subtotal hemophthalmos of traumatic etiology

Serafima N. Subbotina¹ , Sergey S. Shamkin¹, Armen B. Stepanyants²

¹ Central City Clinical Hospital No. 23, Starykh Bolshevikov St., 9, Ekaterinburg, 620017, Russia

² Ural State Medical University, Repin St., 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

shmaksn@yandex.ru

Purpose: to present the functional results of primary early vitrectomy in patients with subtotal and total hemophthalmos with penetrating wounds and severe contusions of the eye. **Material and methods.** 41 patients were observed, including 24 patients (24 eyes) with a penetrating eye injury and 17 patients (17 eyes) with a severe eye contusion. All patients had subtotal or total hemophthalmos. All patients underwent a 25G three-port vitrectomy no later than 3 days after the injury. 33 patients received a tamponade with silicone oil 5700, and 8 patients received gas-air mixture C3F8. The follow-up period was 6 months. **Results.** On the first day after surgery, 31 patients treated with silicone oil tamponade showed an improvement in visual acuity. With gas-air tamponade, visual acuity as light perception was obtained for 1 day; as the gas resorbed, objective vision appeared in all 8 cases. Six months after the surgery, a good anatomical result was achieved: no signs of subatrophy were detected in any of the presented patients. An unfavorable outcome (lacking or incorrect light perception) was observed in 4 cases (9.75%), a relatively favorable functional outcome in the form of objective vision less than 0.1, in 17 cases (41.5%), a favorable outcome with visual acuity above 0.15 in 20 cases (49%). Signs of proliferative vitreoretinopathy were noted in 8 patients (19.5%), which in cases of severe penetrating wounds and contusions and a number of complicating factors is a good result as compared to the available literature statistics. **Conclusion.** Our study shows that in patients with total and subtotal hemophthalmos with penetrating eye wounds and severe contusions, primary vitrectomy should be performed at an early stage. After the surgery the patients receive a statistically significant increase in visual acuity, have a stable anatomical result and, in the long term, obtain a good functional result.

Keywords: penetrating wounds of the sclera; severe eye contusion; early microsurgical treatment; proliferative vitreoretinopathy; vitrectomy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Subbotina S.N., Shamkin S.S., Stepanyants A.B. Primary vitrectomy in total and subtotal hemophthalmos of traumatic etiology. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 71-6 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-71-76>

Лечение больных с травмой органа зрения остается актуальной и социально значимой проблемой офтальмологии в связи с тяжестью клинических проявлений и исходов, а также частой встречаемостью у лиц трудоспособного возраста. Повреждения глаз сопровождаются многочисленными осложнениями, среди которых значительный удельный вес составляют внутриглазные кровоизлияния [1], приводящие в 27% случаев к функциональным нарушениям, а в 5–7% — к анатомической гибели глаза. При проникающих ранениях различных локализаций и размеров гемофтальм различной степени выраженности выявляется в 37,9%, а при контузиях — в 47,1% случаев.

В случае же обширных проникающих ранений склеры частота кровоизлияний в стекловидное тело может достигать 78–95%, а при контузиях III степени — 63% [2–4].

В связи с высокой частотой выявления травматических гемофтальмов проблема их лечения широко освещена в современной литературе, предлагаются различные подходы к лечению. Применяемая на практике медикаментозная терапия направлена на усиление фибринолиза, уменьшение сосудистой реакции, рассасывание экссудата и продуктов распада. Современные методы терапии включают использование ингибиторов фибринолиза, активаторов тромбопластина, а затем, с целью усиления лизиса кровяного сгустка, применение антикоагулянтов и различных ферментных препаратов [5, 6].

Такое лечение дает хорошие результаты при частичных гемофтальмах, однако при массивных тотальных кровоизлияниях в стекловидное тело его эффективность минимальна.

Подходы к оперативному лечению тотальных/субтотальных гемофтальмов при тяжелой травме глаза различны. Некоторые авторы предпочитают отсроченную витрэктомию после курса необходимой гемостатической и противовоспалительной терапии [7, 8]. Однако современные тенденции общемировой и российской практики направлены на проведение раннего витреоретинального вмешательства [9–12].

Оптические возможности современного микроскопического оборудования и микрохирургических комбайнов

позволяют найти источник кровотечения и принять необходимые меры в самых сложных случаях. Ранний подход дает возможность решить целый ряд проблем, в том числе бороться с осложнениями в виде разрывов и локальных отслоек сетчатки, эндофталмитов, которые могут быть замаскированы тотальным гемофтальмом, а диагностированы лишь после их прогрессирования. Ранняя витрэктомия играет немаловажную роль в профилактике пролиферативной витреоретинопатии (ПВР), частого и опасного спутника тяжелой травмы глаза.

При прободных ранениях и тяжелых контузиях факторы, стимулирующие развитие ПВР, сходятся воедино, тем самым ускоряя развитие патологического процесса. В частности, к ним относятся: кровоизлияния в стекловидное тело, раны, разрывы, отслойки сетчатки и хориоиды, внутриглазное воспаление, множественные оперативные вмешательства, снижение внутриглазного давления [13–21].

Именно ПВР имеет наибольший удельный вес среди причин неблагоприятных исходов при тяжелой травме глаза и наблюдается более чем у 70% пациентов с открытыми повреждениями глазного яблока, затрагивающими задний сегмент, в 50% случаев — при тяжелых контузиях [22–24].

Некоторые исследователи предлагают ранние сроки проведения витрэктомии (3–4 дня) при тяжелой травме глаза с массивными гемофтальмами [25–28].

В настоящее время основным способом борьбы с уже возникшей ПВР является субтотальная витрэктомия и ретинотомия, что достаточно травматично для глаза, но, несмотря на это, альтернативы не существует. Возможность предотвратить развитие такого серьезного осложнения, как ПВР, — актуальный вопрос современной глазной травматологии, что и явилось фокусной точкой для проведения данного исследования.

ЦЕЛЬ работы — представить функциональные результаты первичной ранней витрэктомии у пациентов с субтотальным/тотальным гемофтальмом при проникающих ранениях и тяжелых контузиях глаза, оценить эффективность данного подхода в решении проблемы ПВР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ГАУЗ СО ЦГКБ № 23 г. Екатеринбурга в период с июня по декабрь 2021 г. Под наблюдением находился 41 пациент (41 глаз), в том числе 31 (76%) женщины и 10 (24%) мужчин, из них 24 пациента с диагнозом «проникающее ранение глаза» и 17 — с контузиями тяжелой степени.

Более детальная информация о характере повреждений представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характер повреждений
Table 1. The type of damage

Проникающее ранение Penetrating wound	Количество пациентов Number of patients
Роговичное Corneal	4
Склеральное Scleral	8
Корнеосклеральное Corneoscleral	12
Контузии III степени Contusion of the 3 rd degree	
С повреждением фиброзной оболочки (субконъюнктивальный разрыв) With damage of the fibrous membrane (subconjunctival rupture)	7
Без повреждения фиброзной оболочки Without damage of the fibrous membrane	10
Всего Total	41

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование: визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, периметрия, тонометрия, ультразвуковое исследование, рентгенография орбит, при необходимости проводили компьютерную томографию орбит. При поступлении в стационар офтальмологический статус сопровождался описанием комплексных сопутствующих повреждений и других травматических изменений различных внутрглазных структур, основные из которых представлены на рисунке 1.

Критериями включения пациентов в исследование было наличие субтотального либо тотального гемофтальма, а также остротра зрения pr. l. certae и pr. l. incertae.

Сроки поступления в стационар после травмы — до 3 сут. Из исследования исключены пациенты с несвежими травмами (более 3 сут), поскольку цель работы — оценить результаты ранней первичной витрэктомии.

Пациенты с помутнениями роговицы, которые представляли сложность для проведения витреоретинальной операции, с полным отсутствием светоощущения на травмированном глазу также исключены из исследования.

Пациентов оперировали сразу при поступлении в стационар либо в сроки не более 3 сут с момента получения травмы. В зависимости от вида травмы при проникающих ранениях предварительно выполнялась классическая первичная микрохирургическая обработка (ПМХО) раны роговицы и склеры непрерывными и узловыми швами 10-0 и 8-0 соответственно. При контузионных разрывах склеры также проводилась ПМХО раны склеры с наложением узловых швов 8-0. При необходимости выполняли диализ

- Гемофтальм. Неморфталмос
- Гифема. Нурфема
- Травматическая катаракта. Травматическая катаракта
- Дислокация хрусталика/ИОЛ. Dislocation of the lens/IOL
- Повреждения радужки (колобома, иридодиализ, аниридия). Damage of the iris (coloboma, iridodialysis, aniridia)
- Отслойка сетчатки. Retinal detachment
- ВГИТ. IOFB

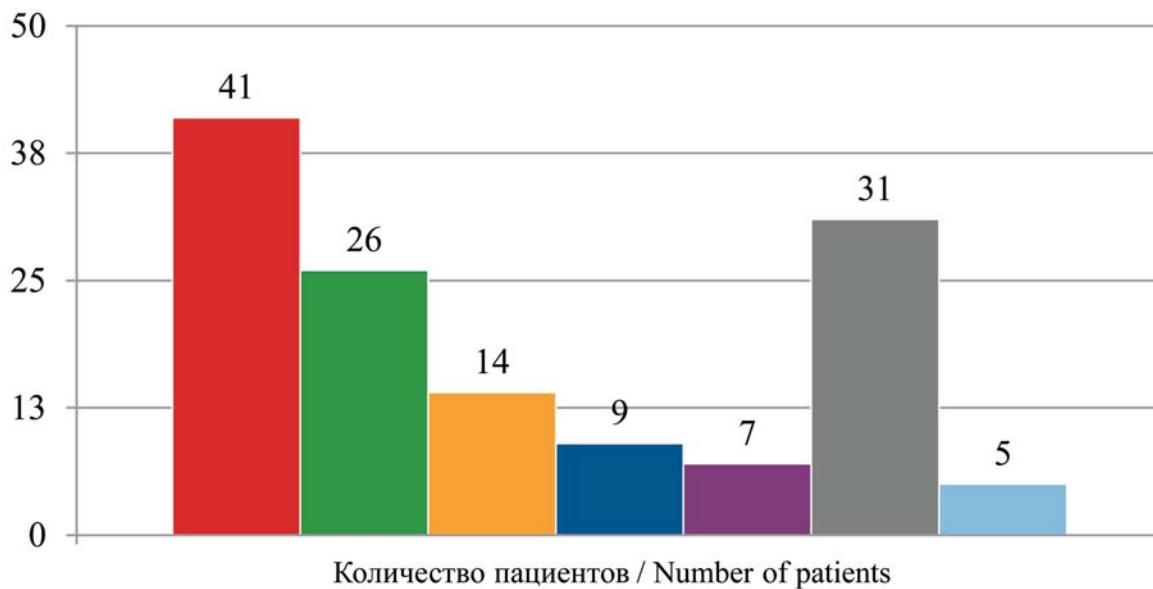


Рис. 1. Сопутствующие повреждения в исследуемой группе
Fig. 1. Concomitant injuries in the study group

передней камеры и экстракцию травматической катаракты (в некоторых случаях с имплантацией заднекамерной ИОЛ с барьерной целью).

Всем пациентам (41 человек) выполнена первичная витрэктомия. Субтотальную 3-портовую витрэктомию 25 G выполняли при помощи комбинированной офтальмологической системы ALCON Constellation (США). Устанавливались порты 25 G в 3,5–4,0 мм от лимба в проекции цилиарного тела в нижненаружном, верхненаружном и верхневнутреннем квадрантах. Инициировалось отделение задней галоидной мембранны. Выполнялась субтотальная витрэктомия в максимально полном объеме. При наличии хориоретинальной раны дно тщательно очищалось витреотомом, края разравнивались. При обнаружении разрывов сетчатки вокруг производилась эндодиализеркоагуляция в 2 ряда, в части случаев на хориоретинальный дефект капали аутологичную кондиционированную плазму (ACP) крови. Для тампонады витреальной полости использовали силиконовое масло 5700 мПа·с или газовоздушную смесь C3F8. Склеротомии ушивали рассасывающейся нитью 8-0. Силиконовое масло удаляли через 4–6 мес. Газовоздушная смесь рассасывалась самостоятельно в течение 1,0–1,5 мес. Срок наблюдения за пациентами составил 6 мес.

При подготовке к операции и в послеоперационном периоде для стандартной терапии использовали следующие группы препаратов:

1) эпивульбарно капельные формы: антисептические препараты — Повидон-йод 0,5% (Бетадин), Мирамистин 0,01% (Окомистин); антибактериальные препараты — Левофлоксацин 0,5% (Сигницеф); нестероидные противо-

воспалительные препараты — Диклофенак (Дикло-Ф), Бромфенак (Броксинак); глюокортикоиды — Дексаметазон 0,1%; комбинированные препараты, содержащие антибиотик + глюокортикоид (Комбинил, Флоас-Т);

2) местные субконъюнктивальные инъекции: антибиотики широкого спектра — ципрофлоксацин, ванкомицин, цефтазидим; глюокортикоид — дексаметазон 0,3;

3) внутривенные инъекции: глюокортикоид — дексаметазон по различным схемам.

В ходе витрэктомии часто обнаруживались дополнительные недиагностированные внутриглазные повреждения и изменения (рис. 2). Так, отслойка сетчатки в разных вариантах выявлена в 12 случаях, при витрэктомии дополнительно еще в 15. Выявлены также разрывы сетчатки и субретинальные кровоизлияния.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первые сутки после операции при тампонаде силиконовым маслом улучшение остроты зрения отмечено в 31 случае, в 2 случаях не было изменений. При газовоздушной тампонаде получена острота зрения рг. 1. certae на первые сутки (в том числе из-за преломляющих свойств газа и воздуха), по мере рассасывания газа появлялось предметное зрение во всех 8 случаях.

В период наблюдения достигнут хороший анатомический результат: признаков субатрофии не выявлено ни в одном случае.

Признаки ПВР в виде эпиретинальных мембран (ЭРМ), интрапретинальных сращений в одном или не-

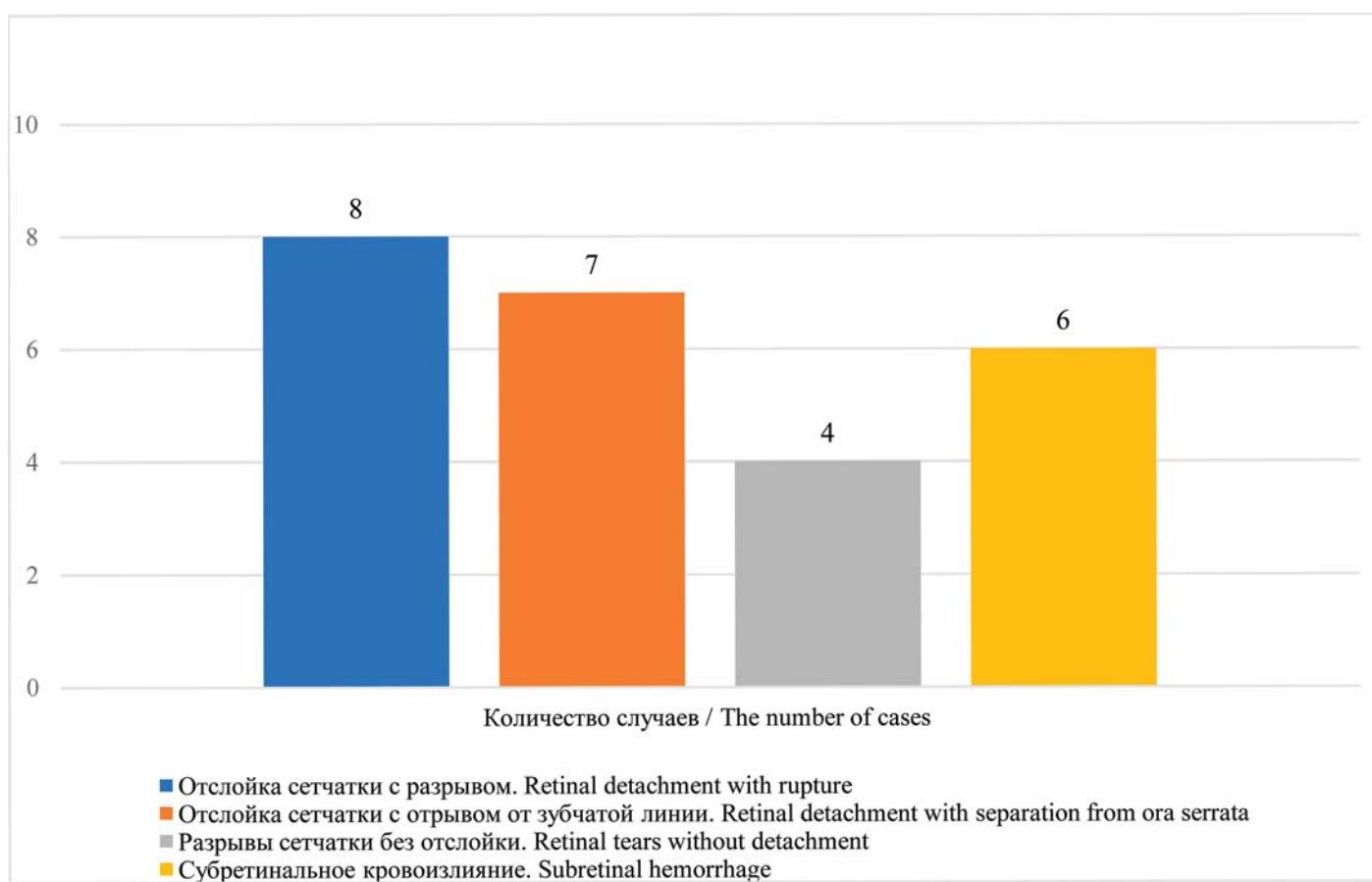


Рис. 2. Выявленные в ходе витрэктомии повреждения и изменения

Fig. 2. Identified injuries and changes during vitrectomy

скольких квадрантах с рецидивами отслоек сетчатки, субретинальных тяжей выявлены в 8 случаях, в 5 из них — на фоне тампонады силиконовым маслом, в 3 — после удаления вязкой жидкости или рассасывания газовоздушной смеси. Этим пациентам проведены соответствующие оперативные вмешательства по удалению ЭРМ, реоперации с применением техник ретинотомии, удаление субретинальных тяжей, в большинстве случаев с повторной тампонадой силиконовым маслом.

Следует отметить, что осложнения воспалительного характера проявлялись минимально в виде опалесценции влаги и нитей фибрлина в передней камере у 4 (9,75%) пациентов в первые 1–3 дня после операции, что указывает на важность проведения витрэктомии в первые часы-сутки после травмы глаза с целью профилактики развития эндофтальмита. Важным аспектом было диагностирование локальных и обширных отслоек сетчатки интраоперационно и своевременное принятие мер, что также повлияло на результаты лечения.

Отмечено улучшение максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) с течением времени. Распределение числа пациентов в зависимости от остроты зрения при поступлении и в течение раннего реабилитационного периода представлено в таблице 2.

Таким образом, через 6 мес после операции неблагоприятный исход в виде отсутствия светоощущения или неправильного светоощущения отмечено в 4 (9,76%) случаях. Относительно благоприятный функциональный исход в виде предметного зрения менее 0,1 отмечено в 17 (41,76%) случаях. Благоприятный исход в виде остроты зрения выше 0,15 получен в 20 (48,78%) случаях. Признаки ПВР отмечены у 8 (19,5%) пациентов, что в случаях тяжелых проникающих ранений и контузий с наличием целого ряда осложняющих факторов является хорошим результатом в сравнении с имеющимися статистическими данными литературы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что первичную витрэктомию при проникающих ранениях глаза и контузиях тяжелой степени, сопровождающихся субтотальным/тотальным гемофтальмом, целесообразно проводить в ранние сроки, так как после операции пациенты получают статистически значимую прибавку в остроте зрения, имеют стабильный анатомический и в перспективе хороший функциональный результат. Первичная витрэктомия профилактирует развитие ПВР, снижает вероятность развития эндофтальмита, а также позволяет своевременно диагностировать и принимать необходимые меры для предотвращения таких осложнений, как отслойка сетчатки. Одномоментное комплексное вмешательство имеет значение для периода реабилитации и психологического настроя пациента, поскольку оперативное вмешательство проводится сразу в полном объеме при поступлении пациента в стационар, сокращается количество операций, что также может влиять наuveальные реакции и вероятность возникновения симпатической офтальмии.

Таблица 2. Распределение глаз по остроте зрения при поступлении и в различные сроки после операции

Table 2. Distribution of eyes by visual acuity at hospitalization and at various times after surgery

Острота зрения Visual acuity	Количество глаз The number of eyes					
	при поступлении in admission	после витрэктомии after vitrectomy				
		1-е сутки 1 day	3 дня 3 days	1 мес 1 month	3 мес 3 months	6 мес 6 months
0	—	—	—	1	1	1
Pr. I. incertae	12	2	2	1	3	3
Pr. I. certae	29	11	10	2	—	—
0,01–0,05	—	9	8	7	7	9
0,05–0,10	—	10	12	14	10	8
0,15–0,25	—	5	5	5	8	9
0,3–0,5	—	3	3	8	9	8
>0,5	—	1	1	3	3	3

Литература/References

- Смолякова Г.П., Бутюкова В.А., Дудкина Е.Ю. Применение интравитреальной ферментной микрохирургии в комплексном лечении гемофтальма. Вестник офтальмологии. 1997; 113 (3): 235–7. [Smolyakova G.P., Butyukova V.A., Dudkina E.Yu. The use of intravitreal enzyme microsurgery in the complex treatment of hemophthalmos. Vestnik oftal'mologii. 1997; 113 (3): 235–7 (in Russian)].
- Степанов А.В., Болквадзе Е.Р., Белогуров А.А., Товарова И.И. Возможности терапии внутриглазных травматических кровоизлияний с помощью нового фибринолитика гемаза. Вестник офтальмологии. 2002; 118 (5): 25–7. [Stepanov A.V., Bolkvadze E.R., Beloguров A.A., Tovarova I.I. Possibilities of treatment of intraocular traumatic hemorrhages with the help of a new fibrinolytic hemase. Vestnik oftal'mologii. 2002; 118 (5): 25–7 (in Russian)].
- Волков В.В., Бойко Е.В., Шишкин М.М. и др. Закрытая травма глаза (понятие, распространенность, эпидемиология, этиопатогенез, госпитализация, диагностика, классификация). Офтальмохирургия. 2005; 1: 13–7. [Volkov V.V., Boyko E.V., Shishkin M.M., et al. Closed eye injury (concept, prevalence, epidemiology, etiopathogenesis, hospitalization, diagnosis, classification). Ophthalmosurgery. 2005; 1: 13–7 (in Russian)].
- Гундорова Р.А., Степанов А.В., Курбанова Н.Ф. Современная офтальмоторевматология. Москва: Медицина; 2007. [Gundorova R.A., Stepanov A.V., Kurbanova N.F. Modern ophthalmic traumatology. Moscow: Medicine; 2007 (in Russian)].
- Анджелова Д.В. Современные подходы к лечению гемофтальма. Обзор. Офтальмология. 2012; 9 (2): 8–10. [Andgelova D.V. Current approaches to hemophthalmia treatment. Review. Ophthalmology in Russia. 2012; 9 (2): 8–10 (in Russian)].
- Волков В.В., Данилов А.В., Рапис Е.Г. Гемофтальм. Ленинград: 1990. [Volkov V.V., Danilov A.V., Rapis E.G. Hemophthalmos. Leningrad: 1990 (in Russian)].
- Быков В.П., Астафьева Н.В., Лепарская Н.Л. О показаниях к витрэктомии. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2003; 4 (1): 40–2. [Bykov V.P., Astafyeva N.V., Leparskaya N.L. About indications for vitrectomy. RMZH. Clinical ophthalmology. 2003; 4 (1): 40–2 (in Russian)].
- Верига Е.Н., Кузнецова И.А., Романова И.Ю. и др. Консервативная терапия в реабилитации больных с повреждениями органа зрения. Вестник офтальмологии. 2002; 118 (2): 34–7. [Verigo E.N., Kuznetsova I.A., Romanova I.Yu., et al. Conservative therapy in the rehabilitation of patients with visual organ injuries. Vestnik oftal'mologii. 2002; 118 (2): 34–7 (in Russian)].
- Coleman D.J. Early vitrectomy in the management of the severely traumatized eye. Am. J. Ophthalmol. 1982; 93 (5): 543–51. doi:10.1016/s0002-9394(14)77367-2
- Ghoraba H.H., Heikal M.A., Mansour H.O., et al. Timing of pars plana vitrectomy in management of gunshot perforating eye injury: Observational study. J. Ophthalmol. 2016; 2016: 1487407. doi:10.1155/2016/1487407
- Han Y.S., Kavoussi S.C., Adelman R.A. Visual recovery following open globe injury with initial no light perception. Clin. Ophthalmol. 2015; 9: 1443–8. doi:10.2147/OPTH.S87852
- Субботина С.Н., Степанянц А.Б., Шамкин С.С. Результаты ранней витрэктомии у пациентов с травматическим гемофтальмом в от-

- даленном послеоперационном периоде. Современные технологии в офтальмологии. 2020; 35 (4): 287–8. [Subbotina S.N., Stepanyants A.B., Shamkin S.S. The results of early vitrectomy in patients with traumatic vitreous hemorrhage in the late postoperative period. Modern technologies in ophthalmology. 2020; 35 (4): 287–8 (in Russian)]. doi:10.25276/2312-4911-2020-4-287-28
13. Pastor J.C., de la Rúa E.R., Martín F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. *Prog Retin Eye Res.* 2002; 21 (1): 127–44. doi:10.1016/s1350-9462(01)00023-4
 14. Girard P., Mimoun G., Karpouzas I., Montefiore G. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. *Retina.* 1994; 14 (5): 417–24. doi:10.1097/00006982-199414050-00005
 15. Rodriguez de la Rúa E., Pastor J.C., Aragón J., et al. Interaction between surgical procedure for repairing retinal detachment and clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy. *Curr. Eye Res.* 2005; 30 (2): 147–53. doi:10.1080/02713680490904142
 16. Rodriguez de la Ruiz Franch E., Aragón Roca J.A., Pastor Jimeno J.C., et al. [Potential to predict the risk of developing proliferative vitreoretinopathy with the analysis of clinical factors of regmatogenous retinal detachments]. *Arch. Soc Esp. Oftalmol.* 2000; 75 (12): 807–12.
 17. Wickham L., Bunce C., Wong D., Charteris D.G. Retinal detachment repair by vitrectomy: simplified formulae to estimate the risk of failure. *Br. J. Ophthalmol.* 2011; 95 (9): 1239–44. doi:10.1136/bjo.2010.190314
 18. Yoshino Y., Ideta H., Nagasaki H., Uemura A. Comparative study of clinical factors predisposing patients to proliferative vitreoretinopathy. *Retina.* 1989; 9 (2): 97–100. doi: 10.1097/00006982-198909020-00004
 19. Asaria R.H., Kon C.H., Bunce C., et al. How to predict proliferative vitreoretinopathy: a prospective study. *Ophthalmology.* 2001; 108 (7): 1184–6. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00553-x
 20. Bonnet M. Clinical factors predisposing to massive proliferative vitreoretinopathy in rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmologica.* 1984; 188 (3): 148–52. doi: 10.1159/000309357
 21. Bonnet M. The development of severe proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. Grade B: a determining risk factor. *Graefes Arch. Klin. Exp Ophthalmol.* 1988; 226 (3): 201–5. doi: 10.1007/BF02181181
 22. Jin Y., Chen H., Xu X., et al. Traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Retina.* 2017; 37 (7): 1236–45. doi:10.1097/iae.0000000000001350
 23. Morescalchi F., Duse S., Gambicorti E., et al. Proliferative vitreoretinopathy after eye injuries: an overexpression of growth factors and cytokines leading to a retinal keloid. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 269787. doi:10.1155/2013/269787
 24. Andreoli M.T., Andreoli C.M. Surgical rehabilitation of the open globe injury patient. *Am. J. Ophthalmol.* 2012; 153 (5): 856–60. doi:10.1016/j.ajo.2011.10.013
 25. Степанянц А.Б. Методы баллонирования в хирургии повреждений склеры. *Офтальмохирургия.* 2008; 2: 50–4. [Stepanyants A.B. Balloning methods in surgery of sclera injuries. *Ophthalmic surgery.* 2008; 2: 50–4 (in Russian)].
 26. Han L., Jia J., Fan Y., et al. The vitrectomy timing individualization system for ocular trauma. *sci. rep.* 2019; 9 (1): 12612. doi:10.1038/s41598-019-48862-2
 27. Kuhn F., Morris R. Early vitrectomy for severe eye injuries. *Eye (Lond).* 2021; 35(5): 1288–9. doi:10.1038/s41433-020-01308-w
 28. Akincioglu D., Kucukevcilioglu M., Durukan A.H. Pars plana vitrectomy timing in deadly weapon-related open-globe injuries. *Eye (Lond).* 2021; 35 (7): 2008–15. doi:10.1038/s41433-020-01204-3

Вклад авторов в работу: С.Н. Субботина — концепция и дизайн работы, сбор, анализ и обработка данных, хирургическое лечение, написание статьи; С.С. Шамкин — концепция и дизайн работы, сбор, анализ и обработка данных, хирургическое лечение, написание и редактирование статьи; А.Б. Степанянц — концепция и дизайн работы, анализ данных, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Authors' contribution: S.N. Subbotina — conception and design of the study, data collection, analysis and processing, surgical treatment, writing of the article; S.S. Shamkin — conception and design of the study, data collection, analysis and processing, surgical treatment, writing and editing of the article; A.B. Stepanyants — conception and design of the study, data analysis, editing and final approval of the article version to be published.

Поступила: 19.12.2022. Переработана: 18.01.2023. Принята к печати: 19.01.2023

Originally received: 19.12.2022. Final revision: 18.01.2023. Accepted: 19.01.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГАУЗ СО «ЦГКБ № 23», ул. Старых Большевиков, д. 9, Екатеринбург, 620017, Россия

Серафима Николаевна Субботина — врач-офтальмолог офтальмологического отделения, ORCID 0000-0001-9284-6502

Сергей Сергеевич Шамкин — врач-офтальмолог офтальмологического отделения, ORCID 0000-0002-3504-8886

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

Армен Беникович Степанянц — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии

Для контактов: Серафима Николаевна Субботина, shmaksn@yandex.ru

Central City Clinical Hospital No. 23, Starykh Bolshevikov St., 9, Ekaterinburg, 620017, Russia

Serafima N. Subbotina — ophthalmosurgeon, ophthalmological department, ORCID 0000-0001-9284-6502

Sergey S. Shamkin — ophthalmosurgeon, ophthalmological department, ORCID 0000-0002-3504-8886

Ural State Medical University, Repin St., 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

Armen B. Stepanyants — Dr. of Med. Sci., professor, chair of ophthalmology

Contact information: Serafima N. Subbotina, shmaksn@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-77-81>



Акустическая плотность склеры глаз с кератоконусом и ее клиническое значение

Е.П. Тарутта, А.Т. Ханджян, Т.Н. Киселева, С.В. Милаш, А.В. Иванова, О.В. Гурьянова[✉], Г.А. Маркосян, А.Н. Бедретдинов, К.А. Рамазанова

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

Цель работы — оценка биофизических свойств склеры по ее акустической плотности в глазах с кератоконусом (КК), высокой миопией и в здоровых глазах. **Материал и методы.** Обследовано 34 пациента (67 глаз) 15–45 лет с КК, 15 пациентов (30 глаз) 17–28 лет с высокой миопией и 15 здоровых лиц (30 глаз) в возрасте 28–37 лет. Акустическую плотность склеры определяли в заднем полюсе (АПС-1) и в зоне экватора (АПС-2) на аппарате Voluson E8 (GE Healthcare, США). Передне-заднюю ось (ПЗО), толщину роговицы (TP), глубину передней камеры (ГПК), толщину хрусталика (TX) измеряли с помощью Galilei G6 (Ziemer Group, Швейцария) и высчитывали глубину стекловидного тела (ГСТ) по формуле: ГСТ = ПЗО – TP – ГПК – TX. **Результаты.** При ККАПС-1 в среднем составляла $242,5 \pm 7,4$ у. е., АПС-2 — $234,1 \pm 12,1$ у. е., длина ПЗО = $24,6 \pm 1,1$ мм, ГСТ = $17,1 \pm 0,4$ мм. При высокой миопии АПС оказалась достоверно ниже: АПС-1 = $210,3 \pm 15,7$ у. е., АПС-2 = $201,2 \pm 11,2$ у. е., а ПЗО и ГСТ выше: ПЗО = $27,0 \pm 0,7$ мм, ГСТ = $19,2 \pm 0,5$ мм ($p < 0,05$). В здоровых глазах АПС-1 составила $247,5 \pm 2,8$ у. е., АПС-2 = $238,1 \pm 0,6$ у. е., т. е. практически не отличалась от группы КК ($p > 0,05$), длина ПЗО = $23,7 \pm 0,6$ мм, ГСТ = $16,0 \pm 0,6$ мм. Выявленная недостоверная тенденция к снижению АПС при КК в глазах с ПЗО $\geq 25,0$ мм. Вероятно, в этих случаях имеется сочетание КК с осевой миопией. **Заключение.** Величина АПС у пациентов с КК приближается к аналогичному показателю здоровых глаз и достоверно выше показателя глаз с высокой миопией. Разработан способ дополнительной дифференциальной диагностики КК и врожденной миопии с высокой рефракцией роговицы и астигматизмом путем анализа АПС и ГСТ.

Ключевые слова: роговица; кератоконус; врожденная миопия; акустическая плотность склеры
Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Тарутта Е.П., Ханджян А.Т., Киселева Т.Н., Милаш С.В., Иванова А.В., Гурьянова О.В., Маркосян Г.А., Бедретдинов А.Н., Рамазанова К.А. Акустическая плотность склеры глаз с кератоконусом и ее клиническое значение. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 77-81. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-77-81>

Acoustic density of the sclera of keratoconus eyes and its clinical significance

Elena P. Tarutta, Anush T. Khandzhyan, Tatyana N. Kiseleva, Sergey V. Milash, Anastasia V. Ivanova, Olga V. Guryanova[✉], Gayane A. Markosyan, Aleksey N. Bedretdinov, Kamilla A. Ramazanova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
dolphin2086@yandex.ru

Purpose: to assess the biophysical properties of the sclera by measuring its acoustic density in keratoconus, highly myopic, and healthy eyes. **Material and methods.** We examined 34 patients (67 eyes) aged 15–45 with keratoconus of various stages, 15 patients (30 eyes) aged 17–28 with high myopia and 15 people (30 eyes) aged 28–37 without ophthalmic pathology. The acoustic density of the sclera (ADS) was measured on the Voluson E8 ultrasound device (GE Healthcare, USA) in the posterior eye pole (ADS-1) and in the equatorial area (ADS-2). The axial length (AL) of the eye, corneal thickness (CT), anterior chamber depth (ACD), and lens thickness (LT) were determined using Galilei G6 (Ziemer Group, Switzerland). The vitreal chamber depth (VCD) was calculated according to the formula: $VCD = AL - CT - ACD - LT$.

Results. In keratoconus patients, the average ADS-1 value was 242.5 ± 7.4 conventional units (CU), ADS-2 averaged 234.1 ± 12.1 CU, AL was 24.6 ± 1.1 mm long, and VCD was 17.1 ± 0.4 mm. In high myopia group, the average value proved to be significantly lower: ADS-1 was 210.3 ± 15.7 CU, ADS-2 — 201.2 ± 11.2 CU, while AL and VCD were higher: resp. 27.0 ± 0.7 mm and 19.2 ± 0.5 mm ($p < 0.05$). In the control group (healthy eyes), ADS-1 was 247.5 ± 2.8 and ADS-2 was 238.1 ± 0.6 CU, which practically showed no difference to the keratoconus group ($p > 0.05$). AL was 23.7 ± 0.6 mm, and VCD was 16.0 ± 0.6 mm. An insignificant tendency toward ADS drop in keratoconus eyes with AL over 25.0 mm was observed. Probably, we are dealing here with a combination of keratoconus with axial myopia. **Conclusion.** The acoustic density of the sclera of keratoconus patients approaches the respective parameter of healthy eyes and is significantly higher than that of highly myopic eyes. The analysis of acoustic density of the sclera and vitreal chamber depth may be considered as a method of additional differential diagnostics of keratoconus and congenital myopia with high corneal refraction and astigmatism.

Keywords: cornea; keratoconus; congenital myopia; acoustic density of the sclera; vitreal chamber depth

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Tarutta E.P., Khandzhyan A.T., Kiseleva T.N., Milash S.V., Ivanova A.V., Guryanova O.V., Markosyan G.A., Bedretdinov A.N., Ramazanova K.A. Acoustic density of the sclera of keratoconus eyes and its clinical significance. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 77-81 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-77-81>

Кератоконус (КК) — это прогрессирующее невоспалительное двустороннее заболевание роговицы, которое характеризуется ее истончением, структурной дезорганизацией, конусовидным выпячиванием, изменением биомеханических свойств. Согласно современным данным, распространенность КК колеблется от 200 до 4800 на 100 тыс. человек, а уровень заболеваемости оценивается как 1,5–25,0 случаев на 100 тыс. человек в год соответственно. Наиболее часто КК выявляется у лиц в возрасте 20–30 лет, а также среди ближневосточных и азиатских народностей [1].

Снижение зрения при КК первоначально происходит за счет неправильного астигматизма и миопии, а вторично — по причине рубцевания роговицы. Характерными признаками КК, помимо истончения роговицы, являются отложения железа в базальных клетках эпителия с формированием колец Флейшера, складки в строме роговицы (стрии Фогта), помутнение и рубцевание ее оптической зоны.

Патологическую основу КК составляет измененный коллаген роговицы. Строма роговицы состоит в основном из коллагена I типа, но содержит также коллаген типа V и VI, в небольшом количестве — коллаген III, XII, XIII, XV и XVIII типов [2]. Нарушения обмена коллагена роговицы активизируют процессы деградации стромы, что проявляется в уменьшении ее толщины, числа коллагеновых пластинок и кератоцитов [3]. Изменяется состав и ориентация коллагеновых фибрилл, уменьшается содержание коллагена I, III, V и XII типов [4–7], а также снижается уровень поперечной связанности (кросслинкинга) коллагеновых структур [8–10].

При высокой осевой миопии, как известно, происходят изменения коллагена склеры. Коллаген склеры представлен преимущественно в виде I типа (до 90 %), в меньшей степени — III типа (10 %). По мнению ряда авторов, в склере также присутствует в незначительном количестве коллаген V и VI типов. В норме коллаген имеет трехмерную структуру, сформированную за счет плотно упакованных фибрилл, ориентированных в различных направлениях [11–16]. Процесс дезорганизации коллагена склеры при миопии имеет сложный механизм и носит нарастающий характер [11]. Начальные изменения проявляются в виде расщепления коллагеновых фибрилл на субфибриллы и высвобождения гликозаминогликанов из протеогликановых комплексов. По мере увеличения степени близорукости эти изменения усиливаются и приводят к истончению фиброзной оболочки при высокой миопии, к снижению содержания клеточных и волокнистых структур, гликозаминогликанов [11, 17, 18]. Биомеханическая устойчивость фиброзной ткани, зрелость

коллагеновых волокон во многом определяются уровнем и характером поперечных сшивок — внутри- и межмолекулярных связей в коллагеновых структурах [19, 20]. Е.Н. Иомдина впервые оценила уровень поперечной связанности коллагена (кросслинкинг) склеры в норме и при миопии [21, 22] и установила, что количество поперечных сшивок коллагена в миопической склере снижено на 15 % [19].

Состояние склеры при КК до настоящего времени остается неизученным. Авторы одной работы для выяснения, вовлекается ли скlera, так же как и роговица, в патологический процесс при КК, исследовали толщину роговицы на приборе Pentacam и переднего сегмента склеры с помощью оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза (Spectralis) [23]. Среднее значение центральной толщины роговицы в группе КК было значимо ниже, чем в группе контроля ($447,8 \pm 57,8$ мкм против $550,5 \pm 35,5$ мкм) ($p < 0,001$), в то время как достоверной разницы в значениях толщины передней области склеры между группами не было ($479,1 \pm 43,7$ мкм против $474,2 \pm 43,0$ мкм, $p = 0,57$). В то же время в исследовании S. Dhaese и соавт. [24] в глазах с КК обнаружена связь параметров передней поверхности роговицы со степенью асимметрии склеры и расположением ее наиболее крутой зоны. Авторы выявили корреляцию между такими параметрами передней поверхности роговицы, как плоский и крутой меридианы, и асимметрией склеры ($r > 0,5$, $p < 0,05$). В то же время величина астигматизма передней поверхности роговицы не коррелирует со степенью иррегулярности склеры ($r = -0,11$; $p = 0,32$). Не обнаружено корреляций склеральной асимметрии и с другими специфичными для данного заболевания параметрами роговицы: кривизной ее задней поверхности и толщиной.

В ряде случаев при врожденной близорукости встречается очень высокая преломляющая сила роговицы и высокий астигматизм. Известно, что при КК патологические изменения роговицы прогрессируют с течением времени, в то время как при врожденной миопии параметры роговицы остаются неизменными. В связи с этим существует проблема своевременной точной диагностики вышеуказанных патологий, и разработка дополнительных критериев дифференциальной диагностики врожденной миопии и КК является актуальной задачей. Существующий способ диагностики КК с использованием шаймпфлюг-камеры основан на анализе данных пахиметрии и топографии передней и задней поверхности роговицы. Однако таким образом невозможно дифференцировать начальный и субклинический КК от врожденной миопии с высокими показателями рефракции роговицы

(нередко 45,0–48,0 дптр) и роговичного астигматизма (нередко до 6,0 дптр и выше).

Одним из дифференциальных признаков при диагностике КК и врожденной миопии может стать показатель акустической плотности склеры (АПС). Возможность измерения затухания ультразвукового сигнала в тканях глаза, предусмотренная в большинстве современных сканирующих приборов, нашла применение в ультразвуковой дифференцировке тканей. Величина отраженного сигнала и амплитуда его затухания находятся в прямой зависимости от физических свойств ткани — ее плотности или жесткости.

Исследования биофизических свойств склеры при миопии по ее акустической плотности (АПС) проводятся в МНИИ ГБ им. Гельмгольца с 1989 г. (Ф.Е. Фридман и соавт., Е.П. Тарутта и соавт., 1989–2017). Выявлено снижение АПС, нарастающее по мере увеличения степени миопии, особенно выраженное при врожденной близорукости [25]. Исследование АПС при КК до настоящего времени не проводилось.

ЦЕЛЬ работы — оценка биофизических свойств склеры по ее акустической плотности в глазах с КК, высокой миопией и в контрольных глазах без офтальмопатологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основная группа составила 34 пациента (67 глаз) в возрасте от 15 до 45 лет (в среднем $26,6 \pm 4,0$ года) с КК различных стадий. В группу сравнения вошли 15 пациентов (30 глаз) в возрасте 17–28 лет (в среднем $19,7 \pm 4,0$ года) с миопией высокой степени без КК; контрольная группа включала 15 здоровых лиц (30 глаз) в возрасте 28–37 лет (в среднем $30,2 \pm 5,0$ года).

Измерение АПС в условных единицах (у. е.) проводили на ультразвуковом многофункциональном диагностическом аппарате Voluson E8 (GE Healthcare, США) с линейным датчиком с частотой излучения от 10 до 16 МГц. АПС определяли в заднем полюсе (АПС-1) и верхненаружном отделе (АПС-2) глаза. Для измерения передне-задней оси глаза использовали прибор Galilei G6 (Ziemer Group, Швейцария) в режиме G6. Глубину витреальной камеры (стекловидного тела) глаза вычисляли по формуле: ГСТ = ПЗО – ТР – ГПК – ТХ, где ГСТ — глубина стекловидного тела (мм), ПЗО — передне-задняя ось глаза (мм), ТР — толщина роговицы (центральная) (мм), ГПК — глубина передней камеры (мм), ТХ — толщина хрусталика (мм).

Таблица. Средние показатели ПЗО (мм), ГСТ (мм) и АПС в глазах с КК и высокой миопией ($M \pm \sigma$)

Table. The average values of axial length (AL), vitreous chamber depth (VCD) and acoustic scleral density (ASD) in keratoconic eyes (KC) and in eyes with high myopia ($M \pm \sigma$)

Параметры Parameters	Контрольная группа The control group n = 30	Группа КК KC group			Группа высокой врожденной миопии High myopia group n = 30
		KK KC n = 67	KK с ПЗО < 25,0 мм KC with AL < 25,0 mm n = 37	KK с ПЗО ≥ 25,0 мм KC with AL ≥ 25,0 mm n = 30	
АПС задний полюс, у. е. ADS posterior pole, conv. un.	$247,5 \pm 2,8$	$242,5 \pm 7,4$	$244,5 \pm 4,8$	$240,3 \pm 6,5$	$210,3 \pm 15,7^*$
АПС экватор, у. е. ADS equator zone, conv.un.	$238,1 \pm 0,6$	$234,1 \pm 12,1$	$235,4 \pm 12,6$	$232,1 \pm 14,3$	$201,2 \pm 11,2^*$
ПЗО, мм AL, mm	$23,7 \pm 0,6$	$24,6 \pm 1,1^{**}$	$24,0 \pm 0,7$	$25,6 \pm 0,6^{***}$	$27,0 \pm 0,7^{***}$
ГСТ, мм VCD, mm	$16,0 \pm 0,6$	$17,1 \pm 0,4^*$	$15,3 \pm 0,3$	$17,7 \pm 0,7'$	$19,2 \pm 0,5''$

Примечание. * — различие с группой контроля достоверно, $p < 0,05$, ** — различие с группой высокой миопии достоверно, $p < 0,05$, *** — различие с группой контроля достоверно, $p < 0,01$, ' — различие с группой высокой миопии достоверно, $p < 0,05$, '' — различие с группой контроля достоверно, $p < 0,01$.

Note. * — significant difference with the control group, $p < 0,05$, ** — significant difference with the high myopia group, $p < 0,05$, *** — significant difference with the control group, $p < 0,01$, ' — significant difference with the high myopia group, $p < 0,05$, '' — significant difference with the control group, $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты представлены в таблице.

В группе пациентов с КК среднее значение АПС в заднем полюсе составило $242,5 \pm 7,4$, а в зоне экватора — $234,1 \pm 12,1$ усл. ед. При этом, по данным биометрии, длина ПЗО колебалась от 23,4 до 26,38 мм, в среднем составляя $24,6 \pm 1,1$ мм. Учитывая характерные изменения переднего отрезка глаза при КК, приводящие к увеличению ГПК, в соответствии с задачами данной работы мы высчитывали увеличение ГСТ, т. е. отрезка глаза от заднего полюса хрусталика до заднего полюса глаза. Именно эта величина имеет связь с состоянием склеры, плотность которой может снижаться при ее увеличении. ГСТ у обследованных пациентов с КК варьировалась от 16,0 до 19,4 мм, в среднем составив $17,1 \pm 0,4$ мм.

В группе пациентов с высокой миопией без КК среднее значение АПС в заднем полюсе составило $210,3 \pm 15,7$, а в верхненаружном квадранте экваториальной зоны — $201,2 \pm 11,2$ у. е. Разница показателей как в заднем полюсе, так и в зоне экватора достоверна по сравнению с группой контроля (здоровые глаза) и с группой КК ($p < 0,05$). Длина ПЗО у пациентов с миопией варьировала от 26,0 до 28,0 мм, составляя в среднем $27,0 \pm 0,7$ мм, а ГСТ варьировала от 18,3 до 20,1 мм, составляя в среднем $19,2 \pm 0,5$ мм.

В группе контроля АПС в заднем полюсе ($247,5 \pm 2,8$ у. е.) и зоне экватора ($238,1 \pm 0,6$ у. е.) практически не отличалась от группы КК ($p > 0,05$). По данным биометрии, длина ПЗО глаза у данной группы колебалась от 22,9 до 24,4 мм, в среднем составив $23,7 \pm 0,6$ мм, ГСТ варьировала от 15,1 до 16,4 мм, в среднем составив $16,0 \pm 0,6$ мм.

Нельзя исключить сочетания КК с осевой миопией. КК вполне может развиваться в глазах с приобретенной или врожденной близорукостью. В этом случае возможно снижение АПС, вызванное осевой миопией. Для прояснения этого вопроса все пациенты с КК были разделены на две подгруппы: с длиной ПЗО менее 25,0 мм и равной или более 25,0 мм.

В первой подгруппе (37 глаз с ПЗО < 25 мм) среднее значение АПС в заднем полюсе составило $244,5 \pm 4,8$ (от 225 до 253 у. е.), а в верхненаружном квадранте экваториальной зоны — $235,4 \pm 12,6$ (от 230 до 238 у. е.). Величина ПЗО колебалась от 22,6 до 24,7 мм и в среднем составила $24,0 \pm 0,7$ мм. ГСТ в данной подгруппе колебалась от 13,8 до 16,1 мм, в среднем составив $15,3 \pm 0,3$ мм.

Во второй подгруппе (31 глаз с ПЗО \geq 25 мм) значения АПС колебались в заднем полюсе от 225 до 255 у. е., в среднем составив $240,3 \pm 6,5$ у. е., а в верхненаружном квадранте экваториальной зоны соответственно от 228 до 236 у. е., в среднем — $232,1 \pm 14,3$ у. е. Величина ПЗО у данной подгруппы пациентов находилась в интервале от 25,0 до 27,4 мм и в среднем составила $25,6 \pm 0,6$ мм. ГСТ в данной подгруппе варьировала от 16,7 до 19,4 мм, в среднем составив $17,7 \pm 0,7$ мм.

Таким образом, величина АПС у пациентов с КК приближается к аналогичному показателю здоровых глаз и достоверно выше соответствующего показателя глаз с высокой миопией. Недостоверная тенденция к снижению биофизической плотности склеры при КК выявлена в глазах с ПЗО \geq 25,0 мм. Вероятно, в этих случаях имеется сочетание КК с осевой миопией.

На основании полученных данных нами разработан способ дифференциальной диагностики КК и врожденной миопии с высокой рефракционной силой роговицы и астигматизмом. Способ осуществляется следующим образом: проводится определение ГСТ и АПС в области заднего полюса и в верхненаружном квадранте экваториальной зоны. При значениях ГСТ менее 17 мм, АПС в области заднего полюса — более 240 у. е., а в верхненаружном квадранте экваториальной зоны — более 230 у. е. диагностируют КК [26].

Клинический пример 1. Пациент К., 25 лет. Впервые обратился с жалобами на снижение остроты зрения вдали. Из анамнеза известно, что высокая миопия была с детства, величины астигматизма не знает. Пользуется очками OU sph -5,0 cyl -2,0 ax 180°. Данные более раннего объективного обследования отсутствуют.

Vis в очках OD = 0,4, OS = 0,3. Автографтометрия: OD sph -6,75 cyl -4,5 ax 176°, OS sph -7,75 cyl -5,25 ax 172°. Максимально корrigированная острота зрения (МКОЗ): Vis OD 0,05 со sph -6,75 cyl -3,5 176° = 0,7. Vis OS 0,05 со sph -7,75 cyl -3,25 ax 172° = 0,5–0,6.

С целью исключения КК пациенту проведена кератотопография. Кератометрия роговицы: OD Sim K 47,5 дптр, cyl 4,75 ax 88°, OS Sim K 48,4 дптр, cyl 5,68 ax 89°. Кератотопографические индексы передней поверхности роговицы KPI и Кргор были высокими, OD — 21,9 и 36,2 %, OS — 35,4% и 80,9 % соответственно. С учетом данных кератометрии и высоких топографических индексов передней поверхности поставлен диагноз: «субклинический КК». С целью дифференциальной диагностики врожденной миопии и КК проведено дополнительное исследование: ПЗО, ЦТР, ГПК и TX с вычислением ГСТ, а также измерение АПС в верхненаружном квадранте экваториальной зоны и заднем полюсе.

Полученные следующие данные: OD — ПЗО — 26,1 мм, ЦТР — 0,51 мм, ГПК — 3,6 мм, TX — 3,5 мм; OS — ПЗО — 26,45 мм, ЦТР — 0,5 мм, ГПК — 3,65, TX — 3,45. Вычисляем ГСТ: ПЗО — ЦТР — ГПК — TX. OD: 26,1 – 0,51 – 3,6 – 3,5 = 18,49 мм; OS: 26,45 – 0,5 – 3,65 – 3,5 = 18,8 мм.

АПС заднего полюса: OD — 220 у. е., OS — 218 у. е., в экваторе: OD — 209 у. е., OS — 203 у. е.

С учетом ГСТ OU > 17 мм и АПС менее 240 у. е. в заднем полюсе и менее 230 у. е. в верхненаружном квадранте экваториальной зоны поставлен диагноз: «врожденная миопия».

Осмотр через год: МКОЗ и все параметры кератометрии остались те же. Отсутствие отрицательной динамики параметров кривизны и астигматизма роговицы исключает диагноз КК и подтверждает диагноз «врожденная миопия».

Клинический пример 2. Пациентка М., 19 лет. Обратилась с жалобами на снижение зрения вдали. Автографтометрия: OD sph -5,0 cyl -3,5 ax 20°, OS sph -6,5 cyl -4,75 ax 156°. МКОЗ:

Vis OD 0,05 со sph -5,0 cyl -3,5 20° = 0,6, Vis OS 0,05 со sph -6,5 cyl -4 ax 159° = 0,5.

С целью исключения или подтверждения КК пациентке проведена кератотопография. Кератометрия роговицы: OD Sim K 47,03 дптр, cyl 3,75 ax 110°, OS Sim K 47,75 дптр, cyl 5,0 ax 66°. Кератотопографические индексы передней поверхности роговицы KPI и Кргор были высокими: OD — 19,7 и 28,9 %, OS — 26,5 и 52,8 % соответственно. С учетом данных кератометрии и высоких топографических индексов передней поверхности поставлен диагноз: «субклинический КК». С целью дифференциальной диагностики врожденной миопии и КК проведено дополнительное исследование ПЗО, ЦТР, ГПК и TX с вычислением ГСТ, а также АПС в верхненаружном квадранте экваториальной зоны и заднего полюса.

Полученные данные: OD — ПЗО — 23,8 мм, ЦТР — 0,5 мм, ГПК — 4,0 мм, TX — 3,5 мм; OS — ПЗО — 23,9 мм, ЦТР — 0,5 мм, ГПК — 4,1 мм, TX — 3,5. Вычисляем ГСТ: OD: 23,8 – 0,5 – 4,0 – 3,5 = 15,8 мм, OS: 23,9 – 0,5 – 4,1 – 3,5 = 15,8 мм. АПС в заднем полюсе: OD — 244 у. е., OS — 246 у. е., в экваторе OD — 234 у. е., OS — 232 у. е.

С учетом ГСТ OU < 17 мм и АПС более 240 у. е. в заднем полюсе и более 230 у. е. в зоне экватора диагностировали КК. Осмотр через год: МКОЗ снизилась на 0,1. Параметры кератометрии и астигматизма увеличились более чем на 1 дптр, ЦТР уменьшилась на 5 % от исходной толщины, что подтверждает диагноз КК и свидетельствует о его прогрессировании.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведено сравнительное исследование биофизических свойств склеры по ее акустической плотности при КК и врожденной миопии.

2. Выявлено, что АПС при КК не отличается от показателей группы контроля и достоверно выше, чем при врожденной миопии.

3. Разработан способ дополнительной дифференциальной диагностики КК и врожденной миопии с высокой рефракцией роговицы и астигматизмом по анализу АПС и ГСТ.

Литература/References

1. Santodomingo-Rubido J., Carracedo G., Suzuki A., et al. Keratoconus: an updated review. *Cont Lens Anter Eye.* 2022; 45 (3): 101559. doi: 10.1016/j.clae.2021.101559
2. Ihanamaki T.T., Pelliniemi L.J., Vuorio E. Collagens and collagen-related matrix components in the human and mouse eye. *Prog Retin Eye Res.* 2004; 23 (4): 403–34. doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.04.002
3. Takahashi A., Nakayasu K., Okisaka S., Kanai A. [Quantitative analysis of collagen fiber in keratoconus]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 1990; 94 (11): 1068–73.
4. Chaerkady R., Shao H., Scott S.G., et al. The keratoconus corneal proteome: loss of epithelial integrity and stromal degeneration. *J. Proteomics.* 2013; 87: 122–31. doi: 10.1016/j.jprot.2013.05.023
5. Akhtar S., Bron A.J., Salvi S.M., et al. Ultrastructural analysis of collagen fibrils and proteoglycans in keratoconus. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86 (7): 764–72. doi: 10.1111/j.1755-3768.2007.01142.x
6. Maatta M., Heljasvaa R., Sormunen R., et al. Differential expression of collagen types XVI/11/endoostatin and XV in normal, keratoconus, and scarred human corneas. *Cornea.* 2006; 25 (3): 341–9. doi: 10.1097/01.ico.0000178729.57439.96
7. Maatta M., Vaisanen T., Vaisanen M., Pihlajaniemi T., Tervo T. Altered expression of type XIII collagen in keratoconus and scarred human cornea; increased expression in scarred cornea is associated with myofibroblast transformation. *Cornea.* 2006; 25 (4): 448–53. doi: 10.1097/01.ico.0000183537.45393.1f
8. Galatic A., Blazej A., Kubena K. Obsah prícných vazeb v kolagenu očni belimy a rohovky. *Cesk. Oftalmol.* 1983; 39 (6): 424–9.
9. Harding J.J., Crabbe M.J.C. Cross-linking sites of corneal and sclera collagens and their relationship to keratoconus and degenerative myopia. *Ophthalmic Res.* 1980; 12: 139–42.
10. Meek K.M., Hayes S. Corneal cross-linking — a review. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013; 33 (2): 78–93. doi: 10.1111/opo.12032
11. Avetisov E.S., Savitskaya N.F., Vinetskaya M.I., Iomdina E.N. A study of biochemical and biomechanical qualities of normal and myopic eye sclera

- in humans of different age groups. *Metabolic, Pediatric and Systemic Ophthalmology*. 1984; 7 (4): 183–8.
12. *Dische J.* Biochemistry of connective tissues of the vertebrate eye. *Int. Rev. Connect. Tissue Res.* 1970; 5: 209–79. doi: 10.1016/b978-0-12-363705-5.50010-5
 13. *Keeley FW., Morin J.D., Vesely S.* Vesely characterization of collagen from normal human sclera. *Exp. Eye Res.* 1984; 39 (5): 533–42. doi: 10.1016/0014-4835(84)90053-8
 14. *Keeley F.W., Morin J.D., Vesely S.* Characterization of collagen from normal human sclera. *Exp. Eye Res.* 1984; 39 (5): 533–42. doi: 10.1016/0014-4835(84)90053-8
 15. *Tengroth B., Rehnberg M., Amitzbold T.* A comparative analysis of the collagen type and distribution in the trabecular meshwork, sclera, lamina cribrosa and the optic nerve in the human eye. *Acta Ophthalmol.* 1985; 173 (suppl): 91–3. doi: 10.1111/j.1755-3768.1985.tb06856.x
 16. *Watson P.G., Young R. D.* Scleral structure, organization disease. A review. *Exp. Eye Research.* 2004; 78 (3): 609–23. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00212-4
 17. *Аветисов Э.С., Хорошилова-Маслова И.П., Андреева Л.А.* Ультраструктурные изменения склеры при миопии. *Вестник офтальмологии.* 1980; 6: 36–42. [Avetisov E.S., Khoroshilova-Maslova I.P., Andreeva L.A. Ultrastructural changes in myopic sclera. *Vestnik oftal'mologii.* 1980; 6: 36–42 (in Russian)].
 18. *Винецкая М.И., Болтаева З.К., Андреева Л.Д., Йомдина Е.Н.* Биохимические аспекты прогрессирующей миопии. *Офтальмологический журнал.* 1988; 3: 155–7. [Vinetskaya M.I., Boltaeva Z.K., Andreeva L.D., Iomdina E.N. Biochemical aspects of progressive myopia. *Oftal'mologicheskiy zhurnal.* 1988; 3: 155–7 (in Russian)].
 19. *Савицкая Н.Ф., Винецкая М.И., Йомдина Е.Н.* Возрастные изменения биохимических и biomechanical показателей склеры человека в норме и при миопии. *Вестник офтальмологии.* 1982; 4: 26–9. [Savitskaya N.F., Vinetskaya M.I., Iomdina E.N. Age-related changes of biochemical and biomechanical qualities of normal and myopic human sclera. *Vestnik oftal'mologii.* 1982; 4: 26–29 (in Russian)].
 20. *Bailey A.J.* Intermediate labile intermolecular cross-links collagen fibrils. *Biochim. Biophys. Acta.* 1968; 160 (3): 447–53. doi: 10.1016/0005-2795(68)90216-x
 21. *Йомдина Е.Н.* Биомеханические и биохимические нарушения склеры при прогрессирующей близорукости и методы их коррекции. Вкн.: Аветисов С.Э., Кашенко Т.П., Шамшинова А.М., ред. Зрительные функции и их коррекция у детей. Москва: Медицина; 2005: 163–83. [Iomdina E.N. Biomechanical and biochemical disorders of sclera with progressive myopia and methods of its correction. In: Avetisov S.E., Kashchenko T.P., Shamshiniva A.M., eds. Visual functions and its correction in children. Moscow: Meditsina; 2005: 163–83 (in Russian)].
 22. *Iomdina E.N., Daragan V.A., Ilyina E.E.* Certain biomechanical properties and crosslinking of the sclera shell of the eye in progressive myopia. In: Proc. of XIV-th congress on biomechanics. Paris: International Society of Biomechanics; 1993: 616–7.
 23. *Schlatter B., Beck M., Frueh B.E., Tappeiner C., Zinkernagel M.* Evaluation of scleral and corneal thickness in keratoconus patients. *Cataract. Refract. Surg.* 2015; 41 (5): 1073–80. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.08.035
 24. *Dhaese S.E., Kreps E.O., Consejo A.* Scleral shape and its correlation with corneal parameters in keratoconus. *Cont. Lens. Anterior Eye.* 2021; 44 (4): 101366. doi: org/10.1016/j.clae.2020.08.010
 25. *Йомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А. и др.* Биомеханические показатели корнеосклеральной оболочки глаза и состояние соединительной тканной системы у детей и подростков с различными формами прогрессирующей миопии. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2013; 1: 18–23. [Iomdina E.N., Tarutta E.P., Markosyan G.A., et al. Biomechanical indicators of corneoscleral capsule of eye and condition of connective tissue system in children and adolescents with different forms of progressive myopia. Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2013; 1: 18–23 (in Russian)].
 26. *Тарутта Е.П., Ханджян А.Т., Киселева Т.Н. и др.* Способ дифференциальной диагностики кератоконуса и врожденной миопии с высокой рефракционной силой роговицы и астигматизмом. Патент РФ № 2765438; 2022. [Tarutta E.P., Khandzhan A.T., Kiseleva T.N., et al. Method for differential diagnosis of keratoconus and congenital myopia with high refractive power of the cornea and astigmatism. Patent RF, № 2765438; 2022 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: Е.П. Тарутта — дизайн и концепция исследования, написание и редактирование статьи, формулировка выводов; А.Т. Ханджян — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; Т.Н. Киселева — концепция, дизайн, методология исследования; С.В. Милаш — сбор, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи к публикации; О.В. Гурьянова — анализ литературы, сбор и статистический анализ данных, написание статьи; Г.А. Маркосян — сбор данных, редактирование; А.Н. Бедретдинов, К.А. Рамазанова — сбор, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных.

Authors contribution: E.P. Tarutta — research concept and design, scientific editing, formulation of conclusions, final approval of the article for publication; A.T. Khandzhan — research concept and design; T.N. Kiseleva — research concept and design, scientific editing; S.V. Milash — data collection, processing and interpretation, preparation of the article for publication; O.V. Guryanova — literature review, data collection, statistical analysis, writing of the article; G.A. Markosyan — data collection, editing of the article; A.N. Bedretdinov, K.A. Ramazanova — data collection, processing and interpretation.

Поступила: 05.06.2022. Переработана: 13.06.2022. Принята к печати: 14.06.2022

Originally received: 05.06.2022. Final revision: 13.06.2022. Accepted: 14.06.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Елена Петровна Тарутта — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики
Anush Tiagranova Xandzhan — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Татьяна Николаевна Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела, главный научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований
Сергей Викторович Милаш — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Анастасия Владимировна Иванова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Ольга Владимировна Гурьянова — врач-офтальмолог, аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Гаянэ Айказовна Маркосян — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Алексей Наильевич Бедретдинов — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований

Камила Ахметовна Рамазанова — канд. мед. наук, заведующая отделением ультразвуковых исследований

Для контактов: Ольга Владимировна Гурьянова,
dolphin2086@yandex.ru

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

Elena P. Tarutta — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmogenomics

Anush T. Khandzhan — Cand. of Med. Sci., senior researcher of the department of pathology of the retina and optic nerve

Tatyana N. Kiseleva — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of ultrasound research

Sergey V. Milash — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmogenomics

Anastasia V. Ivanova — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmogenomics

Olga V. Guryanova — PhD student, department of pathology of the retina and optic nerve

Gaiyane A. Markosyan — Dr. of Med. Sci., leading researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmogenomics

Aleksey N. Bedretdinov — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of ultrasound research

Kamilla A. Ramazanova — Cand. of Med. Sci., head of ultrasound research unit

Contact information: Olga V. Guryanova,

dolphin2086@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-82-89>

Вариант комбинированного лечения хронической центральной серозной хориоретинопатии, осложненной хориоидальной неоваскуляризацией I типа

А.В. Терещенко, Е.В. Ерохина, Ю.А. Сидорова, И.Г. Трифаненкова[✉]

Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России,
ул. Святослава Федорова, д. 5, Калуга, 248007, Россия

Цель работы — оценить эффективность комбинированного лечения пациентов с хронической центральной серозной хориоретинопатией (ЦСХРП), осложненной хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ) I типа, с применением субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия (СМИЛВ) и интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза (ИВВИА). **Материал и методы.** Обследовано 37 пациентов (20 мужчин и 17 женщин) с монолатеральной хронической рецидивирующей ЦСХРП, осложненной ХНВ I типа. Возраст пациентов на момент первого обращения составил $43,6 \pm 6,7$ года (от 35 до 57 лет). В ретроспективную группу вошли 15 пациентов (15 глаз), лечение которых начинали с ИВВИА — до 5 инъекций с интервалом в месяц. Пациентам с отсутствием эффекта данной терапии за сутки до 6-й инъекции выполняли сеанс СМИЛВ. При сохранении отслойки нейропротекторной сетчатки (НСС) комбинированное лечение (СМИЛВ + ИВВИА) повторяли ежемесячно до полного прилегания НСС с последующим переводом пациентов на монотерапию анти-VEGF препаратами с постепенным увеличением интервала между инъекциями. В основную группу были включены 22 пациента (22 глаза), лечение которых начинали с однократного ИВВИА. При отсутствии резорбции отслойки НСС пациентам за сутки до второго ИВВИА проводили сеанс СМИЛВ. Комбинированное лечение повторяли ежемесячно до полной резорбции отслойки НСС. После купирования отслойки НСС дальнейшее лечение продолжали с помощью ИВВИА с постепенным увеличением интервала между инъекциями. **Результаты.** Количество инъекций ингибитора ангиогенеза в основной группе (от 5 до 8, в среднем $6,1 \pm 0,8$) было значительно выше, чем в ретроспективной (от 8 до 10, в среднем $8,80 \pm 0,77$). Максимально корrigированная острота зрения повысилась в обеих группах, при этом в основной группе достигнуты лучшие показатели центральной светочувствительности, что связано с прилеганием отслойки НСС в более короткие сроки. Площадь ХНВ I типа, а также толщина хориоиды к концу срока наблюдения в основной группе были значительно ниже, чем в ретроспективной. Осложнений после комбинированного лечения не зафиксировано ни в одном случае. **Заключение.** Предложенная комбинация лазерного воздействия с последующим введением ингибитора ангиогенеза является безопасным методом лечения осложненных форм ЦСХРП, позволяющим ускорить резорбцию субретинальной жидкости и сократить количество этапов лечения.

Ключевые слова: хроническая центральная серозная хориоретинопатия; субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие; интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Терещенко А.В., Ерохина Е.В., Сидорова Ю.А., Трифаненкова И.Г. Вариант комбинированного лечения хронической центральной серозной хориоретинопатии, осложненной хориоидальной неоваскуляризацией I типа. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 82-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-82-89>

A variant of combined treatment for chronic central serous chorioretinopathy complicated by type 1 choroidal neovascularization

Aleksandr V. Tereshchenko, Elena V. Erokhina, Yuliya A. Sidorova, Irina G. Trifanenkova[✉]

Kaluga branch, S. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, 5, Svyatoslav Fedorov St., Kaluga, 248007, Russia
nauka@mntk.kaluga.ru

Purpose: to evaluate the effectiveness of combined treatment of chronic central serous chorioretinopathy (CSCR) complicated by type 1 choroidal neovascularization (CNV) by subthreshold micropulse laser exposure (SMILE) and intravitreal injection of angiogenesis inhibitors (IIAI). **Material and methods.** 37 patients (20 men and 17 women) with monolateral chronic recurrent CSCR complicated by type 1 CNV, aged 35 to 57 (ave. 43.6 ± 6.7 yrs.) at the moment of first referral, were divided into two groups. The retrospective group included 15 patients (15 eyes) whose first phase of treatment consisted in IIAI (up to 5 injections with an interval of one month). Those who showed no treatment effect were given a SMILE procedure one day before the 6th injection. If neurosensory retinal detachment persisted, the combined treatment (SMILE + IIAI) was repeated monthly until the neurosensory retina could be fully attached, whereupon the patients were transferred to monotherapy with anti-VEGF injections, gradually increasing the interval between the injections. The main group included 22 patients (22 eyes), whose treatment began with a single IIAI. If no neurosensory retinal detachment resorption occurred, the patients received a SMILE procedure one day before the second IIAI injection. The combined treatment was repeated monthly until neurosensory retinal detachment completely resorbed, then the treatment continued with IIAI alone with a gradual increase of intervals between the injections. **Results.** The number of IIAI in the main group (5 to 8, ave. 6.1 ± 0.8) was significantly lower than in the retrospective group (8 to 10, ave. 8.8 ± 0.77). Best corrected visual acuity increased in both groups, but the main group showed a better central photosensitivity, which is associated with the faster reattachment of neurosensory retina. By the end of the follow-up period, the area of type 1 CNV, and the thickness of the choroid were significantly lower in the main group as compared to the retrospective group. The combined treatment did not cause a single case of complication. **Conclusion.** The proposed combination of laser exposure followed by IIAI is a safe method for treating complicated forms of CSCR, which quickens the resorption of subretinal fluid and reduces the number of treatment procedures.

Keywords: chronic central serous chorioretinopathy; subthreshold micropulse laser exposure; intravitreal injection of angiogenesis inhibitors

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Tereshchenko A.V., Erokhina E.V., Sidorova Yu.A., Trifanenkova I.G. A variant of combined treatment for chronic central serous chorioretinopathy complicated by type 1 choroidal neovascularization. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 82-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-82-89>

Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХРП) — заболевание, характеризующееся отслойкой нейросенсорной сетчатки (НСС) в макулярной области вследствие патологического изменения слоя хориокапилляров и повышенной проницаемости мембранны Бруха [1]. Заболевание имеет большее социальное значение, поскольку современный ритм жизни и стрессовые ситуации приводят к неуклонному росту количества пациентов с данной патологией. В структуре ретинальной офтальмопатологии ЦСХРП занимает четвертое место и приводит к значительному снижению остроты зрения и качества жизни у пациентов трудоспособного возраста [2, 3].

В зависимости от длительности течения заболевания условно выделяют две формы ЦСХРП: острую и хроническую, но именно хроническая форма, склонная к частому рецидивированию, приводит к развитию осложнений вследствие выраженных дегенеративных изменений в наружных слоях сетчатки, ретинальном пигментном эпителии (РПЭ) и хориокапиллярах [4–7].

В качестве предполагаемой причины развития субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ) ЦСХРП отводят второе место после неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД) [2]. К наиболее серьезным осложнени-

ям хронической ЦСХРП относится развитие хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) I типа, частота которой варьирует от 35,6 до 58 % [8–12]. Однако, в отличие от ХНВ при нВМД, развитие ХНВ I типа при ЦСХРП относится к пахихориоидальным неоваскулопатиям, т. е. связано с патологическим увеличением толщины хориоидей [13].

Патогенетически обоснованным методом лечения ХНВ I типа при хронической ЦСХРП являются интравитреальные введения ингибиторов ангиогенеза (ИВВИА) [14–18]. При этом эффективность лечения ингибиторами ангиогенеза в виде монотерапии значительно ниже, чем при лечении ХНВ I типа при нВМД. Реже при данной патологии используется фотодинамическая терапия (ФДТ), не получившая широкого распространения вследствие ограничения возможности применения фотосенсибилизатора и оборудования для проведения данного лечения, а также из-за высокого риска возникновения окклюзионных осложнений при несоблюдении протокола лечения [19–21].

Одним из современных методов лечения хронической неосложненной ЦСХРП является субпороговое микропульсное лазерное воздействие (СМИЛВ) на сетчатку глаза. Публикации, представленные в доступной литературе, свидетельствуют о безопасности неоднократного проведе-

ния СМИЛВ в виде монотерапии и позитивном отклике на лазерное воздействие у данной группы пациентов, проявляющемся в резорбции субретинальной жидкости и снижении вероятности дальнейшего прогрессирования дистрофических изменений в наружных слоях сетчатки и РПЭ [2, 22, 23].

Однако работы по использованию СМИЛВ у пациентов с хронической формой ЦСХРП, осложненной ХНВ I типа, единичны и не описывают тактику ведения пациентов с данной формой заболевания, а влияние самого лазерного воздействия на сетчатку глаза при наличии новообразованных сосудов в хориоидее недостаточно исследовано [24, 25].

ЦЕЛЬ работы — оценить эффективность комбинированного лечения с применением СМИЛВ и последующего ИВВИА у пациентов с ЦСХРП, осложненной ХНВ I типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2017 по 2020 г. в Калужском филиале ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» обследованы и пролечены 37 пациентов (20 мужчин и 17 женщин) с монолатеральной хронической рецидивирующей ЦСХРП, осложненной ХНВ I типа. Средний возраст пациентов на момент первого обращения составил $43,6 \pm 6,7$ года (от 35 до 57 лет). В 11 случаях ранее в острую fazу заболевания была проведена фокальная лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) в проекции «точек ликеджа», у 18 пациентов — $2,2 \pm 1,2$ сеанса СМИЛВ (от 1 до 5 сеансов), в 8 случаях лечение не проводилось. Средняя продолжительность заболевания с момента впервые выявленной острой ЦСХРП составила $2,6 \pm 1,3$ года (от 1 до 5 лет). Количество рецидивов, подтвержденных обращением в офтальмологическую клинику, составило $6,40 \pm 2,09$ (от 3 до 9 эпизодов).

Перед лечением всем пациентам выполнена комплексная диагностика, включающая авторефрактометрию, визометрию, тонометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, непрямую бинокулярную офтальмоскопию и прямую контактную офтальмоскопию с панфундус-линзой, фоторегистрацию глазного дна (цветную, аутофлюоресцентную) (Visucam 524, Carl Zeiss, Германия). На всех сроках наблюдения для определения высоты и распространенности отслойки НСС, морфологических нарушений в центральных отделах сетчатки, толщины хориоидеи с последующей оценкой динамики перечисленных показателей выполнялась спектральная оптическая когерентная томография (СОКТ) (RTVue XR Avanti Angiovue (Optovue, США)). Толщину хориоидеи в субфовеальной области измеряли однократно. На этом же приборе проводилась ОКТ в ангиорежиме (ОКТА) для определения площади ХНВ. В зависимости от площади фиброваскулярной отслойки РПЭ для локализации ХНВ I типа проводили ОКТА по протоколу Angio Retina 3×3 мм или 6×6 мм. Карту хориокапиллярного слоя с измерениями накладывали на карту поверхностного сосудистого сплетения и по расположению сосудов поверхностного сосудистого сплетения обрисовывали контур ХНВ I типа для последующего проведения СМИЛВ. В качестве метода оценки функционального состояния сетчатки в макулярной области использовалась микропериметрия (фундус-микропериметр Maia, CENTERVUE, Италия). В сомнительных случаях при поступлении на лечение, а также на некоторых этапах наблюдения для исключения признаков рецидива ЦСХРП проводилась флюоресцентная ангиография (Askin Spectralis, Heidelberg, Германия) по стандартной методике.

Максимально корrigированная острота зрения (МКОЗ) пациентов составляла $0,50 \pm 0,13$ (0,4–0,8). Показатели внутриглазного давления были в пределах нормы. По данным микропериметрии отмечалось диффузное сни-

жение светочувствительности центрального поля зрения в пределах 10° . По данным СОКТ во всех случаях регистрировалась транссудативная отслойка сетчатки высотой 318 ± 102 мкм (142–563 мкм) в проекции фовеа с неравномерной высотой фиброваскулярной отслойки РПЭ, зоны дезорганизации РПЭ и наружных сегментов фоторецепторов с альтерацией наружных сегментов фоторецепторов. По данным ОКТА во всех случаях под отслойкой РПЭ на уровне хориокапилляров определялась новообразованная петлевидная патологическая сосудистая сеть площадью $0,281 \pm 0,096$ мм 2 (0,157–0,543 мм 2). Толщина хориоидеи во всех случаях была увеличена до 494 ± 66 мкм (392–649 мкм).

Все пациенты были разделены на 2 группы: ретроспективную и основную. В ретроспективную группу вошли 15 пациентов (15 глаз), лечение которых начинали с ИВВИА — до 5 инъекций с интервалом в месяц. В случаях, когда удавалось достичь купирования отслойки НСС, ИВВИА продолжали с постепенным увеличением интервала от 6 до 10 нед под динамическим контролем СОКТ и ОКТА. Пациентам с отсутствием эффекта терапии ингибиторами ангиогенеза (сохранение отслойки НСС и признаков пахихориоидеа) за сутки до 6-й инъекции выполняли сеанс СМИЛВ. Далее через месяц оценивали состояние сетчатки в макулярной области. При сохранении отслойки НСС комбинированное лечение (СМИЛВ + ИВВИА) повторяли ежемесячно до полного прилегания НСС с последующим переводом пациентов на монотерапию анти-VEGF препаратами с постепенным увеличением интервала между инъекциями.

В основную группу были включены 22 пациента (22 глаза), лечение которых начинали с однократного ИВВИА. Через месяц после ИВВИА оценивали динамику отслойки НСС в макулярной области. При купировании отслойки НСС пациентам продолжали терапию путем ИВВИА с увеличением интервала между введениями. При отсутствии резорбции отслойки НСС пациентам за сутки до второй ИВВИА проводили сеанс СМИЛВ. Комбинированное лечение повторяли ежемесячно до полной резорбции отслойки НСС. После купирования отслойки НСС дальнейшее лечение продолжали в виде монотерапии ингибиторами ангиогенеза с постепенным увеличением интервала между инъекциями до 6–10 нед.

В обеих группах интравитреально вводили афлиберцепт («Эйлеа», 2 мг, 0,05 мл) («Байер Фарма АГ», Берлин, Германия) off-label по стандартной методике.

СМИЛВ на сетчатку глаза выполняли с использованием диодного лазера IRIDEX IQ 577 (IRIDEX, США) в микроимпульсном режиме. Диаметр пятна составил 100 мкм, скважность — 4,7 %, экспозиция импульса — 50 мкс, длительность пакета импульсов — 200 мс. Тестирование осуществляли в микроимпульсном режиме в проекции верхневисочной сосудистой аркады в участках сетчатки, которые по степени пигментации максимально соответствовали макулярной зоне, до появления офтальмоскопически определяемой реакции сетчатки. В последующем индивидуально подобранные параметры мощности уменьшали на 50 %. Во всей зоне отслойки НСС аппликаторы наносили друг за другом в сплошном порядке. В проекции зоны ХНВ I типа аппликаторы наносили в шахматном порядке. Над областью фовеолы СМИЛВ не проводили.

Срок наблюдения составил не менее 12 мес, во время которого пациенты обследовались ежемесячно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ретроспективной группе положительный эффект после однократного ИВВИА был достигнут у одного (6,7 %) пациента, после трех введений — в одном (6,7 %) случае,

после четырех — в 2 (13,3 %) случаях, после 5 ежемесячных инъекций — в 2 (13,3 %) случаях. В общей сложности положительный эффект терапии ингибиторами ангиогенеза зафиксирован у 6 (40 %) пациентов. Данным пациентам лечение было продолжено с помощью ИВВИА с увеличением интервала между инъекциями под контролем СОКТ и ОКТА.

В связи с тем, что в 60 % случаев (9 пациентов) даже после пятикратного ежемесячного ИВВИА, несмотря на уменьшение площади ХНВ I типа, сохранялась отслойка НСС, а толщина хориоиды была увеличена, было принято решение за сутки до 6-го ИВВИА выполнить СМИЛВ. Для исключения признаков рецидивирования ЦСХРП пациентам была повторно проведена флюоресцентная ангиография (off-label), по результатам которой активных точек ликеджа не было выявлено, а определялась лишь диффузная фильтрация в участках дистрофии РПЭ.

На контрольном визите через месяц после комбинированного лечения у всех пациентов выявлен положительный ответ: в 3 (20 %) случаях отмечалась полная резорбция отслойки НСС, в 6 (40 %) — снижение высоты отслойки НСС до 125–212 мкм ($173,6 \pm 35,8$ мкм). У пациентов с сохранившейся отслойкой НСС комбинированное лечение продолжили. В двух случаях потребовалось проведение двух курсов комбинированной терапии, у еще двух пациентов — трех курсов. После резорбции отслойки НСС пациентам были продолжены ИВВИА с постепенным увеличением интервала между инъекциями до 6–10 нед. В 2 случаях, даже несмотря на проведение комбинированного лечения, полной резорбции отслойки НСС достичь не удалось: в пределах парофовеа отслойка НСС купировалась с сохранением локальных участков в перифовеальной области нижнего сегмента.

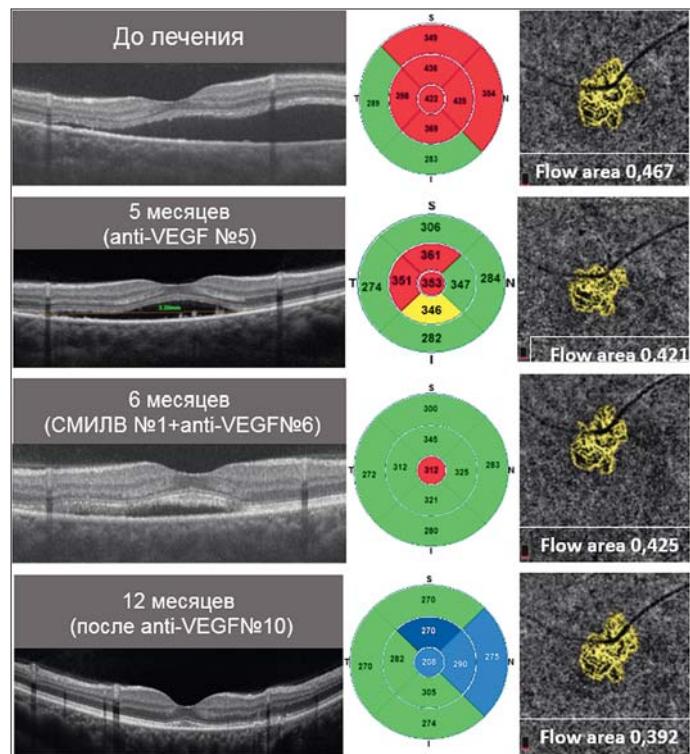


Рис. 1. Динамика данных СОКТ и ОКТА у пациента ретроспективной группы в различные сроки наблюдения

Fig. 1. Dynamics of spectral optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography data of a patient of the retrospective group at different periods of observation

Несмотря на положительную динамику по данным СОКТ и прилегание НСС, по данным ОКТА в течение 12 мес наблюдения и лечения существенного уменьшения площади ХНВ I типа не отмечалось (рис. 1, 2).

К концу срока наблюдения у всех пациентов отмечалось повышение МКОЗ. По данным микропериметрии показатели центральной светочувствительности увеличились (табл. 1).

С опорой на результаты ретроспективной группы разработана схема лечения в основной группе. После однократной инъекции ингибитора ангиогенеза прилегание НСС достигнуто в 2 (9,1 %) случаях, была продолжена терапия ингибиторами ангиогенеза.

У 20 (90,9 %) пациентов сохранялась отслойка НСС высотой $177,0 \pm 28,2$ мкм (135–252 мкм), в связи с чем они были переведены на комбинированное лечение (СМИЛВ + ИВВИА), через месяц после которого резорбция отслойки НСС отмечалась у 8 (36 %) пациентов. В 11 (50 %) случаях зарегистрировано уменьшение распространенности и высоты отслойки НСС до $102,0 \pm 19,1$ мкм (82–146 мкм), проведен второй курс комбинированного лечения.

Прилегание отслойки НСС после двух курсов СМИЛВ + ИВВИА достигнуто еще в 9 (40,9 %) случаях. Двум (9,1 %) пациентам потребовалось проведение третьего курса комбинированного лечения, после которого отслойка НСС не регистрировалась. Далее проводилось лечение ингибиторами ангиогенеза с постепенным увеличением интервала до 6–10 нед под контролем ОКТА и СОКТ.

На фоне лечения у всех пациентов отмечалось улучшение МКОЗ с увеличением показателей центральной светочувствительности. Площадь ХНВ к 12 мес наблюдения уменьшилась

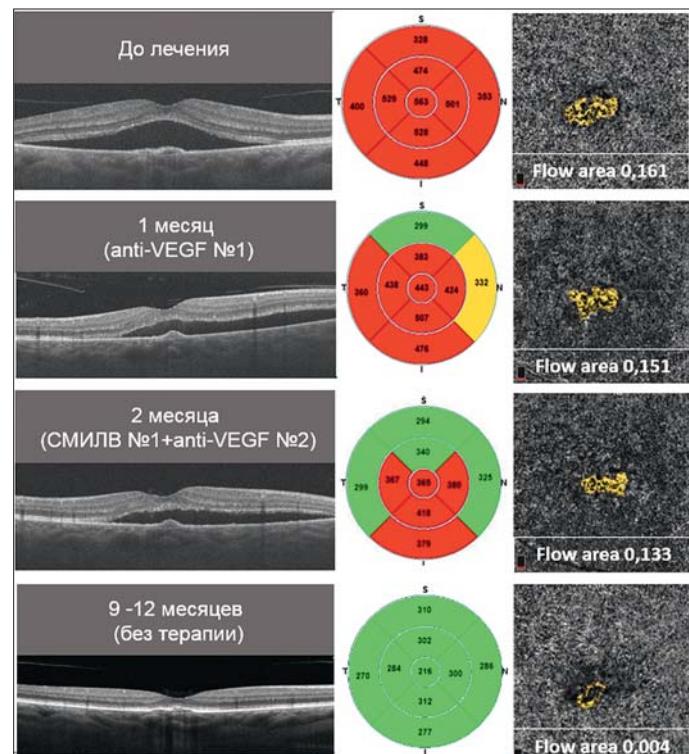


Рис. 2. Данные цветной фоторегистрации и фоторегистрации в режиме аутофлуоресценции пациента ретроспективной группы до лечения и на 12-м месяце наблюдения

Fig. 2. Color photoregistration and autofluorescence photoregistration of a patient of the retrospective group before treatment and at 12 months of follow-up

(рис. 3, 4). К концу срока наблюдения в основной группе отмечалось более выраженное снижение толщины хориоиды в сравнении с ретроспективной группой (табл. 1).

Количество ИВВИА и сеансов СМИЛВ в ретроспективной и основной группах представлено в таблице 2.

К концу срока наблюдения прогрессирования дистрофических изменений сетчатки и усиления дезорганизации РПЭ ни в одной из групп не выявлено (рис. 2, 4).

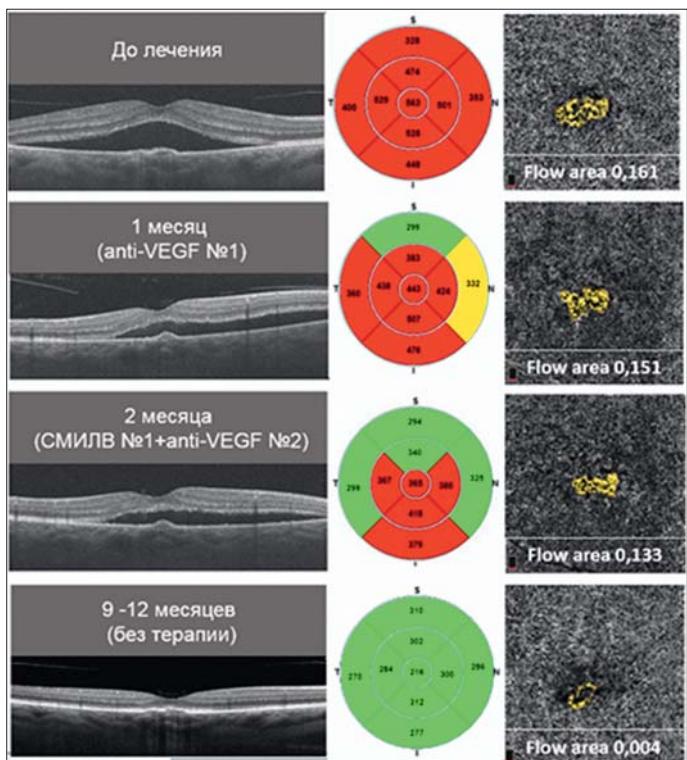


Рис. 3. Динамика данных СОКТ и ОКТА у пациента основной группы в различные сроки наблюдения

Fig. 3. Dynamics of spectral optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography data of a patient of the main group at different periods of observation

Таблица 1. Динамика морфофункциональных показателей в группах исследования до и через 12 мес после лечения
Table 1. Dynamics of morpho-functional indicators in the study groups before and 12 months after the treatment

Показатель Indicator	До лечения Before the treatment		Через 12 мес после лечения 12 months after the treatment	
	ретроспективная группа retrospective group	основная группа main group	ретроспективная группа retrospective group	основная группа main group
Площадь ХНВ, мм^2 Area of CNV, mm^2	$0,308 \pm 0,114$	$0,263 \pm 0,078$	$0,228 \pm 0,112$	$0,025 \pm 0,028$
Толщина сетчатки, $\mu\text{м}$ Retina thickness, μm	398 ± 62	393 ± 58	203 ± 22	207 ± 26
Толщина хориоиды, $\mu\text{м}$ Choroid thickness, μm	490 ± 73	498 ± 62	380 ± 42	292 ± 32
МКОЗ BCVA	$0,60 \pm 0,18$	$0,71 \pm 0,25$	$0,72 \pm 0,21$	$0,86 \pm 0,11$
Центральная светочувствительность, Дб Central light sensitivity, Db	$14,25 \pm 1,84$	$14,38 \pm 2,36$	$18,35 \pm 2,25$	$22,06 \pm 1,68$

Таблица 2. Среднее количество ИВВИА и сеансов СМИЛВ в группах исследования
Table 2. Average number of IAAI and SMLE sessions in the study groups

Лечение Treatment	Ретроспективная группа Retrospective group	Основная группа Main group
ИВВИА IAAI	$8,80 \pm 0,77$	$6,1 \pm 0,8$
СМИЛВ SMLE	$2,5 \pm 1,5$	$1,74 \pm 0,79$

ОБСУЖДЕНИЕ

Современный ритм жизни и стрессовые ситуации приводят к неуклонному увеличению количества пациентов с ЦСХРП, особенно с хроническим и рецидивирующим течением заболевания. Переход заболевания в хроническую форму с персистирующей отслойкой НСС способствует формированию пахихориоидальной неоваскуляризации (ХНВ I типа), которая сохраняет субактивное состояние на

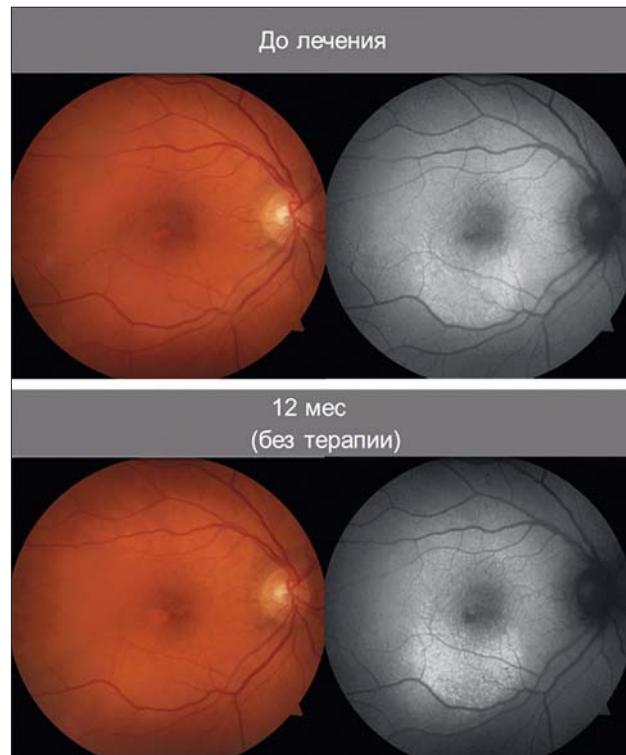


Рис. 4. Данные цветной фоторегистрации и фоторегистрации в режиме аутофлюоресценции у пациента основной группы до лечения и на 12-м месяце наблюдения

Fig. 4. Color photoregistration and autofluorescence photoregistration of patient of the main group before treatment and at 12 months of follow-up

протяжении длительного периода, в отличие от ХНВ, развивающейся на фоне нВМД [6, 8].

ХНВ I типа у пациентов с хронической ЦСХРП характеризуется очаговым или диффузным увеличением толщины хориоидии, расширением и гиперпроницаемостью хориоидальных сосудов. Основным механизмом возникновения ХНВ у данной группы пациентов считается формирование дефекта в мемbrane Бруха, развивающегося на фоне хронических дегенеративных изменений РПЭ, а длительноpersistирующая серозная отслойка РПЭ позволяет прорастать эндотелиальным клеткам в субретинальное пространство и формировать новообразованные сосуды [26]. Доказано, что ХНВ I типа при ЦСХРП относится к ряду пахихориоидальных неоваскулопатий [13], при этом определено, что строение ХНВ I типа при ЦСХ имеет ряд отличий от ХНВ I типа при нВМД. Доказан различный механизм их развития, и отмечено, что при ЦСХРП на первый план выходит артериогенез, т. е. расширение ствола новообразованной сосудистой сети и крупных ее отростков, чем и обусловлена худшая восприимчивость ХНВ к введению ингибиторов ангиогенеза [27–29].

До активного внедрения в повседневную практику ОКТА развитие ХНВ считалось редким осложнением хронической формы ЦСХРП [30, 31], а с момента начала активного использования ОКТА зарегистрирована более высокая частота возникновения ХНВ вне зависимости от методов ее лечения, использующихся в активном периоде и/или при лечении хронических неосложненных форм заболевания. При этом ОКТА имеет ряд преимуществ перед флюоресцентной ангиографией в визуализации ХНВ при хронической ЦСХ, основными из которых являются отсутствие помех от «окончатых» дефектов РПЭ и диффузного прокрашивания при активности ХНВ [8, 9, 32, 33].

C. Shiragami и соавт. [11] на основании данных ОКТА сообщили, что до 15,6 % случаев ХНВ может выявляться и в остром периоде заболевания, а при хроническом течении ЦСХРП процент развития ХНВ был выше и составил 21,8 %. E. Bousquet и соавт. [9] привели более высокий процент выявления ХНВ при хронической форме ЦСХРП — до 35,6 %. M. Quaranta-El и соавт. [12] отметили, что ОКТА позволила выявить ХНВ в 58 %.

Если с постановкой диагноза ХНВ у пациентов с хронической формой ЦСХРП в настоящее время практически не возникает вопросов, то тактика лечения остается дискуссионной. Основной задачей лечебных мероприятий является снижение активности и рубцевание ХНВ, а также активация резорбции серозной жидкости из субретинального или субпигментного пространств.

В литературе основным методом лечения при выявлении ХНВ I типа у пациентов с хроническими формами ЦСХ считается ИВВИА и реже — ФДТ.

ИВВИА является патогенетически обоснованным методом лечения. Однако с учетом механизма развития ХНВ и локализации патологического процесса (расположение неоваскуляризации под РПЭ и мемброй Бруха), которые являются барьером для прохождения лекарственных веществ, эффективность лечения ингибиторами ангиогенеза в случаях осложненной ЦСХРП значительно ниже, чем у пациентов с ХНВ при нВМД. Данный факт обусловлен также меньшим количеством проангидиогенных факторов во внутрглазной жидкости и стекловидном теле, а также меньшей активностью пахихориоидальной неоваскуляризации.

Как показали результаты проведенного нами исследования, на фоне монотерапии антиангидиогенными препаратами даже после 5 ежемесячных введений у 60 % пациентов не

происходило полной резорбции субретинальной жидкости, а площадь ХНВ уменьшалась незначительно. При этом даже у тех пациентов, у которых прилегала фoveальная область, сохранялись зоны плоских отслоек НСС.

Значимыми проблемами являются также высокая стоимость антиангидиогенных препаратов, необходимость соблюдения сроков их введения и отсутствие комплаенса. В большинстве случаев самым трудновыполнимым является соблюдение кратности введения и интервалов между ИВВИА, что снижает эффективность лечебных мероприятий и необоснованно «дискредитирует» данный метод лечения. Кроме того, ИВВИА в виде монотерапии почти в 50 % случаев оказывается неэффективной из-за резистентности ХНВ, даже несмотря на соблюдение сроков лечения. Продолжение введения ингибиторов ангиогенеза без положительного клинического эффекта может усугублять ишемию хориоидии, тем самым провоцируя разрастание патологических сосудов, а также усугублять имеющуюся дистрофию РПЭ. Несмотря на это, в лечении осложненных форм ЦСХРП ведущая роль по-прежнему отводится ингибиторам ангиогенеза.

СМИЛВ у пациентов как с острыми, так и хроническими формами ЦСХРП показала свою эффективность и безопасность [2, 5, 23, 24, 34, 35]. Однако даже многократное проведение СМИЛВ при хронических формах ЦСХРП не всегда ведет к достижению положительного результата лечения и полному купированию отслойки НСС, а использование СМИЛВ у пациентов с ХНВ I типа ограничено вследствие высокого риска активации мембранны и сложно прогнозируемого ответа на лазерное воздействие.

В 2021 г. появилась работа немецких исследователей [25], которые оценили эффективность и безопасность СМИЛВ при ЦСХРП, осложненных ХНВ I типа, и пришли к выводу, что данный метод лазерного воздействия безопасен и благоприятно влияет на состояние сетчатки вследствие частичной или полной резорбции субретинальной жидкости. Вероятно, пахихориоидальная ХНВ I типа и хроническая ЦСХРП существуют как два самостоятельных заболевания с разными механизмами развития и, соответственно, необходимостью использования разных методов лечения. Авторы предполагают, что СМИЛВ потенцирует активацию РПЭ и улучшает транспортную функцию мембранны Бруха, что приводит к более быстрой резорбции субретинальной жидкости, а также, вероятно, способствует более активной доставке ингибитора ангиогенеза в хориоидию. Данное заключение можно сделать на основании полученных нами результатов ОКТА, показавших, что в основной группе на фоне комбинированного лечения с использованием СМИЛВ и ИВВИА фиксируется более быстрое и более выраженное уменьшение площади ХНВ I типа.

Необходимо отметить, что в проведенном нами исследовании четко прослеживается значимое снижение количества инъекций ингибитора ангиогенеза в основной группе ($6,1 \pm 0,8$, от 5 до 8) по сравнению с ретроспективной ($8,80 \pm 0,77$, от 8 до 10).

Несмотря на то, что МКОЗ повысилась в обеих группах, в основной группе достигнуты лучшие показатели центральной светочувствительности, что связано с прилеганием отслойки НСС в более короткие сроки. Показатели площади ХНВ, а также толщины хориоидии к концу срока наблюдения в основной группе были также значительно ниже в сравнении с ретроспективной.

Следует отметить, что ни в одном случае после применения комбинированной методики лечения не зафиксировано осложнений в виде увеличения площади ХНВ I типа или перехода ее во II тип, а также прогрессирования хориоретинальной дистрофии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная комбинация лазерного воздействия с последующим введением ингибитора ангиогенеза является безопасным методом лечения осложненных форм ЦСХРП, позволяющим ускорить резорбцию субретинальной жидкости, сократить количество этапов лечения и получить более высокий функциональный результат. Использование комбинации СМИЛВ и ИВВИА является эффективной и доступной в большинстве клиник методикой и может быть предложена как альтернативный и безопасный вариант лечения ХНВ I типа у пациентов с хронической центральной серозной хориоретинопатией.

Литература/References

1. Liew G., Quin G., Gillies M., Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013; 41 (2): 201–14. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02848.x
2. Качалина Г.Ф., Педанова Е.К., Соломин В.А., Клепинина О.Б. Морфофункциональные результаты лечения центральной серозной хориоретинопатии в субпороговом микроимпульсном режиме лазерного воздействия длиной волны 577 нм (предварительное сообщение). Вестник Оренбургского государственного университета. 2013; 153 (4): 127–30. [Kachalina G.F., Pedanova E.K., Solomin V.A., Klepinina O.B. Morphofunctional results of treatment of central serous chorioretinopathy in a subthreshold micro-pulse mode of laser exposure with a wavelength of 577 nm (preliminary report). Bulletin of the Orenburg State University. 2013; 153 (4): 127–30 (in Russian)].
3. Wang M., Munch I.C., Hasler P.W., Prunte C., Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86 (2): 126–45. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.00889.x
4. Lee G.I., Kim A.Y., Kang S.W., et al. Factors and outcomes of choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 3927. doi: 10.1038/s41598-019-40406-y
5. Gupta B., Elagouz M., McHugh D., Chong V., Sivaprasad S. Micropulse diode laser photoocoagulation for central serous chorio-retinopathy. *Clin. Exper. Ophthalmol.* 2009; 37 (8): 801–5. doi: 10.1111/j.1442-9071.2009.02157.x
6. Шеголева И.В., Будзинская М.В. Этиология и патогенез центральной серозной хориоретинопатии. Вестник офтальмологии. 2010; 126 (3): 55–8. [Shchegoleva I.V., Budzinskaya M.V. Etiology and pathogenesis of central serous chorioretinopathy. Bulletin of ophthalmology. 2010; 126 (3): 55–8 (in Russian)].
7. Wang M., Sander B., Larsen M. Retinal atrophy in central serous chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133 (6): 787–93 doi: 10.1016/s0002-9394(02)01438-1
8. Dansingani K.K., Balaratnasingam C., Klufas M.A., Sarraf D., Freund K.B. Optical coherence tomography angiography of shallow irregular pigment epithelial detachments in pachychoroid spectrum disease. *Am. J. Ophthalmol.* 2015; 160 (6): 1243–54 e2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.08.028
9. Bousquet E., Bonnin S., Mrejen S., et al. Optical coherence tomography angiography of flat irregular pigment epithelium detachment in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2018; 38 (3): 629–38. doi: 10.1097/IAE.0000000000001580
10. Miyake M., Tsujikawa A., Yamashiro K., et al. Choroidal neovascularization in eyes with choroidal vascular hyperpermeability. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (5): 3223–30. doi: 10.1167/iovs.14-14059
11. Shiragami C., Takasago Y., Osaka R., et al. Clinical features of central serous chorioretinopathy with type 1 choroidal neovascularization. *Am. J. Ophthalmol.* 2018; 193: 80–6. doi: 10.1016/j.ajo.2018.06.009
12. Quaranta-El M.M., El M.A., Eandi C.M. Chronic central serous chorioretinopathy imaged by optical coherence tomographic angiography. *Am. J. Ophthalmol.* 2015; 160 (3): 581–7 e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.06.016
13. Pang C.E., Freund K.B. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina.* 2015; 35 (1): 1–9. doi: 10.1097/IAE.0000000000000331
14. Schworm B., Luft N., Keidel L.F., et al. Response of neovascular central serous chorioretinopathy to an extended upload of anti-VEGF agents. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2020; 258 (5): 1013–21. doi: 10.1007/s00417-020-04623-w
15. 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
16. Muakkassa N.W., Chin A.T., de Carlo T., et al. Characterizing the effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on treatment-naïve choroidal neovascularization using optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015; 35 (11): 2252–9. doi: 10.1097/IAE.0000000000000836
17. Broadhead G., Chang A. Intravitreal aflibercept for choroidal neovascularisation complicating chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 253 (6): 979–81. doi 10.1007/s00417-014-2891-0
18. Pitcher J., Witkin A., DeCroos F., Ho A. A prospective pilot study of intravitreal aflibercept for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: the CONTAIN study. *Br. J. Ophthalmol.* 2015; 99 (6): 848–52. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306018
19. Ng W.W., Wu Z.H., Lai T.Y. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for bullous variant of central serous chorioretinopathy: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2011; 5: 208. doi: 10.1186/1752-1947-5-208
20. Pryds A., Larsen M. Choroidal thickness following extrafoveal photodynamic treatment with verteporfin in patients with central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90 (8): 738–43. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02157.
21. Shin J.Y., Woo S.J., Yu H.G., Park K.H. Comparison of efficacy and safety between half-fluence and full-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2011; 31 (1): 119–26. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181e378f2
22. Uetani R., Ito Y., Oiwa K., Ishikawa K., Terasaki H. Half-dose vs one-third-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2012; 26 (5): 640–9. doi: 10.1038/eye.2012.66
23. Володин П.Л., Дога А.В., Иванова Е.В. и др. Персонализированный подход к лечению хронической центральной серозной хориоретинопатии на основе навигационной технологии микроимпульсного лазерного воздействия. *Офтальмология.* 2018; 15 (4): 394–404. [Volodin P.L., Doga A.V., Ivanova E.V., et al. A personalized approach to the treatment of chronic central serous chorio-retinopathy based on the navigation technology of micropulse laser action. *Ophthalmology.* 2018; 15 (4): 394–404 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2018-4-394-404
24. Малиновская М.А., Диковская М.А. Первый опыт применения субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия 577 нм при хориоидальной неоваскуляризации. Современные технологии в офтальмологии. 2018; 1: 245–9. [Malinovskaya M.A., Dikovskaya M.A. The first experience of using subthreshold micro-pulsed laser exposure of 577 nm for choroidal neovascularization. Modern technologies in ophthalmology. 2018; 1: 245–9 (in Russian)].
25. Prasuhn M., Miura Y., Tura A., et al. Influence of retinal microsecond pulse laser treatment in central serous chorioretinopathy: A short-term optical coherence tomography angiography study. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (11): 2418. doi: 10.3390/jcm1112418
26. Fung A.T., Yannuzzi L.A., Freund K.B. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2012; 32 (9): 1829–37. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182680a66
27. Spaide R.F. Optical coherence tomography angiography signs of vascular abnormalization with antiangiogenic therapy for choroidal neovascularization. *Am. J. Ophthalmol.* 2015; 160 (1): 6–16. doi: 10.1016/j.ajo.2015.04.012
28. Sacconi R., Tomasso L., Corbelli E., et al. Early response to the treatment of choroidal neovascularization complicating central serous chorioretinopathy: an OCT-angiography study. *Eye (Lond).* 2019; 33 (11): 1809–17. doi: 10.1038/s41433-019-0511-2
29. Wu J.-S., Chen S.-N. Optical coherence tomography angiography for diagnosis of choroidal neovascularization in chronic central serous chorioretinopathy after photodynamic therapy. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 9040. doi: 10.1038/s41598-019-45080-8
30. Loo R.H., Scott I.U., Flynn Jr H.W., et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2002; 22 (1): 19–24. doi: 10.1097/00006982-200202000-00004
31. Spaide R.F., Campinas L., Haas A., et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology.* 1996; 103 (12): 2070–9. doi: 10.1016/S0161-6420(96)30386-2
32. Demirel S., Yanık Ö., Nalcı H., Batioglu F., Özmet E. The use of optical coherence tomography angiography in pachychoroid spectrum diseases: a concurrent comparison with dye angiography. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017; 255 (12): 2317–24. doi: 10.1007/s00417-017-3793-8
33. Carnevali A., Capuano V., Sacconi R., et al. Optical coherence tomography angiography of treatment-naïve quiescent choroidal neovascularization in pachychoroid neovascularopathy. *Ophthalmol. Retina.* 2017; 1 (4): 328–32. doi: 10.1016/j.joret.2017.01.003
34. Попова Н.В., Гайдин А.П. Применение микроимпульсного лазерного воздействия при центральной серозной хориоретинопатии. Практическая медицина. 2016; 6 (98): 137–40. [Popova N.V., Gaidin A.P. Application of micropulse laser exposure in central serous chorioretinopathy. Practical medicine. 2016; 6 (98): 137–40 (in Russian)].
35. Попова Н.В., Фабрикантов О.Л., Гайдин А.П. Сравнительный анализ применения надпороговой лазеркоагуляции и микроимпульсного лазерного воздействия при центральной серозной хориоретинопатии. Саратовский научно-медицинский журнал. 2019; 15 (2): 532–6. [Popova N.V., Fabrikantov O.L., Gaidin A.P. Comparative analysis of the use of suprathreshold laser coagulation and micropulse laser exposure in central serous chorioretinopathy. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2019; 15 (2): 532–6 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; Е.В. Ерохина, Ю.А. Сидорова — сбор и обработка данных, написание статьи.

Author's contribution: A.V. Tereshchenko, I.G. Trifanenkova — concept and design of the study, editing of the article; E.V. Erokhina, Yu.A. Sidorova — data collection and processing, writing of the article.

Поступила: 14.09.2021. Переработана: 26.10.2021. Принята к печати: 28.10.2021

Originally received: 14.09.2021. Final revision: 26.10.2021. Accepted: 28.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Калужский филиал ФГАОУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Святослава Федорова, д. 5, Калуга, 248007, Россия

Александр Владимирович Терещенко — д-р мед. наук, директор

Елена Владимировна Ерохина — врач-офтальмолог, заведующая 2-м диагностическим отделением

Юлия Александровна Сидорова — канд. мед. наук, заведующая отделением лазерной хирургии донной патологии глаза

Ирина Георгиевна Трифаненкова — д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе

Для контактов: Ирина Георгиевна Трифаненкова,
nauka@mntk.kaluga.ru

Kaluga branch, S.Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, 5, Svyatoslav Fedorov St., Kaluga, 248007, Russia

Aleksandr V. Tereshchenko — Dr. of Med. Sci., director

Elena V. Erokhina — ophthalmologist, head of the diagnostic department #2

Yuliya A. Sidorova — Cand. of Med. Sci., head of the department of laser surgery of eye fundus pathology

Irina G. Trifanenkova — Dr. of Med. Sci., deputy director

Contact information: Irina G. Trifanenkova,
nauka@mntk.kaluga.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-90-95>

Оценка эффективности гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы по данным паттерн-электроретинограммы

Е.В. Тур¹✉, Т.Ю. Кожевникова²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Воровского, д. 64, Челябинск, 454092, Россия

² ООО «Медицинская организация "Оптик-Центр"», ул. 40-летия Октября, д. 15, Челябинск, 454007, Россия

Цель работы — оценить изменение функционального состояния ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) в ответ на снижение внутрглазного давления (ВГД) у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) начальной стадии по данным паттерн-электроретинограммы (ПЭРГ). **Материал и методы.** Проспективное нерандомизированное когортное исследование включало 12 пациентов (24 глаза), в том числе 5 мужчин и 7 женщин, в возрасте $63,42 \pm 2,96$ года с впервые выявленной ПОУГ начальной стадии хотя бы на одном глазу, которым кроме комплексного офтальмологического обследования проводили паттерн-электроретинографию (*Diopsys Nova*, *Diopsys, Inc.*). Всем пациентам после установления диагноза ПОУГ назначали в качестве монотерапии аналоги простагландинов. Повторные обследования проводились через 1 и 4 мес после начала лечения. **Результаты.** Указанные сроки отмечено значительное снижение ВГД, которое сопровождалось повышением показателей ПЭРГ, что свидетельствует об улучшении функционирования ГКС. Линейной взаимосвязи между выраженностю снижения ВГД и улучшением параметров ПЭРГ не выявлено. **Заключение.** У пациентов с начальной стадией ПОУГ при минимальном нарушении со стороны полей зрения по данным пороговой компьютерной периметрии, ранее не получавших лечения, возможно частичное восстановление функциональной активности ГКС при снижении ВГД в результате непрерывной местной гипотензивной терапии аналогами простагландинов. ПЭРГ может являться методом оценки эффективности гипотензивной терапии глаукомы с точки зрения сохранения и улучшения функциональной активности ГКС.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; паттерн-электроретинограмма; аналоги простагландинов
Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Тур Е.В., Кожевникова Т.Ю. Оценка эффективности гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы по данным паттерн-электроретинограммы. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 90-5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-90-95>

Hypotensive therapy effectiveness evaluation in primary open-angle glaucoma evidenced by pattern electroretinogram data

Elena V. Tur¹✉, Tatyana Yu. Kozhevnikova²

¹ South-Ural State Medical University, 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia

² Optic-Center Medical Organization, 15, 40-letya Oktyabrya St., Chelyabinsk, 454007, Russia
elenavtur@gmail.com

Purpose. To evaluate the change in the functional activity of retinal ganglion cells (RGCs) in response to intraocular pressure (IOP) drop in patients with newly diagnosed early stage primary open-angle glaucoma (POAG) using a pattern electroretinogram (PERG). **Material and methods.** A prospective non-randomized cohort study included 12 patients (24 eyes) including 5 men, 7 women, aged 63.42 ± 2.96 years with

newly diagnosed early stage POAG in at least one eye, who underwent PERG (Diopsys Nova, Diopsys, Inc.) in addition to an ophthalmologic examination. After being diagnosed with POAG, all patients were prescribed prostaglandin analogues as monotherapy. One and four months into the treatment, repeated examinations took place. Results. At these time points, a significant decrease in IOP was noted, accompanied by an increase in PERG parameters, which indicates an improvement in the functional activity of RGCs, yet no linear relationship between the IOP decrease and the improvement in PERG parameters could be found. Conclusion. Early stage naïve-treatment POAG patients with minimally impaired visual fields as determined by threshold computer perimetry may have their RGCs functional activity partially restored and IOP lessened thanks to continuous IOP-lowering therapy with prostaglandin analogues. PERG can be used as a method for evaluating the effectiveness of glaucoma hypotensive therapy in terms of maintaining and improving the functional activity of RGCs.

Keywords: primary open-angle glaucoma; pattern electroretinogram; POAG; PERG; prostaglandin analogues

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Tur E.V., Kozhevnikova T.Yu. Hypotensive therapy effectiveness evaluation in primary open-angle glaucoma evidenced by pattern electroretinogram data. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 90-5 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-90-95>

Глаукома — социально значимое заболевание, занимающее лидирующие позиции среди причин необратимой слепоты в мире [1]. Хроническая прогрессирующая оптиконейропатия, лежащая в основе патогенеза первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), характеризуется дегенерацией ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), что и приводит к прогрессирующей потере зрения. Установлено, что структурные изменения в перипапиллярном слое нервных волокон сетчатки (СНВС) предшествуют появлению нарушений зрения, оцениваемых по данным статической компьютерной периметрии [2]. Более того, в некоторых работах было показано, что до необратимой гибели ГКС претерпевают состояние обратимой дисфункции из-за воздействия большого количества стрессовых факторов, включая повышенное внутриглазное давление (ВГД) [3–5]. Накопленные клинические и доклинические данные свидетельствуют о том, что частичное улучшение функции ГКС может происходить после снижения ВГД [6]. Таким образом, если длительно повышенное ВГД при глаукоме вносит определенный вклад в дисфункцию ГКС, то его снижение должно привести к частичному улучшению функционального состояния ГКС.

Объективно функциональное состояние ГКС можно оценить с помощью паттерн-электроретинограммы (ПЭРГ). В ряде исследований была продемонстрирована корреляция между нарушениями ПЭРГ и нарушением функции ГКС [7–9]. Данные литературы свидетельствуют также о том, что среди всех методов функциональной диагностики наибольшей специфичностью и чувствительностью при глаукоме обладает именно ПЭРГ [10–13], являющаяся мерой электрической активности популяции ГКС центральной части сетчатки (более 40 % от общей популяции ГКС) в ответ на надпороговый стимул [12]. Важно подчеркнуть, что при глаукоме изменения показателей ПЭРГ возникают до появления нарушений в диске зрительного нерва (ДЗН) или перипапиллярной сетчатке.

ЦЕЛЬЮ нашего исследования явилась оценка изменения функционального состояния ГКС в ответ на снижение ВГД у пациентов с впервые выявленной ПОУГ начальной стадии по данным ПЭРГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное нерандомизированное когортное исследование функционального состояния ГКС по данным ПЭРГ до и после назначения гипотензивной монотерапии аналогами простагландинов включало пациентов с впервые выявленной ПОУГ начальной стадии хотя бы на одном глазу.

К критериям невключения относились иные виды глауком, наличие помутнений оптических сред, затрудняющих визуализацию глазного дна (рубцы роговицы, катаракта, птеригиум, помутнения стекловидного тела), воспалительные заболевания переднего и заднего отрезков, наличие нейродегенеративных и дистрофических изменений сетчатки и зрительного нерва, наличие изменений ДЗН, затрудняющих оценку его морфометрических параметров по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) («косой врез», друзы ДЗН, витреопапиллярный тракционный синдром, миопический конус, стафилома), сопутствующая патология — сахарный диабет, эпилепсия.

Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, тонометрию (Ocular Response Analyser (ORA), Reichert, США), рефрактометрию (Tonoref III, Nidek, Япония), биомикроскопию, гониоскопию и офтальмоскопию с использованием высокодиоптрийных линз. Всем пациентам проводилась также статическая компьютерная периметрия в пороговом режиме по протоколу G-program (Octopus 900, Haag-Streit Diagnostics, Швейцария), пахиметрия (Tonoref III, Nidek, Япония), исследование биомеханических свойств роговицы (Ocular Response Analyser (ORA), Reichert, США), ОКТ ДЗН и макулярной области (OCT Triton Plus 3000, Topcon, Япония) в условиях медикаментозного мидриаза (1 % раствор тропикамида) и оценка электрофизиологических функций на аппарате Dyopsis Nova (Diopsys, Inc., США), протокол исследования ПЭРГ-24.

При статистической обработке результатов компьютерной периметрии учитывали периметрические индексы: среднее отклонение, или среднюю разницу между нормальной чувствительностью с поправкой на возраст и значениями пороговой чувствительности во всех точках тестирования (MD), среднеквадратичное отклонение (sLV), характеризующее равномерность зрительного холма, глубину диффузного снижения светочувствительности (дефекта) (DD), глубину локального снижения светочувствительности (дефекта) (LD).

Для постановки диагноза учитывали параметры ОКТ, позволяющие с высокой чувствительностью и специфичностью разграничить «нормальные» глаза и глаза с ПОУГ: наличие секторальных изменений перипапиллярных нервных волокон со снижением толщины до уровня 95%-ной вероятности («красный сектор») в более чем одном секторе на диаграмме распределения толщины СНВС по часовой шкале, межокулярную разницу толщины СНВС более 6 мкм [14], наличие локальных участков снижения толщины комплекса ганглиозных клеток (КГК). Учитывали

исследования с показателем качества сканирования более 30. В анализ включали среднюю толщину СНВС, толщину СНВС отдельно в верхнем и нижнем сегменте, толщину КГК отдельно в верхнем и нижнем сегменте.

Исследование ПЭРГ проводили с помощью системы для электрофизиологических исследований органа зрения Diopsys Nova (Diopsys, Inc., США) по протоколу Diopsys PERG-24, в котором используется ПЭРГ устойчивого состояния для объективной количественной оценки функции ГКС. Данный протокол предназначен для оценки центрального 24° поля зрения, паттерн состоит из 64 горизонтальных белых и черных линий в равной пропорции. Исследование проводилось при двух вариантах контрастности паттерна: 100 % (средняя освещенность — 102,1 кд/м²) и 85 % (средняя освещенность — 112,3 кд/м²), частота мелькания паттерна — 15 Гц, длительность теста составляла 25 с при 100%-ной контрастности и 25 с при 85%-ной контрастности паттерна. Пациент находился на расстоянии 60,96 см (24 дюйма) от монитора в затемненной комнате. Кожу нижних век и лба пациента предварительно обрабатывали и затем размещали одноразовые электроды согласно инструкции производителя. Неисследуемый глаз закрывали окклусором, пациента просили исследуемым глазом фиксировать красный крест в центре монитора. Нарушения рефракции и аккомодации корректировали оптимальным образом для достижения наилучшей остроты зрения на расстоянии 60,96 см (24 дюйма). В результате обследования получали 5 показателей: магнитуда (Mag) — усредненная логарифмическая величина амплитуд всех ответов ГКС на стимул ПЭРГ (в микровольтах, мкВ), нормальные значения (согласно Инструкции по интерпретации протоколов Diopsys Nova) составляют более 1,09 мкВ и более 1,0 мкВ при контрастности паттерна 100 и 85 % соответственно; магнитуда D (MagD) — магнитуда, учитывающая изменчивость фазы ответов на протяжении всего тестирования, при этом чем выше это значение и чем ближе к значению магнитуды, тем ниже фазовая изменчивость на протяжении теста, в норме (согласно Инструкции по интерпретации протоколов Diopsys Nova) составляет более 0,82 мкВ и более 0,752 мкВ при контрастности паттерна 100 и 85 % соответственно, данный показатель снижается при дисфункции ГКС; обратное отношение магнитуды D и магнитуды (MagD/Mag) — воспроизводимость фазового ответа из теста в тест, которая снижается при нарушении функции ГКС, диапазон значений составляет от 0,0 до 1,0, при этом чем ближе значение к 1,0, тем ниже фазовая изменчивость на протяжении теста, в норме значение составляет более 0,752 при обоих вариантах контрастности паттерна; отношение сигнал — шум (ОСШ) (в децибелах, дБ) — отношение силы сигнала на частоте 15 Гц, используемого для ПЭРГ-анализа, к среднему уровню окружающего электрического шума в помещении. Низкое значение ОСШ может быть связано либо с выраженной дисфункцией клеток сетчатки, либо указывать на загрязнение электрическим шумом, не связанным с ПЭРГ-сигналом, например при неправильном подключении датчиков. Ввиду того, что в настоящем исследование включали пациентов с начальной стадией ПОУГ, что не предполагало значительного снижения уровня ОСШ, мы использовали данный параметр для оценки качества исследования совместно со структурой волны, линейчатой диаграммой и диаграммой распределения частот. Пятый показатель — артефакты — электрические сигналы высокого напряжения, выявленные при записи ПЭРГ, причинами которых обычно являются моргание и движения глаз. Эти сигналы исключаются из итогового анализа данных ПЭРГ, и обработке подвергаются только релевантные сигналы ПЭРГ.

При проведении исследования мы добивались показателя количества артефактов не более одного. В статистический анализ включали данные по трем показателям (Mag, MagD и MagD/Mag) в обоих вариантах контрастности паттерна (100 и 85 %).

Диагноз «ПОУГ начальной стадии» устанавливается на основании результатов всех вышеперечисленных исследований с учетом дополнительных факторов риска — это повышенный уровень ВГД (по Гольдману, по данным ОРА), сниженный уровень корнеального гистерезиса, «тонкая» роговица. С учетом исходного уровня ВГД пациенту назначалась гипотензивная терапия — препараты аналогов простагландинов. Все пациенты были приглашены на визит через 14 дней с начала гипотензивной терапии для контроля за уровнем ВГД, и при достижении целевого уровня назначались последующие визиты. Тонометрию, исследование биомеханических свойств роговицы, пороговую статическую периметрию, ПЭРГ проводили через 1 и 4 мес после начала гипотензивной терапии. Повторную оценку толщины СНВС и КГК проводили через 4 мес после начала терапии. Анализировали данные обоих глаз всех включенных пациентов.

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета программ StatPlus:mac (StatPlus Inc., Тайвань). Все данные фиксировались с занесением в базу данных MS Excel для операционной системы Windows 10. Количественные показатели обработаны методами описательной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). С учетом малых размеров выборки и ненормального распределения признаков использовали методы непараметрической статистики. Сравнения в зависимых выборках проводили с помощью парного W-критерия Вилкоксона. О наличии корреляционных взаимосвязей судили по коэффициенту Спирмена. Проверка статистических гипотез выполнялась при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом критериев включения и невключения в исследование вошли 12 пациентов (5 мужчин и 7 женщин, средний возраст составил $63,42 \pm 2,96$ года), проходивших обследование в ООО «Медицинская организация "Оптик-Центр"» (Челябинск) в период с сентября 2021 г. по сентябрь 2022 г. Анализировали данные обоих глаз всех включенных пациентов (24 глаза). Максимально корректированная острая зрения у всех пациентов составила 1,0, она не менялась на протяжении исследования. Среднее значение толщины роговицы в центре составило $549,8 \pm 25,9$ мкм. Динамику данного параметра в ходе исследования не отслеживали. С учетом исходного уровня ВГД и состояния глазной поверхности пациентам была назначена следующая гипотензивная терапия аналогами простагландинов: четверо пациентов (8 глаз) получали травопрост 0,04 %, 3 пациента (6 глаз) получали тафлупрост 0,0015 %, 5 пациентам (10 глаз) был назначен латанопрост 0,005 %. У всех пациентов через 14 дней от старта гипотензивной терапии отмечено снижение ВГД до целевого уровня. На момент установления диагноза ПОУГ у всех пациентов выявлены отклонения в показателях ПЭРГ, свидетельствующие о наличии дисфункции ГКС. Структурно-функциональные нарушения подтверждались также результатами компьютерной пороговой периметрии и данными ОКТ ДЗН и КГК. Среднее значение ВГД до лечения составило $21,22 \pm 1,17$ мм рт. ст., через 14 дней значение ВГД снизилось до $16,37 \pm 0,54$ мм рт. ст. (на 22–31 %). Все пациенты продолжили лечение.

Таблица. Динамика параметров офтальмологического статуса у пациентов с впервые выявленной ПОУГ начальной стадии через 1 и 4 мес от начала гипотензивной терапии в сравнении с исходными данными, $M \pm m$

Table. Dynamic of ophthalmologic parameters in patients with incident early stage POAG in 1 and 4 months after hypotension therapy start in comparison with basic data, $M \pm m$

Параметр Parameter	До лечения Before treatment	Через месяц от начала терапии In 1 month after therapy start	Через 4 мес от начала терапии In 4 months after therapy start	p_1	p_2
ВГД, мм рт. ст. IOP, mm Hg	$21,22 \pm 1,17$	$16,93 \pm 0,65$	$15,34 \pm 0,68$	0,004	0,04
Корнеальный гистерезис, мм рт. ст. Corneal hysteresis, mm Hg	$9,76 \pm 0,51$	$10,32 \pm 0,31$	$10,41 \pm 0,46$	0,01	0,12
Периметрические индексы Global perimetric indices					
MD, дБ (dB)	$2,97 \pm 0,65$	$2,64 \pm 0,62$	$1,42 \pm 0,53$	0,44	0,13
SLV, дБ (dB)	$3,32 \pm 0,44$	$3,36 \pm 0,34$	$2,78 \pm 0,33$	0,78	0,40
DD, дБ (dB)	$1,57 \pm 0,34$	$1,34 \pm 0,32$	$0,71 \pm 0,33$	0,80	0,08
LD, дБ (dB)	$2,52 \pm 0,47$	$2,35 \pm 0,43$	$1,61 \pm 0,36$	0,57	0,30
Толщина слоя нервных волокон Retinal nerve fiber layer thickness					
Средняя толщина, мкм Average thickness, μm	$94,36 \pm 2,90$	—	$94,86 \pm 3,43$	—	0,67
В верхнем сегменте, мкм Superior segment, μm	$112,64 \pm 4,07$	—	$110,93 \pm 5,36$	—	0,08
В нижнем сегменте, мкм Inferior segment, μm	$113,27 \pm 4,74$	—	$117,14 \pm 5,77$	—	0,37
Толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки Ganglion cell complex thickness					
В верхнем сегменте, мкм Superior segment, μm	$198,59 \pm 4,58$	—	$199,21 \pm 7,45$	—	0,15
В нижнем сегменте, мкм Inferior segment, μm	$193,50 \pm 6,03$	—	$194,57 \pm 6,80$	—	0,16
Показатели ПЭРГ Parameters of pattern electroretinogram					
Магнитуда 100 %, мкВ Magnitude 100 %, μV	$1,45 \pm 0,11$	$1,66 \pm 0,11$	$1,58 \pm 0,13$	0,03	0,03
Магнитуда 85 %, мкВ Magnitude 85 %, μV	$1,37 \pm 0,12$	$1,45 \pm 0,09$	$1,38 \pm 0,10$	0,25	0,30
Магнитуда D 100 % Magnitude D 100 %	$1,00 \pm 0,13$	$1,40 \pm 0,12$	$1,18 \pm 0,14$	0,001	0,11
Магнитуда D 85 % Magnitude D 85 %	$0,91 \pm 0,11$	$1,12 \pm 0,11$	$1,10 \pm 0,11$	0,02	0,03
Магнитуда D / Магнитуда 100 % Magnitude D / Magnitude 100 %	$0,65 \pm 0,05$	$0,88 \pm 0,06$	$0,84 \pm 0,08$	0,001	0,01
Магнитуда D / Магнитуда 85 % Magnitude D / Magnitude 85 %	$0,64 \pm 0,05$	$0,75 \pm 0,04$	$0,79 \pm 0,04$	0,046	0,003

Примечание. Межгрупповые сопоставления проведены с использованием парного W-критерия Вилкоксона, p_1 — достоверность различий через месяц от начала терапии по отношению к исходным показателям, p_2 — достоверность различий через 4 мес от начала терапии по отношению к исходным показателям.

Note. Intergroup comparisons were carried out using the paired Wilcoxon W-test, p_1 — significance of differences after 1 month from the start of therapy in relation to baseline, p_2 — significance of differences after 4 months from the start of therapy in relation to baseline.

Через месяц от начала гипотензивной терапии ПОУГ у всех пациентов сохранялся целевой уровень ВГД. Среднее значение ($16,93 \pm 0,65$ мм рт. ст.) статистически значимо отличалось от исходного ($21,22 \pm 1,17$ мм рт. ст.) ($p = 0,004$). Через 4 мес от начала гипотензивной терапии получено более значительное снижение уровня ВГД, среднее значение которого составило $15,34 \pm 0,68$ мм рт. ст. (различия с исходным уровнем ВГД статистически значимы, $p = 0,04$) (таблица). Это свидетельствует о выраженному гипотензивном действии аналогов простагландинов. Получено также статистически значимое улучшение корнеального гистерезиса через 1 и 4 мес от начала терапии (см. таблицу). Данный эффект аналогов простагландинов, установленный в ряде исследований [15, 16], связан с ремоделированием эктрацеллюлярного матрикса

роговицы [17]. Периметрические индексы через 1 и 4 мес от начала гипотензивной терапии не претерпели статистически значимых изменений ($p = 0,08 \dots 0,80$), хотя можно наблюдать некоторое улучшение (уменьшение) средних значений показателей MD, DD и LD на обоих сроках наблюдения и среднего значения индекса SLV через 4 мес от начала терапии (см. таблицу). Это может быть связано с вариабельностью результатов компьютерной периметрии из-за «эффекта научения» пациентов, ранее не выполнивших данное исследование. Толщина СНВС, как средняя, так и по сегментам, а также толщина КГК в верхнем и нижнем сегменте через 4 мес не отличалась от исходных значений ($p = 0,08 \dots 0,67$) (см. таблицу). Статистически значимые изменения параметров ПЭРГ наблюдались в большинстве

случаев на обоих сроках наблюдения (см. таблицу). В частности, улучшилась (увеличилась с $1,45 \pm 0,11$ до $1,66 \pm 0,11$ мкВ) через месяц терапии с некоторым последующим снижением до $1,58 \pm 0,13$ мкВ через 4 мес, но с превышением исходного значения магнитуды при контрастности паттерна 100 % ($p = 0,03$ в обоих случаях), что свидетельствует об увеличении амплитуд ответов ГКС на стимул высокой контрастности (см. таблицу). Различий в средних показателях магнитуды при контрастности паттерна 85 % на обоих сроках наблюдения в сравнении с исходным значением не выявлено ($p = 0,25...0,30$). Значения магнитуды D на обе контрастности паттерна улучшились (увеличились) на обоих сроках наблюдения: с $1,00 \pm 0,13$ мкВ исходно до $1,40 \pm 0,12$ мкВ через месяц терапии (различия статистически значимы, $p = 0,001$) с некоторым последующим снижением до $1,18 \pm 0,14$ мкВ через 4 мес, но различия не достигали статистической значимости ($p = 0,11$), при контрастности паттерна 100 %. Аналогичная тенденция была характерна и для средних показателей магнитуды D при контрастности паттерна 85 %: улучшение показателя с $0,91 \pm 0,11$ до $1,12 \pm 0,11$ мкВ ($p = 0,02$) через месяц гипотензивной терапии с небольшим последующим снижением до $1,10 \pm 0,11$ мкВ ($p = 0,03$) через 4 мес, но превышающим исходное значение. Это свидетельствует об уменьшении фазовой изменчивости на протяжении теста. Обратное соотношение Mag и MagD на обе контрастности паттерна также характеризовалось положительной динамикой на обоих сроках наблюдения в сравнении с исходными данными: произошло статистически значимое увеличение показателя с $0,65 \pm 0,05$ до $0,88 \pm 0,06$ через месяц и до $0,84 \pm 0,08$ через 4 мес от начала гипотензивной терапии при исследовании на паттерн со 100%-ной контрастностью и с $0,64 \pm 0,05$ до $0,75 \pm 0,04$ и $0,79 \pm 0,04$ через 1 и 4 мес соответственно ($p = 0,001...0,046$). Динамика значений обратного соотношения Mag и MagD характеризует повышение воспроизводимости фазового ответа ГКС на стимул. Стоит отметить, что исходные значения Mag и MagD (при контрастности паттернов 100 и 85 %) находились в пределах нормальных значений, указанных в Инструкции по интерпретации протоколов данной системы для электрофизиологических исследований органа зрения, однако их обратное соотношение MagD/Mag (при контрастности паттернов 100 и 85 %) было значительно снижено относительно нормальных значений ($0,65 \pm 0,05$ и $0,64 \pm 0,05$ соответственно в сравнении с нормой, составляющей более 0,752). Это может свидетельствовать о ранних нарушениях функциональной активности ГКС в изучаемой когорте пациентов с начальной стадией ПОУГ. На фоне гипотензивной терапии через 1 и 4 мес от ее начала произошло не только увеличение средних показателей обратного соотношения MagD/Mag на оба варианта контрастности паттерна, но и переход этих значений в диапазон нормы (более 0,752) (см. таблицу).

Полученные данные свидетельствуют об увеличении амплитуд ответов, уменьшении фазовой изменчивости на протяжении теста и повышении воспроизводимости фазового ответа ГКС на стимул 100%-ной контрастности, а в ряде случаев и на стимул 85%-ной контрастности, т. е. о частичном улучшении функциональной активности ГКС на фоне снижения ВГД через 1 и 4 мес от начала гипотензивной терапии у пациентов с ПОУГ начальной стадии, ранее не получавших лечения. Таким образом, у пациентов с начальной стадией ПОУГ при минимальном нарушении полей зрения по данным пороговой компьютерной периметрии возможно частичное восстановление функциональной активности ГКС при снижении ВГД с помощью местной гипотензивной терапии. Аналогичные результаты —

частичное улучшение показателей ПЭРГ на фоне снижения ВГД, но после однократной инстилляции гипотензивного препарата — получены авторами исследования, в которое были включены пациенты с ПОУГ с высоким давлением, нормотензивной глаукомой, офтальмогипертензией, закрытоугольной глаукомой [6]. В нашем исследовании проведена оценка изменения ПЭРГ после курса гипотензивной терапии длительностью 1 и 4 мес в небольшой (12 пациентов), но однородной популяции с впервые выявленной ПОУГ начальной стадии.

С целью установления возможных взаимосвязей между уровнем снижения ВГД на фоне гипотензивной терапии и изменением параметров ПЭРГ мы провели корреляционный анализ показателя разницы исходного ВГД и ВГД через 1 или 4 мес после старта терапии и показателей ПЭРГ на соответствующем сроке наблюдения. Статистически значимых взаимосвязей не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях, коэффициент Спирмена).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с начальной стадией ПОУГ при минимальном нарушении со стороны полей зрения по данным пороговой компьютерной периметрии, ранее не получавших лечения, возможно частичное восстановление функциональной активности ГКС при снижении ВГД в результате непрерывной местной гипотензивной терапии аналогами простагландинов. ПЭРГ может являться методом оценки эффективности гипотензивной терапии глаукомы с точки зрения сохранения и улучшения функциональной активности ГКС. Результаты настоящего исследования также подтверждают и расширяют выводы, сделанные в ранних исследованиях, о ценности ПЭРГ для оценки эффективности гипотензивной терапии глаукомы.

Литература/References

- Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet Glob Health; 2021; 9 (2): e144–60. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7
- Sommer A., Katz J., Quigley H.A., et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. Arch Ophthalmol. 1991; 109 (1): 77–83. doi: 10.1001/archoph.1991.01080010079037
- Fry L.E., Fahy E., Chrysostomou V., et. al. The coma in glaucoma: Retinal ganglion cell dysfunction and recovery. Prog Retin Eye Res. 2018; 65: 77–92. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.001
- Calkins D.J. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. Prog Retin Eye Res. 2012; 31 (6): 702–19. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.07.001
- 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)].
- Ventura L.M., Porciatti V. Restoration of retinal ganglion cell function in early glaucoma after intraocular pressure reduction: a pilot study. Ophthalmology. 2005; 112 (1): 20–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.09.002
- Fiorentini A., Maffei L., Pirchio M., Spinelli D., Porciatti V. The ERG in response to alternating gratings in patients with diseases of the peripheral visual pathway. Invest. Ophthalmol Vis Sci. 1981; 21 (3): 490–3.
- Harrison J.M., O'Connor P.S., Young R.S., Kincaid M., Bentley R. The pattern ERG in man following surgical resection of the optic nerve. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1987; 28 (3): 492–9.
- Кириллова М.О., Зуева М.В., Цапенко И.В., Журавлева А.Н. Электрофизиологические маркеры доклинической диагностики глаукомной оптическойнейропатии. Российскийофтальмологическийжурнал. 2021; 14 (1): 35–41. [Kirillova M.O., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zhuravleva A.N. Electrophysiological markers of preclinical diagnosis of glaucomatous optic neuropathy. Russian ophthalmological Journal. 2021; 14 (1): 35–41 (in Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-35-41
- Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. Eur. J. Ophthalmol. 2001; 11(2): 41–9. doi: 10.1177/1120672101102s05

11. *Salgarello T., Giudiceandrea A., Calandriello L., et al.* Pattern electroretinogram detects localized glaucoma defects. *Translational Vision Science Technology*. 2018; 7 (5): 6. doi: 10.1167/tvst.7.5.6
12. *Ventura L.M., Porciatti V.* Pattern electroretinogram in glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2006; 17 (2): 196–202. doi: 10.1097/01.icu.0000193082.44938.3c
13. *Cvenkel B., Sustar M., Perovsek D.* Ganglion cell loss in early glaucoma, as assessed by photopic negative response, pattern electroretinogram, and spectral-domain optical coherence tomography. *Doc. Ophthalmol.* 2017; 135 (1): 17–28. doi: 10.1007/s10633-017-9595-9
14. *Field M.G., Alasif T., Baniasadi N., et al.* Facilitating glaucoma diagnosis with inter eye retinal nerve fiber layer asymmetry using spectral-domain optical coherence tomography. *J. Glaucoma*. 2016; 25 (2): 167–76. doi: 10.1097/IJG.0000000000000080
15. *Wu, N., Chen, Y., Yang, Y., Sun X.* The changes of corneal biomechanical properties with long-term treatment of prostaglandin analogue measured by Corvis ST. *BMC Ophthalmology*. 2020; 20 (1): 422. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01693-6>
16. *Bolívar G., Sánchez-Barahona C., Teus M., et al.* Effect of topical prostaglandin analogues on corneal hysteresis. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93 (6): 495–8. <https://doi.org/10.1111/aos.12689>
17. *Lindsey J.D., Crowston J.G., Tran A., Morris C., Weinreb R.N.* Direct matrix metalloproteinase enhancement of transscleral permeability. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48 (2): 752–5. doi: 10.1167/iov.06-0334

Вклад авторов в работу: Е.В. Тур — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание и редактирование статьи; Т.Ю. Кожевникова — сбор и обработка данных, редактирование статьи.

Authors' contribution: E.V. Tur — concept and design of the study; data processing, writing and editing of the article for publication; T.Yu. Kozhevnikova — data collection and processing, editing of the article.

Поступила: 10.01.2023. Переработана: 16.01.2023. Принята к печати: 18.01.2023

Originally received: 10.01.2023. Final revision: 16.01.2023. Accepted: 18.01.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Воровского, д. 64, Челябинск, 454092, Россия

Елена Владимировна Тур — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры глазных болезней, ORCID 0000-0001-6779-4608

ООО «Медицинская организация "Оптик-Центр"», ул. 40-летия Октября, д. 15, Челябинск, 454007, Россия

Татьяна Юрьевна Кожевникова — врач-офтальмолог

Для контактов: Елена Владимировна Тур,
elenavtur@gmail.com

South-Ural State Medical University, 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Elena V. Tur — Cand. of Med. Sci., assistant professor, assistant professor of chair of eye diseases, ORCID 0000-0001-6779-4608

Optic-Center Medical Organization, 15, 40-letya Oktyabrya St., Chelyabinsk, 454007, Russia

Tatyana Yu. Kozhevnikova — ophthalmologist

Contact information: Elena V. Tur,
elenavtur@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-96-100>

Хирургическое лечение синдрома «хлопающих век»

И.А. Филатова, Ю.П. Кондратьева[✉], И.М. Мохаммад, С.А. Шеметов, А.М. Майбогин

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

Цель работы — оценка эффективности хирургического лечения синдрома «хлопающих век». **Материал и методы.** Клиническую группу составили 23 пациента (46 глаз), в том числе 16 мужчин и 4 женщины, в возрасте $46,0 \pm 2,6$ года с синдромом «хлопающих век», из них прооперированы 20 пациентов (40 глаз) методом вертикального и горизонтального укорочения верхнего века с устранением или без устранения блефароптоза. Срок наблюдения составил от месяца до 10 лет. Фрагменты, резецированные во время операции, подвергали гистологическому исследованию. **Результаты.** Гистологическое исследование выявило снижение количества или отсутствие эластина в тарзальной пластине, разрушение пучков коллагеновых волокон, порок развития волосяных фолликулов на фоне признаков умеренного хронического воспаления. В послеоперационном периоде у всех пациентов полностью исчезли жалобы, вызванные непроизвольным выворотом верхнего века, достигнута максимальная симметрия глазных щелей. **Заключение.** Хирургическое лечение по предложенным нами технологиям позволяет получить максимально возможный анатомический результат при одноэтапном вмешательстве.

Ключевые слова: синдром «хлопающих век»; хирургическое лечение

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Филатова И.А., Кондратьева Ю.П., Мохаммад И.М., Шеметов С.А., Майбогин А.М. Хирургическое лечение синдрома «хлопающих век». Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 96-100. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-96-100>

Surgical treatment of the floppy eyelid syndrome

Irina A. Filatova, Yulia P. Kondratyeva[✉], Ihab M. Mohammad, Sergey A. Shemetov, Artemy M. Maybogin

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

Purpose: to evaluate the effectiveness of surgical treatment of the floppy eyelid syndrome. **Material and methods.** The clinical group consisted of 23 patients (46 eyes) with the floppy eyelid syndrome (16 men and 4 women), ave. aged $46,0 \pm 2.6$ years. Of these 20 patients underwent surgery for floppy eyelid syndrome by vertical and horizontal shortening of the upper eyelid with or without correction of blepharoptosis. The observation period ranged from 1 month to 10 years. Fragments resected during the operation were subjected to histological examination. **Results.** A histological study revealed a reduced quantity or absence of elastin in the tarsal plate, destruction of collagen fiber beams, malformation of hair follicles accompanied by moderate chronic inflammation. In the postoperative period, the complaints caused by involuntary ectropion of the upper eyelid disappeared in all patients, the palpebral fissures became maximally symmetric. **Conclusion.** Surgeries performed by our technologies result in the best possible anatomical arrangement of the upper eyelid within a single-stage procedure.

Keywords: floppy eyelid syndrome; surgical treatment

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the authors have no financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Filatova I.A., Kondratyeva Y.P., Mohammad I.M., Shemetov S.A., Maybogin A.M. Surgical treatment of the floppy eyelid syndrome. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 96-100 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-96-100>

Floppy eyelid syndrome (FES), или синдром «хлопающих век» (синдром «парусящего века», «спящего века»), впервые описан в 1981 г. W. Culbertson и H. Ostler [1]. Несмотря на то, что FES является одной из причин раздражения глаза и его вспомогательного аппарата, он редко диагностируется в клинической практике.

При синдроме «хлопающих век» пациенты чаще всего жалуются на покраснение, сухость, выделения и раздражение слизистой оболочки глаза, ощущение инородного тела, повышенную светочувствительность, отек и выворот век, а также на снижение зрения [2–4]. Такие пациенты длительно и безуспешно получают курсы медикаментозной терапии по поводу острого и/или хронического конъюнктивита, хронического блефарита и кератита [4].

По данным зарубежной и отечественной литературы, в 80 % случаев данный синдром наблюдается у мужчин, при этом возраст пациентов может варьировать от года до 83 лет. У многих из них наблюдается избыточная масса тела [5, 6], большинство страдают обструктивным ночным апноэ или гипопноэ [7]. Доказано, что в 40,19 % случаев симптоматика заболевания выявляется с обеих сторон [8], при этом она усиливается утром при пробуждении на той стороне, на которой привык спать пациент [1, 4].

Этиопатогенез FES до конца не изучен и может быть связан со многими системными заболеваниями, такими как нарушение метаболизма, синдром обструктивного апноэ во сне, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, нарушение эластичности кожи и изменение состава коллагена. В литературе представлены множественные возможные этиологические факторы синдрома, однако единого мнения ученых до сих пор нет. Подробно описан гистопатологический анализ после хирургического лечения, где помимо неспецифических признаков хронического воспаления выявлено значительное снижение количества эластина в тарзальной пластине и коже век [4, 9, 10].

Лечение синдрома «хлопающих век» в основном хирургическое, но иногда этого недостаточно для получения хорошего результата. В некоторых случаях также необходимо снижение массы тела и медикаментозная защита глаз для предотвращения таких осложнений, как кератит и язва роговицы.

В литературе описаны различные виды хирургического лечения: классическая блефаропластика, клиновидное иссечение тарзальной пластиинки верхнего века, пластика медиальной и латеральной связки век, трансплантация хряща, латеральная тарзорафия, а также сочетание нескольких видов хирургического лечения [1].

Мы в течение длительного времени наблюдали пациентов с FES и решили проанализировать собственный опыт хирургического лечения данной группы пациентов, которых

оперировали с применением предложенной нами комбинации нескольких методик.

ЦЕЛЬ работы — оценка эффективности хирургического лечения синдрома «хлопающих век» с применением комбинированных методик.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Все пациенты были обследованы и прооперированы в ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца на базе отдела офтальмопластической хирургии и глазного протезирования. Клиническую группу составили 23 пациента (46 глаз) в возрасте 35–69 лет (в среднем $46,0 \pm 2,6$ года) с синдромом «хлопающих век», из них прооперированы 20 пациентов (40 глаз), в том числе 16 мужчин и 4 женщины. Трое пациентов не были допущены до хирургического лечения из-за тяжелого общего соматического состояния. Следует отметить, что у троих пациентов ранее была выполнена операция по месту жительства по устранению блефароптоза (без эффекта), так как FES не был диагностирован.

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое исследование, включающее визометрию, статическую периметрию, биомикроскопию, тонометрию, прямую и обратную офтальмоскопию. Срок наблюдения за пациентами составил от месяца до 10 лет, в среднем $4,5 \pm 3,8$ года.

Пациенты предъявляли жалобы на чувство усталости и дискомфорта в глазах, на покраснение глаз и век, на слизистое отделяемое из глаз и выворот верхних век, особенно в ночное время. При осмотре выявлен самопроизвольный выворот верхнего века, блефароптоз и выраженный блефарохлязис. Верхнее веко было утолщено, его реберный край склонен, а межреберное пространство расширено. Тарзальная пластиинка практически не дифференцировалась, а в должном анатомическом месте отмечены ее отдельные фрагменты. У 2 (8,69 %) пациентов наблюдало снижение зрения, причиной которого было наличие дистрофических изменений роговицы (рис. 1–3).

Во всех случаях конъюнктива задней поверхности верхнего века была значительно изменена: отмечена ее рыхлость, застойные явления, отек, гипертрофические изменения, нередко сочетающиеся с фолликулярной реакцией. У всех пациентов наблюдалась кератопатия слабой степени. Во всех случаях была также выявлена избыточная длина ресничного края. Отмечена характерная атония тканей века из-за отсутствияенного каркаса — аномальная растяжимость век.

У 11 пациентов (13 глаз) был выявлен птоз верхнего века легкой (69,2 %) и средней (30,8 %) степени, при этом функция леватора составила от 7 до 15 мм.

У всех пациентов отмечен отягощенный соматический анамнез: ожирение, сахарный диабет, кетоацидоз, гипертоническая болезнь и др.



Рис. 1. Избыток и атония тканей верхнего века при синдроме «хлопающих век»

Fig. 1. Excess and stretched upper eyelid in “Floppy eyelid” syndrome



Рис. 2. Избыток длины верхнего века и отсутствие тарзальной пластиинки при синдроме «хлопающих век»

Fig. 2. Excess of upper eyelid length and absence of the tarsal plate in the “Floppy eyelid” syndrome



Рис. 3. Самопроизвольный выворот при синдроме «хлопающих век»

Fig. 3. Spontaneous inversion of upper eyelid in “Floppy eyelid” syndrome

Хирургическое лечение этих пациентов выполнено с помощью радиоволнового аппарата Surgitron (США), который работает с частотой 3,8–4,0 МГц, входящей в диапазон коротких волн. Данный радиочастотный хирургический прибор имеет 3 режима работы: I режим — разрез без коагуляции ткани, II режим — разрез и легкая коагуляция, III режим — гемостаз тканей со стандартным набором сменных электродов [11, 12]. Все манипуляции проходили с использованием защитной линзы на роговице глаза. Хирургические вмешательства проводили под местной анестезией с нейролептаналгезией, в редких случаях под наркозом.

Техника операции вертикального и горизонтального укорочения верхнего века. Горизонтальный разрез кожи выполняли в проекции складки верхнего века в 7–9 мм от линии ресниц с использованием радиоволнового прибора (мощность 11–13 Вт) с игольчатым электродом. Иссекали выраженные избытки кожи и круговой мышцы. Гемостаз выполняли тупоконечным утолщенным электродом в виде конуса. Далее проводили вертикальный сквозной разрез перпендикулярно краю верхнего века через всю аномальную тарзальную пластинку в проекции наружной трети верхнего века длиной 15–18 мм. После гемостаза методом сопоставления без натяжения определяли избыточную длину края верхнего века, после чего выполняли второй вертикальный разрез длиной 15–18 мм (рис. 4). Таким образом, иссекали избыточную часть верхнего века клиновидной формы (рис. 5). Затем после гемостаза края века сопоставляли в правильном анатомическом положении, заднее и переднее ребро фиксировали тракционным швом через нижнее веко (пролен 6,0) (рис. 6). Рану ушивали вертикально послойно узловыми швами (викрил 6,0). Рану кожи вдоль верхнего века ушивали непрерывным швом (викрил 6,0). Завершали операцию инъекцией антибиотика широкого спектра действия, обработкой швов мазью (например, флоксалом), накладывали тугую бинтовую повязку на 3–5 сут.

Техника операции вертикального и горизонтального укорочения верхнего века с устранением блефароптоза. Горизонтальный разрез кожи выполняли в проекции складки верхнего века в 7–9 мм от линии ресниц с использованием радиоволнового прибора (мощность 11–13 Вт) с игольчатым электродом. Иссекали значительные избытки кожи и круговой мышцы. Гемостаз выполняли тупоконечным утолщенным электродом в виде конуса. Далее проводили вертикальный сквозной разрез перпендикулярно краю верхнего века через всю тарзальную пластинку в проекции наружной трети верхнего века длиной 15–18 мм. После гемостаза методом сопоставления без натяжения определяли избыточную длину края верхнего века, после чего выполня-

ли второй вертикальный разрез длиной 15–18 мм (рис. 4). Таким образом, иссекали избыточную часть верхнего века клиновидной формы (рис. 5). После гемостаза края века сопоставляли в правильном анатомическом положении (рис. 6). Вдоль верхнего века выделяли апоневроз леватора. Выполняли пластику в виде дубликатуры апоневроза леватора (викрил 6,0) до поднятия краев верхнего века над зрачком. Заднее и переднее ребро верхнего века фиксировали тракционным швом через нижнее веко (пролен 6,0). Рану ушивали вертикально послойно узловыми швами (викрил 6,0). Рану кожи вдоль верхнего века ушивали непрерывным швом (викрил 6,0). Накладывали дополнительные швы для формирования складки верхнего века. Завершали операцию инъекцией антибиотика широкого спектра действия, обработкой швов мазью (например, флоксалом), накладывали тугую бинтовую повязку на 3–5 сут.

После хирургического лечения все пациенты получали местную противовоспалительную и антибактериальную терапию в течение 14–30 дней, слезозаменительную терапию — 2 мес, швы (викрил 6,0) снимали на 10-е сутки после операции, тракционный шов — через 30 дней (пролен 6,0).

Фрагменты, резецированные во время операции, подвергали гистологическому исследованию на базе отдела патологической анатомии и гистологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По нашим наблюдениям, в 20 % случаев масса тела пациентов незначительно превышала возрастную норму, в 80 % — масса тела была избыточная. У 3 пациентов хирургическое лечение было отсрочено из-за полной декомпенсации мейбомиевых желез.

Выявлена также следующая патология: блефароптоз верхнего века — 11 (47,8 %) пациентов, выворот верхнего века — 17 (73,9 %) пациентов, блефарохлязис — 23 (100 %) пациента, хронический блефарит — 23 (100 %) пациента, эпителиопатия роговицы — 18 (78,3 %) пациентов, дистрофия роговицы — 2 (8,69 %) пациента.

У 80 % пациентов наблюдалась изменения структуры кожи: «слоновая кожа», уплотнение эпидермиса, множественные расширенные и закупоренные поры, атеромы, милии.

Гистологическое исследование выявило снижение количества или отсутствие эластина в тарзальной пластине, разрушение пучков коллагеновых волокон, порок развития волоссяных фолликулов на фоне признаков умеренного хронического воспаления (рис. 7).



Рис. 4. Этап хирургического лечения при синдроме «хлопающих век»: иссечен клиновидный фрагмент избыточных тканей верхнего века.

Fig. 4. Stage of surgical treatment in “Floppy eyelid” syndrome: wedge-shaped fragment of the upper eyelid



Рис. 5. Резецированный фрагмент верхнего века при синдроме «хлопающих век»

Fig. 5. Resected fragment of upper eyelid in “Floppy eyelid” syndrome



Рис. 6. Этап хирургического лечения при синдроме «хлопающих век»: сопоставлены края века после резекции в правильном анатомическом положении, проведен тракционный шов

Fig. 6. Stage of surgical treatment in “Floppy eyelid” syndrome: the edges of the eyelid after resection are in the correct anatomical position, a traction suture is performed

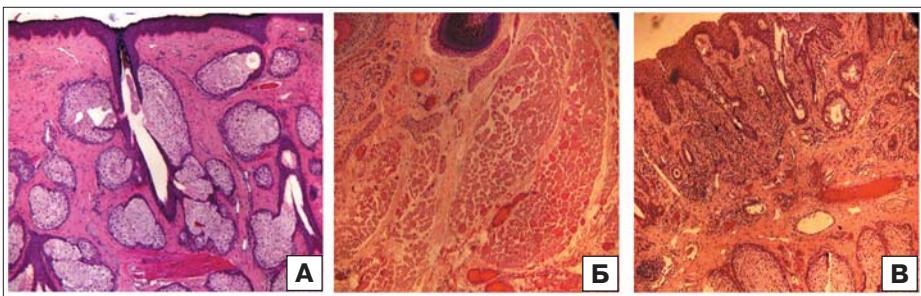


Рис. 7. Гистопрепарат века. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$. А — кожа века с признаками фиброза в ретикулярном слое дермы и выраженной гиперплазией придаточных сальных желез. Б — фрагмент дермы с признаками гипертрофии и белковой дистрофии мышечной ткани, в мышечных пучках отмечается исчезновение отдельных мышечных волокон с замещением фиброзной тканью. В — фрагмент дермы с признаками акантоза эпидермиса и выраженной кругл клеточной воспалительной инфильтрацией в сосочковом слое

Fig. 7. Morphological picture. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 100$. А — eyelid skin with signs of fibrosis in the reticular layer of the dermis and pronounced hyperplasia of the accessory sebaceous glands. Б — the fragment of the dermis with signs of hypertrophy and protein dystrophy of muscle tissue; in the muscle bundles, the disappearance of individual muscle fibers with the replacement of fibrous tissue is noted. В — the fragment of the dermis with signs of acanthosis of the epidermis and pronounced round-cell inflammatory infiltration in the papillary layer

Состояние век оценивали до операции, на первой перевязке (через 3–5 дней после операции), через 10 дней, через 1, 3, 6 мес после операции и через год. Эффективность хирургического лечения оценивали по следующим критериям: отсутствие или уменьшение жалоб на чувство инородного тела, отсутствие отделяемого и дискомфорта в глазах, уменьшение гиперемии век, отсутствие выворота верхнего века в покое, при зажмуривании, во сне, при птозах уменьшение MRD. У всех пролеченных пациентов отмечали полное исчезновение жалоб, вызванных непроизвольным выворотом верхнего века. Помимо полученных результатов была достигнута максимальная симметрия глазных щелей (рис. 8).

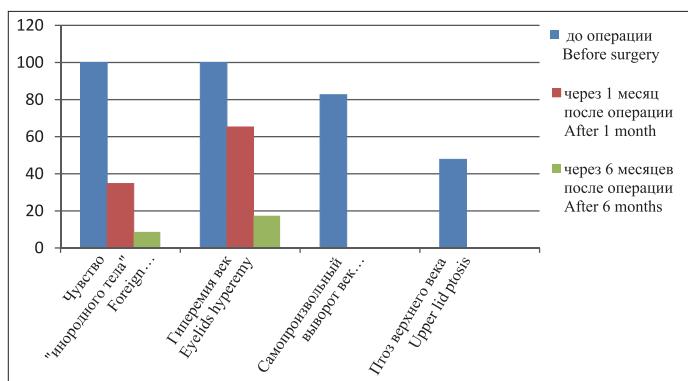


Рис. 8. Эффективность хирургического лечения

Fig. 8. Surgical treatment effectiveness

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе есть данные, что синдром «хлопающих век» часто сочетается с блефаритом и мейбомиитом [13], вследствие чего у пациентов наблюдается синдром сухого глаза, а при его осложнении — кератит и другие дистрофические изменения роговицы [14–17]. В работе Е.Е. Гришиной и соавт. доказано, что повышение активности фермента эластазы приводит к уменьшению количества эластических волокон и патологии хрящевой ткани, что вызывает атонию хрящевой пластиинки век [8].

Основное лечение синдрома «хлопающих век» хирургическое, направлено на предотвращение выворота и птоза век, устранение блефарохалазиса и защиту глазной поверхности. Зачастую из-за запущенности процесса пациенту необходимо несколько этапов хирургического лечения. Своевременная диагностика и лечение синдрома «хлопающего века» предупреждает развитие язвы роговицы [6].

Наш опыт демонстрирует, что, несмотря на сложности и разнообразные изменения всех структур века, хирургическое лечение по предложенным нами технологиям позволяет получить максимально хороший анатомический результат при одноэтапном вмешательстве. А восстановление анатомии века способствует значительному уменьшению или исчезновению клинических проявлений раздражения глаза: дискомфорта и чувства «иностранныго тела» в глазах, покраснения глаз и век, слизистого отделяемого, самопроизвольного выворота век и т. д. (рис. 9).

Считаем необходимым обратить внимание офтальмохирургов, специализирующихся на пластике век, что синдром может быть некорректно диагностирован (как трихиаз, птоз, выворот век), что в свою очередь может повлечь за собой неверную тактику хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для правильной тактики ведения пациентов с синдромом «хлопающего века» важна ранняя диагностика этого заболевания. Хирургический подход позволяет обеспечить максимальный комфорт больному глазу и достичь хорошего косметического результата. Предложенная нами комбинация хирургических методик позволяет получить желаемый эффект за один этап. Правильно подобранные хирургическое и медикаментозное лечение обеспечивает идеальные условия для защиты роговицы. Однако учитывая сопутствующую соматическую патологию в большинстве случаев для хорошего функционального результата и отсутствия осложнений, кроме хирургического лечения и ранней своевременной диагностики, необходимо также лечение пациента у смежных специалистов.

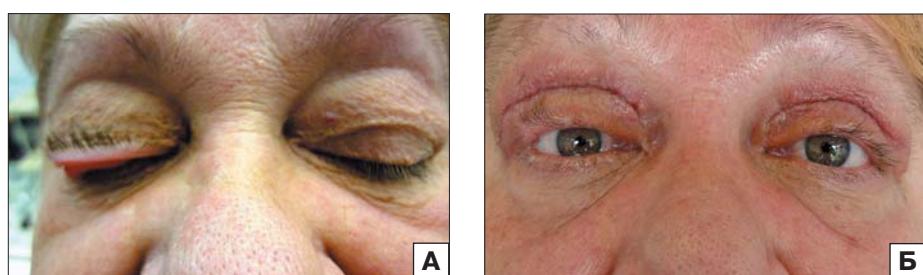


Рис. 9. Пациентка с синдромом «хлопающих век». А — до операции. Б — через месяц после операции

Fig. 9. A patient with “Floppy eyelid” syndrome. А — before surgery. Б — 1 month after surgery

Литература/References

1. Culbertson W.W., Ostler H.B. The floppy eyelid syndrome. Am. J. Ophthalmol. 1981; 92(4): 568–75. doi: 10.1016/0002-9394(81)90652-8
2. Leibovitch I, Selva D. Floppy eyelid syndrome: clinical features and the association with obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2006; 7(2): 117–22. doi: 10.1016/j.sleep.2005.07.001
3. Robert P.-Y. Sleep with eyes wide open. Sleep Med. 2006; 7 (2): 97–9. doi: 10.1016/j.sleep.2005.12.007
4. Taban M, Taban M, Perry J.D. Plasma leptin levels in patients with floppy eyelid syndrome. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2006 Sep-Oct; 22 (5): 375–7. doi: 10.1097/01.iop.0000235497.34188.c1
5. Din N, Vasquez-Perez A, Ezra D.G., Tuft S.J. Serious corneal complications and undiagnosed floppy eyelid syndrome: A case series and a 10-year retrospective review. J. Curr Ophthalmol. 2019; 31 (2): 225–8. doi: 10.1016/j.joco.2019.03.003
6. Fowler A.M., Dutton J.J. Floppy eyelid syndrome as a subset of lax eyelid conditions: relationships and clinical relevance (an ASOPRS thesis). Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2010; 26 (3): 195–204. doi: 10.1097/IOP.0b013e3181b9e37e
7. Pham T.T., Perry J.D. Floppy eyelid syndrome. Curr. Opin. Ophthalmol. 2007; 18 (5): 430–3. doi: 10.1097/ICU.0b013e3282ced08e
8. Гришина Е.Е., Рябцева А.А., Белова Т.В. Синдром «вялых век». Альманах клинической медицины. 2015; 36: 71–3. [Grishina E.E., Ryabtseva A.A., Belova T.V. Floppy eyelid syndrome. Almanac of clinical medicine. 2015; 36: 71–3 (in Russian)].
9. McNab A.A. Floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnea. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 1997; 13 (2): 98–114. doi: 10.1097/00002341-199706000-00005
10. Ezra D.G., Beaconsfield M., Sira M., et al. The associations of floppy eyelid syndrome: a case control study. Ophthalmology. 2010; 117 (4): 831–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.09.029
11. Schlotz-Schrehardt U., Stajkovic M., Hofmann-Rummelt C., et al. The pathogenesis of floppy eyelid syndrome: involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. Ophthalmology. 2005; 112 (4): 694–704. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.031
12. Miyamoto C., Santo L.C.E., Roisman L., et al. Floppy eyelid syndrome: review. Síndrome edafrouxid o palpebral: revisão da literatura. Arq. Bras. Oftalmol. 2011; 74 (1). <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492011000100016>. Available at: <https://www.scielo.br/j/abo/a/6SKLfHF3S3VWn8QTs9MF9Jp/?lang=en>
13. Amino G., Davi G., Santella M. Oculoplastic surgery with radiofrequency. Milano: FullImage Edition; 1999.
14. Филатова И.А. Внедрение современной высокотехнологичной методики — радиоволновой хирургии в пластической офтальмологии. Электронный журнал «Регенеративная хирургия». 2015; 1 (спец): 35–7. [Filatova I.A. The Introduction of modern high-tech technique — radio wave surgery in ophthalmic plastic surgery. Electron zhurnal «Regenerativnaya khirurgiya». 2015; 1 (special): 35–7 (in Russian)]. Available at: <http://reg-surgery.ru/currNumber.htm#fil>
15. Gonnering R.S., Sonnenland P.R. Meibomian gland dysfunction in floppy eyelid syndrome. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 1987; 3 (2): 99–103. doi: 10.1097/00002341-19870302-00009
16. Liu D.T., Di Pascuale M.A., Sawai J., Gao Y.Y., Tseng S.C. Tear film dynamics in floppy eyelid syndrome. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005; 46 (4): 1188–94. doi: 10.1167/iovs.04-0913
17. Acar M., Firat H., Acar U., Ardic S. Ocular surface assessment in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Sleep Breath. 2013; 17 (2): 583–8. doi: 10.1007/s11325-012-0724-0

Вклад авторов в работу: И.А. Филатова — концепция и дизайн работы, сбор данных, научное редактирование; Ю.П. Кондратьева, И.М. Мохаммад, С.А. Шеметов — сбор и обработка данных, написание статьи; А.М. Майбогин — проведение гистологических исследований.
Authors' contribution: I.A. Filatova — concept and design of the study, data collection and interpretation, editing of the article; Yu.P. Kondratieva, I.M. Mohammad, S.A. Shemetov — data collection, writing of the article; A.M. Maybogin — performing of histological studies.

Поступила: 30.11.2021. Переработана: 05.12.2021. Принята к печати: 08.12.2021

Originally received: 30.11.2021. Final revision: 05.12.2021. Accepted: 08.12.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Ирина Анатольевна Филатова — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела пластической хирургии и глазного протезирования

Юлия Петровна Кондратьева — канд. мед. наук, заведующая отделением пластической хирургии и глазного протезирования

Мохаммад Ихаб Мохаммад Джамиль — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела пластической хирургии и глазного протезирования

Сергей Александрович Шеметов — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела пластической хирургии и глазного протезирования

Артемий Михайлович Майбогин — врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения

Для контактов: Юлия Петровна Кондратьева,
oftal-julia@yandex.ru

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

Irina A. Filatova — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of plastic surgery and eye prosthetics

Yulia P. Kondratieva — Cand. of Med. Sci., head of plastic surgery and eye prosthetics unit

Mohammad Ihab Mohammad Jamil — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist of the department of plastic surgery and ocular prosthetics

Sergey A. Shemetov — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist of the department of plastic surgery and ocular prosthetics

Artemy M. Maybogin — pathologist of the pathoanatomical department

Contact information: Yulia P. Kondratieva,
oftal-julia@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-101-106>



Клиническая эффективность персонифицированного расчета интраокулярной линзы у детей с врожденной катарактой при риске аномального рефрактогенеза

Л.С. Хамраева¹, Н.Х. Латипова², Д.У. Нарзуллаева¹

¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт, ул. Богишамол, д. 223, Ташкент, 100140, Узбекистан

² Университет информационных технологий, ул. Амир-Темура, д. 108, Ташкент, 100200, Узбекистан

Цель работы — оценка клинической эффективности формулы SRK II с поправочным коэффициентом Rm для определения силы интраокулярной линзы (ИОЛ) у детей с врожденной катарактой (ВК) из группы риска псевдофакической миопии. **Материал и методы.** Комплексное обследование 48 детей (86 глаз) с ВК включало визометрию, тонометрию, тонографию, биомикроскопию, кератометрию, офтальмоскопию, ультразвуковое исследование, пахиметрию. Для определения силы ИОЛ использована формула SRK II с добавлением разработанного нами персонифицированного поправочного коэффициента Rm . Обследованные дети были разделены на две группы. В 1-ю, основную, включены 22 (42 глаза) ребенка, в данной группе расчет силы ИОЛ проводился с учетом Rm . Во 2-ю, контрольную, вошли 26 (44 глаза) детей, расчет силы ИОЛ в этой группе проводился по традиционной формуле SRK II с учетом возрастной гипокоррекции рефракции, но без коэффициента Rm . **Результаты.** Использование поправочного коэффициента Rm позволило достигнуть целевой рефракции у детей с риском развития псевдофакической близорукости (основная группа) в 83,3 % случаях (против 45,4 % случаев в группе контроля) и уменьшить развитие сильной относительно возраста рефракции на 37,9 %. У детей основной группы острота зрения повысилась до $0,500 \pm 0,001$, в группе контроля — до $0,200 \pm 0,001$. **Заключение.** Метод расчета оптической силы ИОЛ с применением персонифицированного поправочного коэффициента Rm по формуле SRK II — $R - Rm$ может быть рекомендован для применения в клинической практике для детей из группы риска аномального рефрактогенеза.

Ключевые слова: врожденная катаракта; хирургическое лечение; расчет силы интраокулярной линзы; аномальный рефрактогенез; псевдофакическая миопия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Хамраева Л.С., Латипова Н.Х., Нарзуллаева Д.У. Клиническая эффективность персонифицированного расчета интраокулярной линзы у детей с врожденной катарактой при риске аномального рефрактогенеза. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 101-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-101-106>

Clinical efficacy of individual intraocular lens calculation in children with congenital cataract at risk of abnormal refraction

Lola S. Khamraeva¹, Nadira Kh. Latipova², Dildora U. Narzullaeva¹ 

¹ Tashkent Pediatric Medical Institute, 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan

² University of Information Technology, 108, Amir Temur St., 100200, Tashkent, Uzbekistan
diladora@mail.ru

Purpose. To assess the clinical efficacy of the SRK II formula with a correction factor Rm in children with congenital cataracts who are at risk of pseudophakic myopia. **Material and methods.** A complex examination of 48 children (86 eyes) with congenital cataracts involved visometrics, tonometry, tonography, biomicroscopy, keratorefraction, ophthalmoscopy, ultrasonography, and pachymetry. To determine the IOL power, we used the SRK II formula supplemented with the individual correction factor Rm, proposed by the authors. The examined children were divided into 2 groups. The main group 1 included 22 patients (42 eyes), for which the IOL power was calculated with the Rm factor. The control group 2 consisted of 26 patients (44 eyes) for which the IOL power was calculated according to the traditional SRK II formula using age-related hyporefraction of refraction but without the Rm coefficient. **Results.** The correction factor Rm, allowed us to achieve the targeted refraction in children who were at risk of developing pseudophakic myopia in 83.3 % of cases of the main group (versus 45.4 % of the control group cases) and reduce the development of high age-related refraction by 37.9 %. In children of the main group, visual acuity reached, on average, 0.5 ± 0.001 , while in the control group it was also higher but only reached 0.200 ± 0.001 . **Conclusion.** The method of calculating the IOL optical power involving an individual correction factor Rm, according to the formula: SRK II – R – Rm can be recommended for clinical practice focused on children at risk of abnormal refractogenesis.

Keywords: congenital cataract; surgical treatment; calculation of intraocular lens power; abnormal refractogenesis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the authors have no financial interest in the submitted materials or methods

For citation: Khamraeva L.S., Latipova N.Kh., Narzullaeva D.U. Clinical efficacy of individual intraocular lens calculation in children with congenital cataract at risk of abnormal refraction. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 101-6 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-101-106>

Одним из важнейших компонентов успешного лечения врожденной катаракты (ВК) у детей после ее экстракции является ранняя, полная и постоянная коррекция развивающейся афакии. Адекватная коррекция афакии позволяет в перспективе достигнуть высоких зрительных функций. В связи с этим в лечении ВК особую роль играет выбор и расчет силы интраокулярной линзы (ИОЛ) [1–3].

Точное определение преломляющей силы ИОЛ для детей в настоящее время является спорным вопросом, так как ее расчет включает переменные биометрические показатели глазного яблока и рефракции. Внедрение в детскую офтальмологию интраокулярной коррекции привело к тому, что появился ряд проблем, связанных с развивающимися осложнениями в виде аметропии, анизометропии и расстройствами бинокулярного зрения, которые затрудняют процесс адаптации ребенка в обществе и тем самым переносят медицинскую проблему в плоскость социальной. В связи с вышеизложенным оптимизация лечения ВК с коррекцией аметропии у детей с афакией и артифакией является одной из актуальных проблем современной офтальмохирургии [4, 5].

ЦЕЛЬ работы — оценка клинической эффективности введения в формулу расчета оптической силы ИОЛ (SRK II) поправочного коэффициента для достижения целевой рефракции у детей с ВК из группы риска аномального рефрактогенеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выборка обследуемых детей включала 48 пациентов (86 глаз), в том числе 25 (52 %) мальчиков и 23 (48 %) девочки, с ВК, получавших лечение в глазном отделении клиники Ташкентского педиатрического медицинского института. Всем пациентам выполнена экстракапсулярная экстракция катаракты. При имплантации ИОЛ использовали гидрофобные моноблочные сферо-сферические линзы Acrysof (Alcon) и гидрофильные линзы OcuFlex. Обследование включало визометрию, тонометрию, тонографию, биомикроскопию, кератометрию, офтальмоскопию, ультразвуковую биометрию, пахиметрию.

Для статистической обработки результатов использовали линейную аппроксимацию и регрессионно-логистическую модель.

Метод определения поправочного коэффициента Rm, вводимого в формулу персонифицированного расчета оптической силы ИОЛ. Поправочный коэффициент Rm вводили в формулу SRK II с возрастной гипокоррекцией:

$$P = [(A - 2,5 \times L - 0,9 \times K) - R] - R m \quad (1),$$

где P — оптическая сила ИОЛ (дптр), A — константа, определяемая производителем ИОЛ, L — длина передне-задней оси (ПЗО) глаза (мм), определявшаяся у каждого ребенка индивидуально, K — преломляющая сила роговицы (дптр), определявшаяся у каждого ребенка индивидуально, R — показатель возрастной остаточной рефракции, дптр (табл. 1).

R_m — поправочный коэффициент (дптр) — определялся по формуле $R_m = \text{ПЗО}_p \times 0,82$, где ПЗО_p (мм) — величина среднестатистического физиологического прироста ПЗО глаза ребенка к моменту завершения физиологического роста глазного яблока — 15 лет (табл. 2), вычисляется на основании данных М.Д. Агатовой, которые приводятся в статье Т.Б. Кругловой и Л.Б. Кононова [7].

0,82 (дптр/мм) — константа, определена математическим путем в результате проведенного нами ранее корреляционного анализа динамики рефракции и прироста

Таблица 1. Величина остаточной рефракции у детей разного возраста [6]

Table 1. The value of residual refraction in children of different ages [6]

Возраст ребенка Child's age	Остаточная рефракция, дптр Residual refraction, D
1,9 месяца month	+10
2,9–3,9 месяца month	+9
4,0–5,9 месяца month	+8
6,0–11,9 месяца month	+7
1,0–1,9 года years	+6
2,0–3,9 года years	+5
4,0–4,9 года years	+4
5,0–5,9 года years	+3
6,0–6,9 года years	+2
7,0–7,9 года years	+1,5
8,0–9,9 года years	+1
10,0–13,9 года years	+0,5
>14 лет years	Plano

Таблица 2. Среднестатистический физиологический прирост ПЗО (мм) глаза у детей разного возраста

Table 2. Average increase in axial length (AL, mm) of the eye in children of different ages

Возраст Age	ПЗО _p AL increase
До месяца Up to month	6,24
1–2 месяца months	5,17
2–3 месяца months	4,2
3–4 месяца months	4,2
4–5 месяцев months	4,2
5–6 месяцев months	3,3
6–7 месяцев months	3,37
7–8 месяцев months	3,1
8–9 месяцев months	3,0
9–10 месяцев months	3,0
10–11 месяцев months	2,7
11–12 месяцев months	2,7
1–2 года years	2,45
2–3 года years	2,28
3–4 года years	1,8
4–5 лет years	1,4
5–6 лет years	1,2
6–7 лет years	1,0
7–8 лет years	0,8
8–9 лет years	0,6
9–10 лет years	0,4
10–11 лет years	0,2
11–12 лет years	0,1
12–13 лет years	0,1
13–15 лет years	0

ПЗО глаза детей с артифакцией в возрасте от года до 5 лет (на момент имплантации ИОЛ) с выявленным аномальным рефрактогенезом (псевдофакическая миопия). Динамика рефракции и прирост значений ПЗО глаза детей через 3–36 мес после экстракции ВК с имплантацией ИОЛ статистически обработаны с использованием линейной аппроксимации экспериментальных данных и графика зависимости (рис. 1).

При этом установлено, что величина усиления рефракции (миопизация) при артифакции с увеличением ПЗО глаза на 1 мм не соответствует 3,0 дптр, которые являются типичными для физического глаза, а составляет в среднем 0,82 дптр/мм.

Для определения клинической эффективности коэффициента R_m мы провели исследование в группе детей с ВК с риском усиления рефракции после экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ. Риск устанавливали согласно прогнозу с учетом выявленных у детей значимых факторов риска (табл. 3).

При выявлении у ребенка указанных факторов с суммой баллов, равной 5 и более, вероятность (риск) развития миопической рефракции при артифакции будет равна 81–100 %.

Риск оценивают по формуле:

$$R = \sum (f_1 + f_2 + \dots)$$

где R — риск, Σ — сумма факторов, f — количественный эквивалент фактора в баллах, 1, 2 — порядковый номер фактора.

При $R < 5$ риск не установлен. При $R \geq 5$ риск установлен, и пациенты включаются в группу риска.

Все обследованные нами пациенты были разделены на 2 группы. В первую, основную, включены 22 (42 глаза) ребенка, в данной группе расчет силы ИОЛ проводился по рекомендуемой формуле (1). Во вторую, контрольную, вошли 26 (44 глаза) детей, расчет силы ИОЛ в указанной группе проводился по традиционной формуле SRK II с учетом возрастной гипокоррекции рефракции без коэффициента R_m .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ показателей рефракции детей, проведенный через 3 мес после экстракции ВК с имплантацией ИОЛ, позволил выявить отклонение от запланированной целевой рефракции в основной группе в 9,6 %, в контрольной — в 41 % случаях. В группе контроля зарегистрирована миопия легкой степени в 4,6 % и эмметропия, несоразмерная возрасту (усиление рефракции), в 36,4 % случаях соответственно (табл. 4).

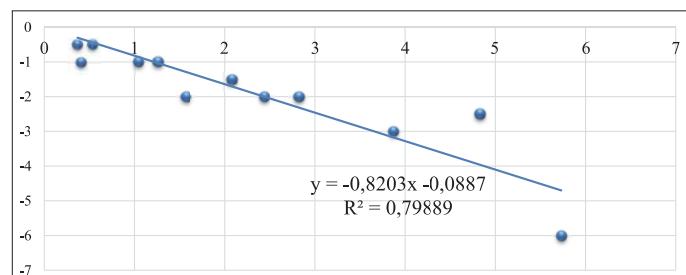


Рис. 1. Динамика рефракции и величины ПЗО глаза у детей с псевдофакической миопией (график зависимости). Ось абсцисс — динамика аксиального размера глазного яблока (x_i , мм), ось ординат — динамика рефракции (y_i , дптр)

Fig. 1. Dynamics of refraction and the value of the AL of the eye in children with pseudophakic myopia (dependence graph). The abscissa axis is the dynamics of the axial size of the eyeball (x_i , mm), the ordinate axis is the dynamics of refraction (y_i , dptr)

Таблица 3. Количественные эквиваленты факторов риска развития миопии при артифакции в баллах
Table 3. Quantitative equivalents of risk factors for the development of myopia in pseudophakia in points

Номер фактора Factor number	Наименование фактора Factor name	Баллы Points
1	Величина ПЗО глазного яблока на момент имплантации ИОЛ выше возрастной среднестатистической нормы на 0,2 мм и более Axial length of the eyeball at the time of IOL implantation is 0.2 mm or more higher than the average age norm	3
2	Рождение ребенка от первой беременности The birth of a child from the first pregnancy	3
3	AL/CR ≥ 3,0	3
4	Миопия парного глаза Myopia in fellow eye	3
5	Возраст ребенка на момент имплантации от года до 4 лет The age of the child at the time of implantation is from 1 to 4 years	1
6	Косоглазие более 4 пр. дптр Strabismus more than 4 prism D	2
7	Наследственная отягощенность по миопии Hereditary burden of myopia	3
8	Вес ребенка при рождении ниже 3200 г Baby weight at birth less than 3200 gr	1
9	Родственный брак у родителей ребенка Consanguineous marriage of the child's parents	2
10	Пребывание ребенка на свежем воздухе менее часа в день Child's exposure to fresh air less than 1 hour per day	2
11	Напряжение фиброзной капсулы глаза: Р ≤ 180 мм рт. ст. Tension of the eye fibrous capsule: P ≤ 180 mm Hg	3
12	Значительные зрительные нагрузки у ребенка вблизи (более 3 ч в день) Significant near vision stress of the child more than 3 hours per day	2
13	Уровень Са в крови менее 1,8 ммоль /л The level of the blood Ca less than 1.8 mmol/l	2

Таблица 4. Динамика рефракции детей через 3 мес после имплантации ИОЛ
Table 4. Dynamics of refraction in children after 3 months from IOL implantation

Группы Groups	Рефракция Refraction					
	гиперметропия, соответствующая возрасту (целевая рефракция) age-appropriate hyperopia (target refraction)		эмметропия, несоразмерная возрасту emmetropia disproportionate to age		миопия слабой степени low myopia	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Основная Main n = 42	38	90,4	4	9,6	—	—
Контрольная Control n = 44	26	59	16	36,4	2	4,6

Примечание. Здесь и в таблицах 5, 6: n — количество глаз.

Note. Here and in the tables 5, 6: n — the number of eyes.

Изучение динамики рефракции детей через 12 мес после экстракции ВК с имплантацией ИОЛ позволило выявить отклонение от запланированной целевой рефракции в основной группе в 16,6 %, в контрольной — в 54,5 % случаях. В группе контроля выявлена миопия легкой степени в 13,6 % и эмметропия, несоразмерная возрасту (усиление рефракции), в 40,9 % случаях соответственно. Целевой рефракции удалось достигнуть в основной группе в 83,3 %, в контрольной — в 45,4 % случаях (табл. 5).

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что персонифицированный поправочный коэффициент Rm, введенный в формулу SRK II, у детей с риском развития псевдофакической близорукости позволяет достигнуть целевой рефракции в 83,3 % случаях (против 45,4 % случаев в группе контроля) и уменьшить развитие сильной (относительно возраста) рефракции на 37,9 %.

У детей основной группы острота зрения достигла в среднем $0,500 \pm 0,001$, в группе контроля — $0,200 \pm 0,001$ (рис. 2, табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные литературы показывают, что в настоящее время наиболее важными вопросами детской офтальмохирургии являются проблемы, связанные с состоянием и динамикой преломляющей силы оптической системы и расчетом целевой рефракции при росте глаза, сопровождающемся формированием зрительного анализатора. Исследования многих авторов свидетельствуют о превалировании сильной рефракции при артифакции у детей, т. е. миопизации [5–10]. Несмотря на существование большого количества формул расчета ИОЛ для взрослых, неизвестно, какие из них более корректны при расчете силы ИОЛ у детей. Отсутствуют также

Таблица 5. Динамика рефракции детей через 12 мес после имплантации ИОЛ
Table 5. Dynamics of refraction in children after 12 months from IOL implantation

Группы Groups	Рефракция Refraction					
	гиперметропия, соответствующая возрасту (целевая рефракция) age-appropriate hyperopia (target refraction)		эмметропия, несоразмерная возрасту emmetropia disproportionate to age		миопия слабой степени low myopia	
	абс. abs.	абс. abs.	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Основная Main n = 36	30	83,3	6	16,6	—	—
Контрольная Control n = 44	20	45,4	18	40,9	6	13,6

Таблица 6. Острота зрения у детей до и после операции* (M ± m)
Table 6. Children visual acuity before and after surgery* (M ± m)

	Острота зрения Visual acuity		
	до операции before surgery	после операции after surgery	
		через 3 мес after 3 months	через 12 мес after 12 months
Основная группа Main groups	0,030 ± 0,001 n = 42	0,2700 ± 0,0015 n = 42	0,500 ± 0,001 n = 36
Критерий Стьюдента Student's t-test		t = 133,3 (p ≤ 0,05)	t = 226,27 (p ≤ 0,05)
Контрольная группа Control group	0,030 ± 0,001 n = 44	0,150 ± 0,002 n = 44	0,200 ± 0,001 n = 44
Критерий Стьюдента Student's t-test		t = 53,67 (p ≤ 0,05)	t = 155,56 (p ≤ 0,05)

Примечание. * — экстракапсулярная экстракция катаракты с имплантацией ИОЛ.

Note. * — extracapsular cataract extraction with IOL implantation.

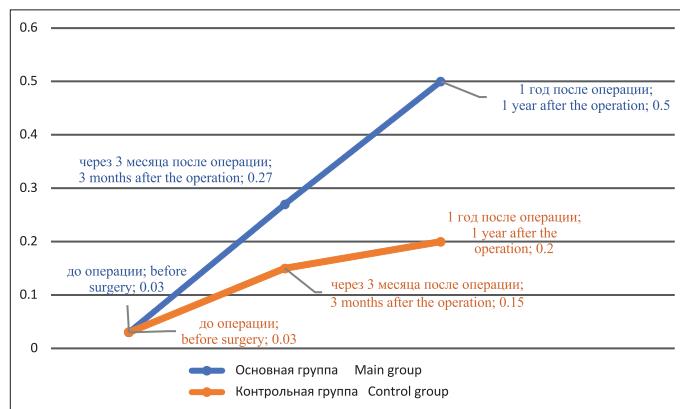


Рис. 2. Динамика остроты зрения у детей после имплантации ИОЛ
Fig. 2. Dynamics of visual acuity in children after IOL implantation

данные об особенностях прогнозирования целевой рефракции у детей с риском аномального рефрактогенеза [11, 12].

В связи с неоднозначными результатами оценки роста глаз после экстракции катаракты и отсутствием единых подходов к расчету силы ИОЛ прогноз рефрактогенеза при артифакции представляет большую сложность, что в ряде случаев приводит к рефракционным ошибкам [13–17]. Поиск ответов на вышеперечисленные вопросы является актуальной задачей детской офтальмологии в мире.

Данное исследование показало, что персонифицированный поправочный коэффициент Rm в формуле расчета силы ИОЛ у детей с риском развития псевдофакической миопии

позволяет достигнуть целевой рефракции в 83,3 % случаях в сравнении с 45 % в группе контроля и уменьшить развитие сильной (относительно возраста) рефракции на 37,9 %. У детей, которым проводился расчет силы ИОЛ по рекомендуемой формуле, удалось достичь более высокой остроты зрения — 0,500 ± 0,001, чем в группе контроля — 0,200 ± 0,001 ($p \leq 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный нами поправочный коэффициент Rm для формулы SRK II с возрастной гипокоррекцией дает возможность достигать целевой рефракции и высокой остроты зрения у детей с риском развития псевдофакической миопии. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения клинической эффективности Rm в отдаленные периоды после имплантации ИОЛ у детей данной группы.

Литература/References

- Russell B., DuBois L., Lynn M., et al. for the Infant Aphakia Treatment Study Group. The Infant Aphakia Treatment Study Contact Lens Experience to Age 5 Years. Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice. 43 (6): 352–7, November 2017. doi: 10.1097/ICL.0000000000000291
- Nystrom A., Almarzouki N., Magnusson G., Zeiterberg M. Phacoemulsification and primary implantation with bag-in-the-lens intraocular lens in children with unilateral and bilateral cataract. Acta Ophthalmol. 2018; 96: 364–70. doi: 10.1111/aos.13626
- Хамраева Л.С., Нарзуллаева Д.У. Факторы, влияющие на целевую рефракцию у детей при артифакции после экстракции врожденной катаракты. Вестник офтальмологии. 2020; (3): 93–9. [Khamraeva L.S., Narzullaeva D.U. Factors affecting target refraction in children with pseudophakia after extraction of congenital cataract. Vestnik oftal'mologii. 2020; (3): 93–9 (in Russian)]. doi:10.17116/oftalma202013603193

4. Аветисов С.Э. О коррекции аметропии после ранней хирургии врожденных катаракт. Вестник офтальмологии. 2003; 4: 24–8. [Avetisov S.E. On the correction of ametropia after early surgery of congenital cataracts. Vestnik oftal'mologii. 2003; 4: 24–8 (in Russian)].
5. Катаргина Л.А., Круглова Т.Б., Трифонова О.Б. и др. Рефракция при артифакте после хирургического лечения врожденных катаракт. Вестник офтальмологии. 2019; 135 (1): 36–41. [Katargina L.A., Kruglova T.B., Trifonova O.B., et al. Refraction in pseudophakia after surgical treatment of congenital cataracts. Vestnik oftal'mologii 2019; 135 (1): 36–41 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma201913501136
6. Trivedi R.H., Lambert S.R., Lynn M.J., Wilson M.E. Role of preoperative biometry in selecting initial contact lens power in IATS. JAAPOS. 2014; 18 (3): 251–254. doi: 10.1016/j.jaapos.2014.01.012
7. Круглова Т.Б., Кононов Л.Б. Особенности расчета оптической силы интраокулярной линзы, имплантируемой детям первого года жизни с врожденными катарактами. Вестник офтальмологии. 2013; 129 (4): 66–9. [Kruglova T.B., Kononov L.B. Peculiarities of intraocular lens power calculation in infants under 1 year of age with congenital cataracts. Vestnik oftal'mologii. 2013; 129 (4): 66–9 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma201913501136
8. Einighammer J., Oltrup T., Bendi T., Jean B. Calculating intraocular lens geometry by real ray tracing. J. Refract. Surg. 2007; 23 (4): 393–404.
9. Weakley D., Cotsonis G., Wilson M.E., et al. Anisometropia at age 5 years after unilateral intraocular lens implantation during infancy in the infant aphakia treatment Study. Am. J. Ophthalmol. 2017; 180: 1–7. doi:10.1016/j.ajo.2017.05.008
10. Хамраева Л.С., Нарзуллаева Д.У. Факторы риска и прогноз развития псевдофакической миопии у детей. Вестник офтальмологии. 2021; 2: 90–4. [Khamraeva L.S., Narzullaeva D.U. Risk factors and prognosis for the development of pseudophakic myopia in children. Vestnik oftal'mologii. 2021; (2): 90–4 (in Russian)]. doi:10.17116/oftalma202113702190
11. Solebo A.L., Cumberland P., Rahi J.S. British Isles Congenital Cataract Interest Group. 5-year outcomes after primary intraocular lens implantation in children aged 2 years or younger with congenital or infantile cataract: findings from the IOL under 2 prospective inception cohort study. Lancet Child Adolesc. Health. 2018; 2: 863–71. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30317-1
12. Vasavada A.R., Vasavada V., Shah S.K., et al. Postoperative outcomes of intraocular lens implantation in the bag versus posterior optic capture in pediatric cataract surgery. J. Cataract Refract. Surg. 2017; 43: 1177–83. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.07.022
13. Weakley D.R. Jr., Lynn M.J., Dubois L., et al.; Infant Aphakia Treatment Study Group. Myopic shift 5 years after intraocular lens implantation in the infant aphakia treatment study. Ophthalmology. 2017 Jun; 124 (6): 822–7. doi: 10.1016/j.ophtha. 2016.12.040
14. Gerson L.M., Marcia B.T., Fernando A.M. Refraction study on pseudophakic children. Ophthalmology. Brazil. 2005 Jun; 68 (3): 373–8. doi: 10.1590/s0004-27492005000300018
15. Thouvenin D., Lequeux L., Norbert O. IOL exchange for excessive myopic shift in 14 children operated for infantile cataract. Pediatric cataracts and pediatric glaucoma: 40 annual meeting EPOS. Barcelona; 2014: 48.
16. Sachdeva V., Katukuri S., Kekunnaya R., et al. Validation of guidelines for undercorrection of intraocular lens power in children. Am. J. Ophthalmol. 2017; 174: 17–22. doi: 10.1016/j.ajo.2016.10.017
17. Sminia M. L., de Faber J.T.H.N., Doelwijt D.J., et al. Axial eye length growth and final refractive outcome after unilateral paediatric cataract surgery. Br. J. Ophthal 2010; 94: 547–50. doi: 10.1136/bjo.2009.160192

Вклад авторов в работу: Л.С. Хамраева — концепция и дизайн исследования, написание и заключительное редактирование статьи; Н.Х. Латипова — статистическая обработка и анализ данных; Д.У. Нарзуллаева — сбор и обработка данных, написание статьи.
Author's contribution: L.S. Khamrayeva — concept and design of the study, writing and final editing of the text; N.Kh. Latipova — data statistical processing and analysis; D.U. Narzullaeva — data collection and processing, writing of the article.

Поступила: 25.01.2022. Переработана: 26.02.2022. Принята к печати: 04.03.2022
 Originally received: 25.01.2022. Final revision: 26.02.2022. Accepted: 04.03.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ташкентский педиатрический медицинский институт, ул. Богишамол, 0.223, Ташкент, 100140, Узбекистан

Лола Салимовна Хамраева — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии, детской офтальмологии, ORCID 0000-0003-0221-702X

Дилдора Уктамовна Нарзуллаева — соискатель базовой докторанттуры кафедры офтальмологии, детской офтальмологии, ORCID 0000-0001-6485-5751

Университет информационных технологий, ул. Амир-Темура, д. 108, Ташкент, 100200, Узбекистан

Надира Халимовна Латипова — канд. техн. наук, доцент кафедры системного и прикладного программирования

Для контактов: Дилдора Уктамовна Нарзуллаева,
 diladora@mail.ru

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

Lola S. Khamraeva — Cand. of Med. Sci., assistant professor of chair of ophthalmology, pediatric ophthalmology, ORCID 0000-0003-0221-702X

Dildora U. Narzullaeva — Applicant for basic doctoral studies at chair of ophthalmology, pediatric ophthalmology, ORCID 0000-0001-6485-5751

Tashkent University of Information Technology, 108, Amir Temur St., 100200, Tashkent, Uzbekistan

Nadira Kh. Latipova — Cand. of Tech. Sci., assistant professor of chair of system and applied programming

Contact information: Dildora U. Narzullaeva,
 diladora@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-107-111>



Толщина сетчатки в макулярной области у пациентов с аномалиями рефракции

А.А. Шпак¹, Н.А. Морина¹✉, М.В. Коробкова²

¹ ФГАОУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

² Медицинский центр «Светоч», ул. Боголюбская, д. 4а, Пушкино, Московская обл., 141206, Россия

Цель работы — изучить зависимость средней толщины сетчатки в макулярной области от длины передне-задней оси (ПЗО) глаза и разработать способ оценки указанного показателя оптической когерентной томографии (ОКТ) у пациентов с аномалиями рефракции. **Материал и методы.** Обследовано 132 испытуемых (132 глаза) старше 40 лет, из них 43 пациента — с гиперметропией (ПЗО 20–22 мм), 38 пациентов — с миопией (ПЗО 25–28 мм) и 51 испытуемый — с рефракцией, близкой к эмметропии (ПЗО 22,5–24,5 мм), аналогичного половозрастного состава. ОКТ выполняли на приборе Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, США). **Результаты.** Средняя толщина сетчатки в макулярной области в группе эмметропии составила $282,4 \pm 10,2$ (261 – 304) μm . У пациентов с миопией она была в среднем на 7 μm меньше ($274,9 \pm 10,5$; от 250 до 296 μm , $p = 0,005$), а у пациентов с гиперметропией почти на 6 μm больше ($288,2 \pm 12,5$; от 258 до 313 μm , $p = 0,032$). Определены нормативы средней толщины сетчатки в макулярной области при эмметропии. Для глаз с длиной ПЗО 20–22 и 25–28 мм разработаны поправки для расчета средней толщины сетчатки в макулярной области, исходя из параметров глаза с эмметропией, что позволяет проводить сравнение с нормативами. **Заключение.** Средняя толщина сетчатки в макулярной области уменьшается с увеличением аксиальной длины глаза. Предложена оригинальная методика оценки средней толщины сетчатки в макулярной области у испытуемых с аномалиями рефракции, адаптированная к прибору Cirrus HD-OCT. Для указанного прибора сформирована собственная нормативная база здоровых лиц с эмметропией в возрасте 41–80 лет.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография; гиперметропия; миопия; эмметропия; толщина сетчатки в макулярной области; норматив

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Шпак А.А., Морина Н.А., Коробкова М.В. Толщина сетчатки в макулярной области у пациентов с аномалиями рефракции. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 107–11. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-107-111>

Macular thickness in patients with refractive errors

Alexander A. Shpak¹, Natalia A. Morina¹✉, Maria V. Korobkova²

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery National Medical Research Center, 59a, Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia

² Svetoch Medical center, 4a Bogolubskaya St., Pushkino, Moscow Region, 141206, Russia

MorinaN@yandex.ru

Purpose. To investigate the influence of the axial length of eyes on the average macular thickness and to develop a method for assessing this optical coherence tomography (OCT) parameter in patients with refractive errors. **Material and methods.** The study involved 132 patients (132 eyes) over 40; of these, 43 patients with hyperopia (axial length 20–22 mm), 38 patients with myopia (axial length 25–28 mm) and 51 healthy subjects with emmetropia with similar gender and age distribution (axial length 22.5–24.5 mm). OCT was performed on a Cirrus HD-OCT device (Carl Zeiss Meditec, USA). **Results.** The average macular thickness in the emmetropia group was 282.4 ± 10.2 (261 – 304) μm . In patients with myopia, it was on average 7 μm less (274.9 ± 10.5 ; from 250 to 296 μm , $p = 0.005$), and in patients with hyperopia it was almost 6 μm thicker (288.2 ± 12.5 ; from 258 to 313 μm , $p = 0.032$). In the emmetropia group, normative data for the average macular thickness were determined. For eyes with the axial length of 20–22 and 25–28 mm, corrections for calculating the average macular

thickness in emmetropic eyes have been developed, allowing comparison with the normative data. Conclusion. The average macular thickness decreases with the increase of the axial length of the eye. An original technique for assessing the average macular thickness in patients with refractive errors, adapted to the Cirrus HD-OCT device, was developed. For this device, the normative database of healthy subjects with emmetropia aged of 41–80 years has been compiled.

Keywords: optical coherence tomography; hyperopia; myopia; emmetropia; average macular thickness; normative data
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the authors have no financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Shpak A.A., Morina N.A., Korobkova M.V. Macular thickness in patients with refractive errors. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 107-11 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-107-111>

Оптическая когерентная томография (ОКТ) находит широкое применение в диагностике глаукомной оптической нейропатии и атрофии зрительного нерва другого происхождения. Для этого оценивают параметры перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (пСНВС), диска зрительного нерва (ДЗН) и слоя ганглиозных клеток с внутренним плексусформным слоем (СГКВП) или в составе трех внутренних слоев макулярной области (комплекс ганглиозных клеток). Определение средней толщины сетчатки в макулярной области напрямую не используется в диагностике глаукомы, однако данный показатель — один из первых, которые получает оператор ОКТ. С учетом того, что слой ганглиозных клеток и слой нервных волокон сетчатки совместно составляют более 30 % толщины сетчатки [1], общая толщина сетчатки в макулярной области является суммарным показателем потери ткани вследствие глаукомы при отсутствии другой, в том числе очаговой, патологии. Еще до анализа слоя ганглиозных клеток и пСНВС истончение сетчатки в макулярной области позволяет заподозрить глаукому или иную патологию и перейти к расширенной диагностике.

Однако роль толщины сетчатки как инструмента скрининга существенно ограничена у пациентов с аномалиями рефракции. В литературе отмечено, что по мере увеличения длины передне-задней оси (ПЗО) глаза средняя толщина сетчатки в макулярной области уменьшается [2–5]. Однако информативность данного показателя у пациентов с аномалиями рефракции не изучалась и не было выработано способов его коррекции с учетом длины ПЗО.

ЦЕЛЬ работы — изучить зависимость средней толщины сетчатки в макулярной области от длины глаза и разработать способ оценки указанного показателя ОКТ у пациентов с аномалиями рефракции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сплошным методом обследованы 132 испытуемых старше 40 лет (132 глаза), из них 43 пациента — с гиперметропией (ПЗО 20–22 мм), 38 пациентов — с миопией (ПЗО 25,0–28,0 мм) и 51 испытуемый — с рефракцией, близкой к эмметропии (ПЗО 22,5–24,5 мм). Часть группы пациентов с миопией составили испытуемые, обследованные ранее и включенные в материал статьи [6].

У всех испытуемых оценивали только один глаз: с меньшей длиной оси — у пациентов с гиперметропией и с большей длиной — у испытуемых с миопией; при одинаковой длине — избранный случайнным методом. Критериями включения, кроме длины ПЗО, были: возраст старше 40 лет, астигматизм менее 3 дптр, острота зрения с коррекцией не ниже 0,6. Критериями исключения были: неустойчивая фиксация, миопическая хориоретинальная атрофия, ранее проведенные офтальмохирургические вмешательства, серьезные сопутствующие глазные или соматические заболевания.

Спектральную ОКТ выполняли по общепринятой методике без расширения зрачка на приборе Cirrus HD-OCT 5000 (Carl Zeiss Meditec, США). Сканирование макулярной области осуществляли не менее двух раз по протоколу Macular Cube 512 × 128 с последующим анализом Macular Thickness Analysis и Ganglion Cell Analysis. Сканирование области ДЗН осуществляли по протоколу Optic Disc Cube 200 × 200 с последующим анализом ONH and RNFL OU Analysis. За окончательные принимали данные сканирования с наибольшей силой сигнала и отсутствием или минимальным влиянием артефактов движений глаза. Включали результаты исследований с силой сигнала не менее 6 (из возможных 10). Оценивали только показатель Cube Average Thickness, который определяет среднюю толщину сетчатки во всей зоне сканирования размером 6 × 6 мм (далее — средняя толщина сетчатки в макулярной области).

ПЗО глаза измеряли методом эхобиометрии на приборе AL-3000 (Tomey, Япония), а также методом оптической биометрии на приборах IOLmaster 500 или IOLmaster 700 (Carl Zeiss Meditec). В расчетах использовали данные эхобиометрии, при их отсутствии — результаты оптической биометрии, уменьшенные на 0,14 мм [6].

Статистическую обработку осуществляли на персональном компьютере с использованием пакетов программ Excel 2016 (Microsoft), Statistica 13.0 (TIBCO Software Inc.) и R, версия 3.2.3 (The R Foundation for Statistical Computing, <http://www.r-project.org>). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Все показатели имели нормальное распределение и приведены в формате $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — среднеквадратичное отклонение. Сравнение трех групп проводили методом однофакторного дисперсионного анализа с последующим попарным сравнением с использованием критерия Тьюки. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Взаимосвязь между показателями оценивали методами корреляционного и регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, сравниваемые группы не различались по возрасту и полу. Как и следовало ожидать, высокодостоверными были отличия в длине оси глаза и рефракции. Средние значения кератометрических показателей в группе гиперметропии были статистически достоверно выше, чем в группах эмметропии и миопии ($p < 0,000$). У 7 пациентов с гиперметропией сфероэквивалент был менее 2 дптр, что было связано с наличием роговицы с высокой оптической силой (до 47,5 дптр).

Зависимость средней толщины сетчатки в макуле от длины ПЗО у обследованных пациентов представлена на рисунке 1. Отмечена достоверная средней силы обратная

Таблица 1. Демографические данные и параметры оптической системы глаза испытуемых в сравниваемых группах, $M \pm \sigma$ (min; max)
Table 1. Demographic data and parameters of the eye optical system of subjects in the compared groups, $M \pm SD$ (min; max)

Параметры Parameters	Гиперметропия Hyperopia $n = 43$	Эмметропия Emmetropia $n = 51$	Миопия Myopia $n = 38$	p (ANOVA)
Возраст, лет Age, years	$56,0 \pm 9,6$ (41; 73)	$55,3 \pm 9,8$ (41; 80)	$53,2 \pm 8,6$ (41; 74)	НД NS
Пол, Ж/М Gender, F/M	30 / 13	32 / 19	18 / 20	НД * NS *
Оптическая сила роговицы, дптр Corneal power, D	$44,38 \pm 1,36$ (41,50; 46,75)	$43,22 \pm 1,19$ (40,25; 45,88)	$42,95 \pm 1,08$ (40,50; 44,63)	< 0,000 **
Рефракция (сфераэквивалент), дптр Refraction (spherical equivalent), D	$4,44 \pm 2,05$ (0,0; 8,38)	$0,37 \pm 0,80$ (-1,63; 1,88)	$-6,03 \pm 1,92$ (-10,38; -3,13)	< 0,000
Передне-задняя ось глаза, мм Axial length, mm	$21,27 \pm 0,52$ (20,09; 21,99)	$23,46 \pm 0,50$ (22,50; 24,30)	$26,38 \pm 0,64$ (25,21; 28,04)	< 0,000

Примечание. n — количество пациентов, НД — различие недостоверно ($p > 0,05$), * — точный тест Фишера, ** — отличие групп миопии и эмметропии от группы гиперметропии достоверно, $p < 0,000$.

Note. n — number of patients, NS — non-significant ($p > 0,05$), * — Fisher's exact test, ** — the difference between the group of myopia and emmetropia from the group of hyperopia is significant with, $p < 0,000$.

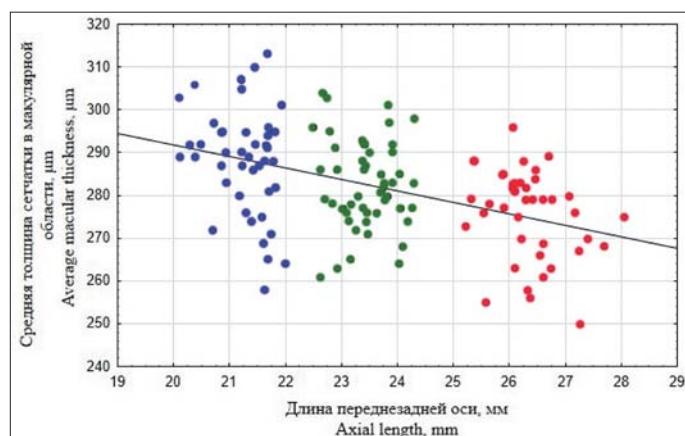


Рис. 1. Зависимость средней толщины сетчатки в макуле от длины ПЗО. Синий цвет — группа гиперметропии; зеленый цвет — группа эмметропии; малиновый цвет — группа миопии

Fig. 1. Plot of the average macular thickness vs. axial length. Blue color — hyperopia group; green color — emmetropia group; crimson color — myopia group

корреляция между этими показателями (коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,4559$; $p < 0,000$). Средняя толщина сетчатки в группе эмметропии составила $282,4 \pm 10,2$ (261–304) μm . У пациентов с миопией она была в среднем на 7 μm меньше ($274,9 \pm 10,5$; от 250 до 296 μm , $p = 0,005$), а у пациентов с гиперметропией почти на 6 μm больше ($288,2 \pm 12,5$; от 258 до 313 μm , $p = 0,032$).

С помощью метода линейного регрессионного анализа рассчитаны величины поправки для получения эквивалентной величины средней толщины сетчатки в макулярной области в условном эмметропическом глазу с длиной ПЗО 23,5 мм (табл. 2). Поправку (с учетом знака) необходимо прибавить к измеренной средней толщине сетчатки в макулярной области. Например, ПЗО — 20,49 мм, средняя толщина сетчатки в макулярной области — 292 μm , эквивалентное значение для эмметропии составляет $292 + (-7,9) = 284 \mu\text{m}$. Можно также использовать упрощенную методику расчета. Приближенно, на каждый мм отличия длины ПЗО от 23,5 мм нужно при миопии прибавить, а при гиперметропии отнять 2,5 μm (точное значение — 2,66 μm).

Показатели, полученные после коррекции, нельзя сравнивать с закрытой нормативной базой прибора. Поэтому данные здоровых испытуемых, составивших группу эмметро-

пии, были взяты в качестве собственной нормативной базы. Для контрольной группы рассчитаны границы выраженного (наблюдающегося в норме не более чем в 1 % случаев и маркируемого красным цветом) и умеренного (встречающегося в норме у 4 % здоровых лиц и обозначаемого желтым цветом) снижения средней толщины сетчатки в макулярной области, которые составили соответственно < 262 и $\leq 264 \mu\text{m}$. Значения условной нормы (имеющей место у 90 % здоровых лиц и маркируемой зеленым цветом) варьировали от 265 до 299 μm .

В группе эмметропии все значения соответствовали условной норме. У пациентов с гиперметропией после коррекции с учетом длины оси глаза у 4 (9,3 %) пациентов определялось выраженное или умеренное истончение средней толщины сетчатки в макулярной области, что до коррекции не наблюдалось. Наоборот, у пациентов с миопией в одном (2,6 %) случае из трех с выраженным истончением сетчатки в макулярной области после коррекции определялось умеренное истончение, и в одном (2,6 %) случае умеренное истончение после коррекции оценивалось как условная норма.

Таблица 2. Расчетная величина поправки у лиц с аномалиями рефракции для определения эквивалентных значений средней толщины сетчатки в макулярной области в эмметропическом глазу

Table 2. Estimated correction values in people with refractive errors for determining the equivalent average macular thickness in the emmetropic eye

Аксимальная длина глаза, мм Axial length, mm	Поправка *, μm Correction value *, μm
28,0	12,0
27,5	10,7
27	9,4
26,5	8,0
26	6,7
25,5	5,4
25	4,0
22	-3,9
21,5	-5,3
21	-6,6
20,5	-7,9
20	-9,3

Примечание. * — прибавляется (с учетом знака) к измеренной средней толщине сетчатки в макулярной области.

Note. * — it is added (taking into account the sign) to the measured value of the average macular thickness.

Определена корреляционная связь между средней толщиной сетчатки в макулярной области и параметрами ОКТ, непосредственно использующимися в диагностике глаукомы: средней толщиной СГКВП и пСНВС. В первом случае имела место достоверная сильная прямая корреляция (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,70$; $p < 0,000$; рис. 2). Следует отметить, что из четырех пациентов с миопией, у которых, согласно данным прибора, определялось умеренное или выраженное истончение сетчатки в макулярной области, два человека демонстрировали и выраженное истончение СГКВП. Между средней толщиной сетчатки в макулярной области и пСНВС также выявлена прямая корреляционная связь, но не столь сильная (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,54$; $p < 0,000$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В работах А.А. Шпака и М.В. Коробковой было изучено влияние длины ПЗО миопического глаза на СГКВП и пСНВС, а также разработаны способы коррекции указанного влияния для прибора Cirrus HD-OCT [6–8]. Влияние длины оси глаза на толщину сетчатки в макулярной области не изучалось.

Истончение средней толщины сетчатки в макулярной области с увеличением длины ПЗО показано во многих работах [2–5], что соответствует и данным, полученным в настоящем исследовании. Стоит отметить, что лишь в немногих работах, анализирующих толщину сетчатки в макулярной области, включены пациенты с аксиальной длиной глаза менее 22 мм [4, 5, 9]. Пациенты старше 40 лет как отдельная группа ранее также не рассматривались.

Изменения общей толщины сетчатки в макулярной области отражают утрату СГКВП и пСНВС — структур, которые истончаются, в частности, при глаукоме (при отсутствии другой, в том числе очаговой, патологии) [1, 10, 11]. Ранее было показано, что по мере прогрессирования глаукомы уменьшается толщина сетчатки в макулярной области в сравнении со здоровыми глазами [1, 10, 12]. Выявленна корреляционная связь между толщиной сетчатки и изменениями поля зрения при глаукоме [13, 14]. Таким образом, оценивая только результаты сканирования сетчатки в макулярной области, можно заподозрить глаукому и расширить дальнейшую диагностику. По существу, при отсутствии другой патологии, измерение толщины сетчатки

в макулярной области является предварительным (скрининговым) исследованием на глаукому. С учетом этого всем пациентам с выраженным и умеренным истончением сетчатки в макулярной области (без выраженной очаговой патологии) следует обязательно выполнять детальную оценку пСНВС, СГКВП и параметров ДЗН, по результатам которых может назначаться и углубленное обследование на глаукому.

Настоящая работа расширяет возможности скрининговой оценки макулярной области применительно к пациентам с аномалиями рефракции. Нами была предложена оригинальная методика коррекции средней толщины сетчатки в макулярной области у пациентов с аномалиями рефракции с использованием разработанной таблицы или упрощенной методики расчета. В работе также сформирована собственная нормативная база здоровых лиц с эмметропией в возрастном диапазоне 41–74 лет.

У обследованных пациентов с гиперметропией оптическая сила роговицы была достоверно выше, чем в группах испытуемых с эмметропией и миопией. Это соответствует данным об отрицательной корреляции оптической силы роговицы и длины ПЗО [15–17]. Можно предположить, что такая закономерность связана с компенсаторными процессами в период роста и развития коротких глаз. Тот факт, что даже значительное изменение оптической силы роговицы путем кераторефракционных вмешательств оказывает лишь крайне малое влияние на измерения ОКТ [18], позволяет проводить сравнение групп без учета различий оптической силы роговицы.

Настоящая работа имеет ряд ограничений. Не удалось включить в исследование достаточное для анализа число глаз с ПЗО менее 20 и более 28 мм. По мере дальнейшего набора материала разработанная таблица поправок будет совершенствоваться. Полученные в работе результаты применимы только к прибору Cirrus HD-OCT, для других приборов требуется набор собственных нормативных баз и проведение сравнения с ними. Таблица с поправками адаптирована только к средней толщине сетчатки в макулярной области (Cube Average Thickness, μm), но не к ее толщине в отдельных зонах ETDRS. В исследование включены только представители европеоидной расы, для других этнических групп необходимы собственные нормативные базы и разработка соответствующих поправок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Средняя толщина сетчатки в макулярной области уменьшается с увеличением аксиальной длины глаза. Предложена оригинальная методика оценки средней толщины сетчатки в макулярной области у испытуемых с аномалиями рефракции, адаптированная к прибору Cirrus HD-OCT. Для указанного прибора сформирована собственная нормативная база здоровых лиц с эмметропией в возрасте 41–80 лет.

Литература/References

1. Gupta D., Asrani S. Macular thickness analysis for glaucoma diagnosis and management. Taiwan J. Ophthalmol. 2016; 6 (1): 3–7. <https://doi.org/10.1016/j.tjo.2016.01.003>
2. Zhao M., Wu Q., Hu P., Jia L. Macular thickness assessed with Optical Coherence Tomography in young Chinese myopic patients. J. Ophthalmol. 2015; 2015: 715798. <https://doi.org/10.1155/2015/715798>
3. Gupta P., Sidhartha E., Tham Y.C., et al. Determinants of macular thickness using spectral domain optical coherence tomography in healthy eyes: the Singapore Chinese Eye study. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2013; 54 (13): 7968–76. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12436>
4. Song W.K., Lee S.C., Lee E.S., Kim C.Y., Kim S.S. Macular thickness variations with sex, age, and axial length in healthy subjects: a spectral domain-optical coherence tomography study. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2010; 51 (8): 3913–8. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4189>

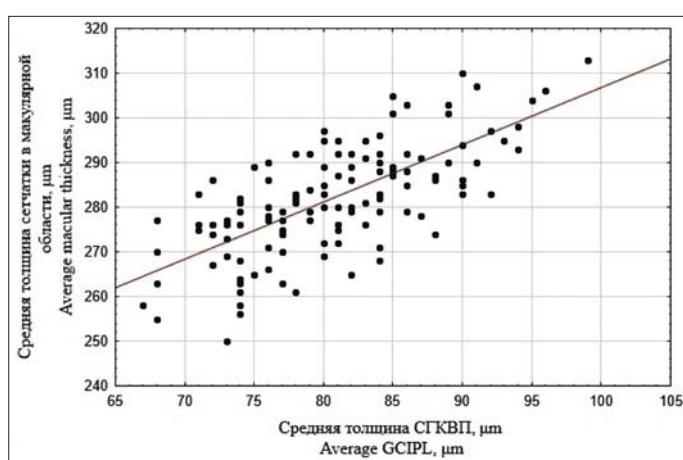


Рис. 2. Зависимость средней толщины сетчатки в макулярной области от толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки с внутренним пlexiformным слоем (СГКВП)

Fig. 2. Plot of average macular thickness vs the average ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL) thickness

5. Lam D.S., Leung K.S., Mohamed S., et al. Regional variations in the relationship between macular thickness measurements and myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48 (1): 376–82. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0426>
6. Шпак А.А., Коробкова М.В. Оптическая когерентная томография у пациентов с аномалиями рефракции. Сообщение 3: Толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки. *Офтальмохирургия*. 2018; (2): 58–62. [Shpak A.A., Korobkova M.V. Optical coherence tomography in patients with refractive errors. Part 3: The thickness of the ganglion cell-inner plexiform layer. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2018; (2): 58–62 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-2-58-62>
7. Шпак А.А., Коробкова М.В. Оптическая когерентная томография у пациентов с аномалиями рефракции. Сообщение 1: Толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки. 2017; (4): 67–72. [Shpak A.A., Korobkova M.V. Optical coherence tomography in patients with refractive errors. Part 1: The thickness of the peripapillary retinal nerve fiber layer. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017; (4): 67–72 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-4-67-72>
8. Шпак А.А. Оптическая когерентная томография: проблемы и решения. Москва: Офтальмология; 2019. [Shpak A.A. Optical coherence tomography: problems and solutions. Moskva: Oftal'mologiya; 2019 (in Russian)].
9. Jonas J.B., Xu L., Wei W.B., et al. Retinal thickness and axial length. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016; 57 (4): 1791–7. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18529>
10. Sarigil Sezenöz A., Gür Gündör S., Akman A., et al. The diagnostic ability of ganglion cell complex thickness-to-total retinal thickness ratio in glaucoma in a Caucasian population. *Turk J. Ophthalmol.* 2020; 50(1): 26–30. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2019.19577>
11. Brusini P. OCT Glaucoma staging system: a new method for retinal nerve fiber layer damage classification using spectral-domain OCT. *Eye (Lond)*. 2018; 32 (1): 113–9. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.159>
12. Rabiebo A., Mohammadzadeh V., Fatehi N., et al. Comparison of rates of progression of macular OCT measures in glaucoma. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2020; 9 (7): 50. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.7.50>
13. Mathers K., Rosdahl J.A., Asrani S. Correlation of macular thickness with visual fields in glaucoma patients and suspects. *J. Glaucoma*. 2014; 23 (2): e98–104. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31829539c3>
14. Mota M., Vaz F.T., Ramalho M., et al. Macular thickness assessment in patients with glaucoma and its correlation with visual fields. *J. Curr. Glaucoma Pract.* 2016; 10 (3): 85–90. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10008-1207>
15. Jonas J.B., Nangia V., Sinha A., Gupta R. Corneal refractive power and its associations with ocular and general parameters: the Central India Eye and Medical Study. *Ophthalmology*. 2011; 118 (9): 1805–11. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.02.001>
16. Merriam J.C., Zheng L. The relationship of corneal curvature and axial length in adults. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46 (13): 864.
17. Muthu Krishnan V., Jayalatha K., Vijayakumar C. Correlation of central Corneal Thickness and Keratometry with Refraction and Axial Length: A prospective analytic study. *Cureus*. 2019; 11 (1): e3917. <https://doi.org/10.17759/cureus.3917>
18. Шпак А.А., Костенев С.В., Мушкина И.А., Коробкова М.В. Влияние керато-рефракционных операций на показатели оптической когерентной томографии. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134(5): 48–53. [Shpak A.A., Kostenev S.V., Mushkova I.A., Korobkova M.V. Effect of corneal refractive surgery on optical coherence tomography measurements. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134 (5): 48–53 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma201813405148>

Вклад авторов в работу: А.А. Шпак — разработка концепции и дизайна исследования, подготовка статьи к публикации; Н.А. Морина, М.В. Коробкова — сбор данных и их интерпретация, написание статьи и переработка ее содержательной части.

Author's contribution: A.A. Shpak — concept and design of the study, preparation of the article for publication; N.A. Morina, M.V. Korobkova — data collection and interpretation, writing of the article.

Поступила: 02.09.2021. Переработана: 27.09.2021. Принята к печати: 30.09.2021
Originally received: 02.09.2021. Final revision: 27.09.2021. Accepted: 30.09.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486,
Россия

Александр Анатольевич Шпак — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом клинико-функциональной диагностики

Наталья Александровна Морина — аспирант отдела клинико-функциональной диагностики

Медицинский центр «Светоч», ул. Боголюбская, д. 4а, Пушкино,
Московская обл., 141206, Россия

Мария Валерьевна Коробкова — канд. мед. наук, хирург-офтальмолог

Для контактов: Наталья Александровна Морина,
morinan@yandex.ru

The S. Fyodorov Eye Microsurgery National Medical Research Center, 59a,
Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia

Alexander A. Shpak — Dr. of Med. Sci., professor, head of the clinical and functional diagnostic department

Natalia A. Morina — PhD student, clinical and functional diagnostic department

Medical center “Svetoch”, 4a, Bogolubskaya St., Pushkino, Moscow Region,
141206, Russia

Maria V. Korobkova — Cand. of Med. Sci., ophthalmological surgeon

Contact information: Natalia A. Morina,
morinan@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-112-118>

Эффективность противовирусного и иммунотропного препарата Интерферон-Офтальмо в терапии аденоизвирусных офтальмоинфекций

Е.В. Яни[✉], В.В. Позднякова, К.Е. Селиверстова

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

Лечение аденоизвирусного конъюнктивита (АВК) предусматривает использование патогенетически обусловленных иммунотропных препаратов, среди которых наиболее часто используются комбинированные глазные капли, в состав которых входит интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b и дифенгидрамина гидрохлорид. В 2020 г. в Российской Федерации зарегистрирован первый отечественный дженерик оригинального интерферона альфа-2b + дифенгидрамин — препарат Интерферон-Офтальмо, капли глазные. Цель работы — сравнительное изучение эффективности и безопасности применения препарата Интерферон-Офтальмо и оригинального препарата Интерферон альфа-2b + Дифенгидрамин (Офтальмоферон) у пациентов с АВК. Материал и методы. В исследование включены 30 пациентов (60 глаз) в возрасте 18–75 лет с клинически подтвержденным АВК. Пациенты основной группы ($n = 15$, 30 глаз) получали препарат Интерферон-Офтальмо, контрольной ($n = 15$, 30 глаз) — оригинальный препарат Интерферон альфа-2b + Дифенгидрамин. Терапия в группах проводилась по единой схеме. Продолжительность наблюдения составила 15 дней. Динамика клинических проявлений АВК оценивалась по ряду параметров: жалобы на отек век, покраснение глаз, слезотечение, зуд, ощущение инородного тела, выраженность отека и гиперемии конъюнктивы, фолликулярная реакция в нижнем конъюнктивальном своде и геморрагии. Результаты. Сравнительная оценка удельного веса случаев клинического выздоровления на 7-й и 15-й дни терапии АВК в основной и контрольной группах выявила схожие показатели нормализации клинического состояния конъюнктивы, что подтверждает равнозначную эффективность действия двух препаратов. Заключение. Препарата Интерферон-Офтальмо показал высокую клиническую эффективность, сопоставимую с оригинальным препаратом Интерферон альфа-2b + Дифенгидрамин. Препарата Интерферон-Офтальмо может быть рекомендован для лечения пациентов с аденоизвирусными офтальмоинфекциими.

Ключевые слова: аденоизвирусный конъюнктивит; интерферон; Интерферон-Офтальмо; офтальмоинфекции

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Яни Е.В., Позднякова В.В., Селиверстова К.Е. Эффективность противовирусного и иммунотропного препарата Интерферон-Офтальмо в терапии аденоизвирусных офтальмоинфекциими. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 112-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-112-118>

The effectiveness of Interferon-Ophthalmo, an antiviral and immunotropic drug, in the treatment of adenoviral ophthalmic infections

Elena V. Yani, Victoria V. Pozdnyakova, Ksenia E. Seliverstova

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

Adenoviral conjunctivitis (AVC) is treated with pathogenetically determined immunotropic drugs, the most commonly used of which are combined eye drops that include recombinant human interferon alpha-2b and diphenhydramine hydrochloride. In 2020, Russia registered the first domestic generic of the original, called Interferon-Ophthalmo eye drops. Purpose: to compare the effectiveness and safety of Interferon-Ophthalmo and the original interferon alpha-2b + diphenhydramine drug (Ophthalmoseron) in AVC patients. Material and methods. The study included 30 patients (60 eyes) aged 18–75 years with a clinically confirmed AVC, divided into the main group and the control group, each having 15 patients. The main group received Interferon-Ophthalmo, while the control group received Ophthalmoseron. The treatment procedures were identical, with the follow-up period of 15 days. Clinical manifestations of AVC were assessed according to multiple parameters: complaints of eyelid edema, eye redness, lacrimation, itching, foreign body sensation, severity of conjunctival edema and hyperemia, follicular reaction in the lower conjunctival fornix, and hemorrhages. Results. The comparative assessment of the proportion of cases of clinical recovery, performed on the 7th and the 15th days of AVC therapy, confirms the same effectiveness of the two drugs. Conclusion. Interferon-Ophthalmo has a high clinical efficacy comparable with that of the original drug Interferon alpha-2b + Diphenhydramine and can be recommended for the treatment of patients with adenoviral ophthalmic infections.

Keywords: adenoviral conjunctivitis; interferon; Interferon-Ophthalmo; ophthalmic infections adenoviral conjunctivitis; interferon; Interferon-Ophthalmo; ophthalmic infections

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: no authors have a financial interest in the presented materials and methods.

For citation: Yani E.V., Pozdnyakova V.V., Seliverstova K.E. The effectiveness of Interferon-Ophthalmo, an antiviral and immunotropic drug, in the treatment of adenoviral ophthalmic infections. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 112-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-112-118>

Аденовирусный конъюнктивит (АВК) представляет собой воспалительную реакцию конъюнктины на внедрение вирусного агента, в результате которого развивается специфическая клиническая картина. Возбудителем адено-вирусной офтальмоинфекции (АВО) является адено-вирус человека HADV, включающий в себя различные виды: HAdV-8, HAdV-37, HAdV-53, HAdV-54, HAdV-56 и HAdV-64. Инфекция передается контактным или воздушно-капельным путем, эпидемия может возникать как в лечебных учреждениях, в частности офтальмологических, так и носить самостоятельный характер. Обычно вспышки АВО имеют распространенный характер. Так, по данным Н. Канеко и соавт. [1], в Японии ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев АВО. Примерно такие же данные приведены в отчете за 10-летний период наблюдения в Глазго, Шотландия [2, 3]. В связи с отсутствием постоянного эпидемиологического контроля распространенности АВК в РФ точные статистические данные по заболеваемости отсутствуют. В то же время в РФ ежегодно регистрируется около 12 млн случаев заболеваемости конъюнктивитом. Более 90% всех конъюнктивитов носят вирусный характер и являются основной нозологической формой у взрослого населения. Доля конъюнктивитов составляет примерно 60% в структуре воспалительных заболеваний переднего отдела глаза [4].

Патогенетически в результате внедрения вирусного агента воздушно-капельным или контактным путем развивается острые воспалительная реакция, характеризующаяся отеком и гиперемией век, отеком конъюнктины различ-

ной степени выраженности, вплоть до хемоза, вызванным транссудацией и экссудацией белка из капилляров в интэрстициальное пространство, инъекций конъюнктины, возникающей на фоне выброса медиаторов воспаления и, следовательно, расширения капилляров конъюнктины. Очаговые скопления клеток лимфоидной ткани приводят к образованию фолликулов в нижнем своде, а лимфоидная или нейтрофильная инфильтрация конъюнктины формирует характерное для АВО отделяемое. Наиболее яркая форма АВО сопровождается вовлечением в процесс роговицы с развитием эпидемического кератоконъюнктивита (ЭКК) — тяжелого, часто рецидивирующего, изнуряющего пациента заболевания, влияющего на остроту зрения и приводящего к более продолжительной потере трудоспособности [5].

Офтальмологические проявления подчас сопровождаются системными изменениями, такими как повышение температуры тела, озноб, лихорадка, болезненной околоушнойadenопатией, ринитом, головной болью и др.

Несмотря на достаточную изученность патологического процесса, интерес к АВО со стороны практикующих офтальмологов в последние годы не ослабевает. И этому есть ряд причин. Во-первых, широкая распространенность заболевания — данная острая, высококонтагиозная, передающаяся контактным или воздушно-капельным путем инфекция каждый год поражает огромное число людей. Во-вторых, по сценарию развития заболевания пациент представляет опасность заражения некоторое время после появления первых клинических признаков, т. е. в течение достаточно продол-

жительного времени — до 10 дней, когда необходима его изоляция от общества и интенсивная консервативная терапия. Вследствие наиболее частого поражения АВО социально активных людей трудоспособного возраста встает вопрос о продолжительности временной нетрудоспособности и ее экономических аспектах. В-третьих, течение АВО часто бывает сопряжено с развитием различных осложнений. Некоторые из них, такие как формирование псевдомембран или эпидемический кератоконъюнктивит, проявляются довольно рано, еще в острый период заболевания. Развитие эпидемического кератоконъюнктивита, как было указано выше, представляет собой тяжелую, часто рецидивирующую патологию, имеющую определенные нюансы в терапии. Так как роговица человека представляет собой особый интерфейс между внутренними тканями глаза и внешней средой и обеспечивает мощный химический, физический и биологический барьер против вторжения вредных веществ и патогенных микроорганизмов, ее защитный эффект определяется уникальностью анатомической структуры и клеточным составом, особенно наличием резидентных врожденных иммунных клеток, таких как клетки Лангерганса (LCs), тучные клетки (MCs), макрофаги, gd-T-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки. Исследования последних лет продемонстрировали важность данных клеток с точки зрения выработки различных цитокинов и других факторов воспаления и их участия в гомеостазе роговицы и патологических состояниях. Этот комплекс иммунных клеток позволяет роговице адекватно реагировать на внедрение инфекционного агента, выполняя свои специализированные функции [2, 6].

ЭКК, вызванный адено-вирусом человека, представляется собой единственную форму АВО с вовлечением в процесс роговицы и формированием сначала точечного эпителиального кератита, а в более поздней стадии — стромально-го кератита, который проявляется в виде субэпителиальных инфильтратов (СИ). СИ часто сохраняются на протяжении всей жизни или могут рецидивировать в течение месяцев или лет после разрешения острой инфекции. Данное состояние сопровождается большим количеством жалоб со стороны пациента, такими как покраснение глаз, ощущение инородного тела, светобоязнь, слезотечение, снижение остроты зрения, и значительно ухудшает качество жизни. Несмотря на то, что первое описание ЭКК появилось более 100 лет назад, а выявление первого возбудителя адено-вируса человека зарегистрировано 60 лет назад, существуют определенные пробелы в диагностике, понимании патогенеза этого заболевания и выборе тактики лечения пациентов. Одним из главных вопросов, тормозящих изучение возникновения рецидивов СИ в течение продолжительного времени после окончания острого вирусного процесса, является отношение офтальмологов к механизмам врожденного и адаптивного иммунитета в роговице.

Более поздние осложнения АВО, например вторичный транзиторный синдром сухого глаза (ССГ), возникает в более отдаленном периоде и имеет изнуряющее, медленно прогрессирующее течение, иногда сложно поддающееся медикаментозной коррекции. С учетом сказанного профилактика развития осложнений, как ранних, так и поздних, остается серьезной задачей для практикующих офтальмологов [7].

Лечение АВО включает в себя использование патогенетически обусловленных иммунотропных препаратов, а также дополнительной симптоматической терапии. Среди иммунотропных препаратов наиболее часто используются комбинированные глазные капли, в состав которых входит интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b и дифенгидрамина гидрохлорид. Благодаря комплексному

составу, препарат обладает противовирусным, иммуномодулирующим и противоаллергическим действием. Своим действием интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b запускает механизм экспрессии генов, отвечающих за проникновение вируса в клетку и процесс апоптоза инфицированных клеток, чем препятствует проникновению и распространению вируса в клетках, а блокировка синтеза белков вируса подавляет данный процесс в клетке. Состав препарата уже более 20 лет используется врачами-офтальмологами и хорошо зарекомендовал себя в лечении адено-вирусных, герпетических конъюнктивитов, кератитов, кератоконъюнктивитов, увеитов [8–11].

В 2020 г. в Российской Федерации был зарегистрирован первый отечественный дженерик оригинального интерферона альфа-2b + дифенгидрамин — препарат Интерферон-Офтальмо, капли глазные. Он имеет эквивалентный оригинальному препаратору качественный и количественный состав действующих и вспомогательных веществ, аналогичные показания и режим дозирования [12]. Препарат произведен с соблюдением правил надлежащей производственной практики (GMP) в соответствии с нормативными требованиями в сфере обращения лекарственных средств Российской Федерации, что позволяет экстраполировать на него все сведения по эффективности и безопасности, известные для оригинального препарата. Однако для практикующего врача наибольшую ценность представляют фактические результаты сравнительных исследований, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ работы — сравнительное изучение эффективности и безопасности применения лекарственного препарата Интерферон-Офтальмо и оригинального препарата Интерферон альфа-2b + Дифенгидрамин (Офтальмоферон) у пациентов с АВК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Рандомизированное исследование в параллельных группах проведено в 2022 г. на базе отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмольца» Минздрава РФ.

В исследование были включены пациенты, отвечающие следующим критериям: возраст пациентов — 18–75 лет, клинически подтвержденный АВК.

Критериями исключения являлись: непереносимость компонентов препарата, конъюнктивит другой этиологии (герпетический, бактериальный, аллергический), ССГ в анамнезе или на момент обращения, наличие в анамнезе кераторефракционной операции, для женщин — беременность, кормление грудью, а также прием противомикробных, в том числе противовирусных, препаратов, противовоспалительных препаратов и использование кератопротекторов в течение 3 мес до включения в исследование.

В клиническом исследовании приняли участие 30 пациентов (60 глаз), средний возраст которых составил 45 лет, в том числе 10 мужчин и 20 женщин. После скрининга пациенты, отвечающие критериям включения, были рандомизированы в две группы равной численности — основную и контрольную. Участники основной группы (15 пациентов; 30 глаз) получали препарат Интерферон-Офтальмо, контрольной (15 пациентов; 30 глаз) — оригинальный препарат Интерферон альфа-2b + Дифенгидрамин. Терапия в группах проводилась по единой схеме — инстилляции в нижний свод конъюнктивы по 2 капли 8 раз в день до клинического выздоровления. Продолжительность наблюдения составила 15 дней: скрининг и начало терапии (день 0-й), визит 1 в день 7-й, визит 2 — день 15-й.

Оценка эффективности осуществлялась на основании анализа динамики клинических симптомов АВК (гиперемия, отек конъюнктивы, слезотечение) и данных, полученных при проведении биомикроскопии. Оценивалась динамика субъективного восприятия симптомов АВК пациентами по ВАШ и пятибалльной шкале. Для выявления ранних симптомов, указывающих на развитие такого осложнения, как вторичный ССГ, оценивали данные пробы Норна и международного опросника OSDI. Остроту зрения оценивали с помощью визометрии стандартным методом с использованием проектора оптотипов.

Безопасность изучалась путем регистрации нежелательных явлений на протяжении всего периода наблюдения. Степень тяжести нежелательных явлений устанавливали в соответствии с нижеприведенной классификацией: степень I — легкое нежелательное явление, легко переносимое участником, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее его повседневной деятельности; степень II — среднетяжелое нежелательное явление, причиняющее дискомфорт, мешающее повседневной деятельности; степень III — тяжелое нежелательное явление, препятствующее нормальной повседневной деятельности.

Статистический анализ выполнен в программах MS Excel 2010 и Statistica 8.0. Так как большинство выборочных данных соответствовало нормальному распределению (по критерию Шапиро — Уилка), то для описания количественных показателей использованы среднее и стандартное отклонение; качественных и порядковых — долевые (%) и абсолютные значения. Для сравнения двух независимых групп использовался t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони; двух зависимых групп — двусторонний t-критерий Стьюдента. Для сравнения порядковых данных и анализа таблиц сопряженности использовался точный двусторонний критерий Фишера. Достоверными различия считались при уровне значимости меньше 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность периода острого АВК до обращения в клинику у всех 30 пациентов (60 глаз) составила

1–2 дня, предшествующая терапия пациентам не проводилась. До начала терапии группы пациентов были сопоставимы по признакам острого АВК: отек и гиперемия век, отек и гиперемия конъюнктивы, фолликулярная реакция и наличие геморрагий.

Проведена сравнительная оценка удельного веса случаев клинического выздоровления на 7-й и 15-й дни терапии АВК препаратами Интерферон-Офтальмо и Интерферон альфа-2b + Дифенгидрамин.

Динамика клинических проявлений АВК: при обращении выраженность отека конъюнктивы в двух группах соответствовала $3,40 \pm 0,08$ балла. На фоне консервативной терапии уменьшение отека конъюнктивы зарегистрировано у всех пациентов со средним баллом на 7-й день лечения в основной группе $2,00 \pm 0,08$, на 15-й день — $0,50 \pm 0,08$. Соответствующий показатель в группе контроля составил $2,50 \pm 0,08$ балла к 7-му дню терапии и $1,30 \pm 0,04$ балла на 15-й день лечения.

Похожие показатели отражают динамику развития гиперемии конъюнктивы: на скрининговом визите при обращении в основной группе — $4,10 \pm 0,06$ балла, в группе контроля — $4,00 \pm 0,06$ балла. В процессе лечения нормализация состояния конъюнктивы зарегистрирована у всех пациентов со средним баллом на 7-й день лечения в основной группе — $2,90 \pm 0,04$ балла, на 15-й день зарегистрирована почти полная нормализация клинического состояния конъюнктивы, средний балл — $0,20 \pm 0,06$. В группе контроля данный показатель составлял $3,20 \pm 0,03$ балла на 7-й день лечения и к окончанию наблюдения, т. е. на 15-й день, снизился лишь до отметки в $1,40 \pm 0,07$ балла. Необходимо отметить, что назначение интерферона-офтальмо приводило к несколько более эффективной положительной динамике субъективных симптомов воспаления, выраженность которых во многом определяет длительность течения болезни и риск развития осложнений (рис. 1).

При обращении оценивалась также фолликулярная реакция в нижнем конъюнктивальном своде. Оценка производилась с учетом степени выраженности фолликулярной реакции: единичные фолликулы, умеренный фолликулез и

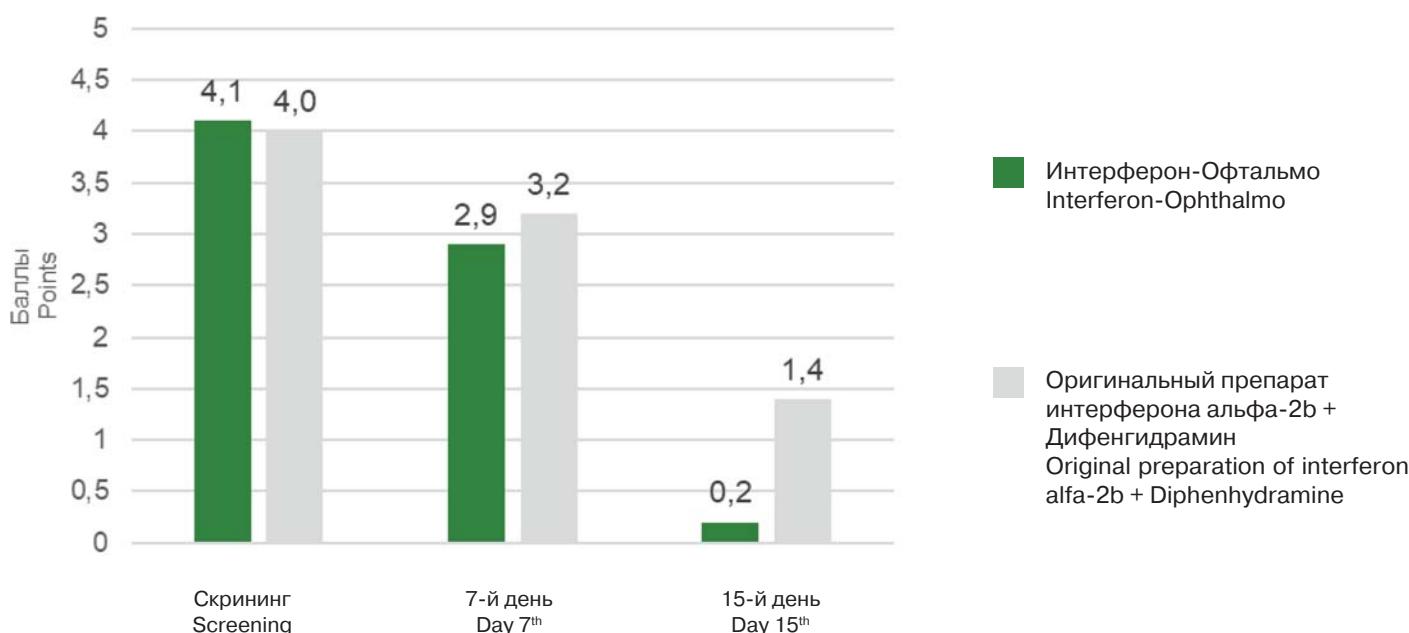


Рис. 1. Динамика выраженности гиперемии конъюнктивы
Fig. 1. The dynamics of the severity of conjunctival hyperemia

выраженный фолликулез. В двух группах преобладали пациенты с умеренным фолликулезом, но в контрольной группе было несколько больше пациентов с выраженной фолликулярной реакцией. В процессе лечения резорбция фолликулярной реакции происходила постепенно, в основной группе на 7-й день лечения преобладал легкий фолликулез, на 15-й день — почти полное отсутствие фолликулярной реакции. Соответствующий показатель в группе контроля на 7-й день лечения — умеренный фолликулез имел место у 40% пациентов и у 60% — легкий фолликулез, на 15-й день — наличие единичных фолликулов зарегистрировано у 50% пациентов.

Подобным образом при обращении оценивалось наличие геморрагий, оценка которых проводилась по степени выраженности данного клинического признака: единичные петехии, множественные петехии и обширные геморрагии. При обращении в двух группах преобладали пациенты с умеренными петехиальными кровоизлияниями. В процессе лечения постепенная резорбция геморрагий произошла у всех пациентов: на 7-й день лечения зарегистрированы единичные петехии, на 15-й день — отсутствие геморрагий.

Наиболее характерными для АВО являются жалобы на отек век, покраснение глаз, слезотечение, зуд, ощущение инородного тела. Последние три показателя также оценивали в клиническом исследовании. В обеих группах пациенты предъявляли жалобы на слезотечение (основная группа и группа контроля — по $3,00 \pm 0,05$ балла), зуд (основная группа — $1,90 \pm 0,04$ балла, группа контроля — $2,30 \pm 0,05$ балла), ощущение инородного тела (основная группа — $1,70 \pm 0,03$ балла, группа контроля — $1,80 \pm 0,06$ балла). В процессе лечения наиболее быстро в обоих группах исчезли жалобы на слезотечение — к 7-му дню терапии ($0,60 \pm 0,04$ балла в основной группе и $0,90 \pm 0,04$ балла в группе контроля). Жалобы на зуд в основной группе снизились к 7-му дню до $0,50 \pm 0,05$ балла и к 15-му дню лечения не регистрировались совсем, в группе контроля к 7-му дню составляли $1,30 \pm 0,06$ балла, постепенно снижаясь до $0,10 \pm 0,05$ балла к 15-му дню. Ощущение инородного тела, наоборот, усилилось по мере нормализации клинической

картины и составляло к 7-му дню лечения в основной группе $1,90 \pm 0,05$ балла, в группе контроля — $1,20 \pm 0,04$ балла, постепенно уменьшаясь к 15-му дню лечения в основной группе до $0,70 \pm 0,06$ балла и увеличиваясь в группе контроля до $1,90 \pm 0,05$ балла.

Сравнительная оценка удельного веса случаев клинического выздоровления на 7-й и 15-й дни терапии АВК препаратами Интерферон-Офтальмо и Офтальмоферон с учетом состава групп, равноценных по клиническим проявлениям АВО и возрасту, выявила схожие показатели нормализации клинического состояния конъюнктивы, что подтверждает равнозначную эффективность действия двух препаратов.

Безопасность препаратов Интерферон-Офтальмо и оригинального препарата Интерферон альфа-2b + Дифенгидрамин при назначении пациентам с АВК подтверждается полным отсутствием нежелательных эффектов в процессе лечения.

В обеих группах к концу наблюдения зафиксирована тенденция к улучшению остроты зрения: с $0,94 \pm 0,01$ до $0,96 \pm 0,03$ в основной группе и с $0,81 \pm 0,01$ до $0,87 \pm 0,05$ в группе контроля. Статистически значимого различия между группами не отмечено. Следует отметить, что у пациентов двух групп изначально при обращении была высокая острота зрения.

Во время контрольных визитов все пациенты заполняли опросник OSDI для выявления ранних симптомов, указывающих на развитие такого осложнения, как вторичный ССГ. Чем меньше значение показателя анкетирования по OSDI, тем менее выражены проявления ССГ. При обращении средний показатель анкетирования составлял в основной группе $39,00 \pm 0,02$ балла, в контрольной группе — $46,80 \pm 0,04$ балла. В основной группе на 7-й день лечения средний балл анкеты OSDI снизился и составил $29,20 \pm 0,05$ балла, в контрольной группе — $36,10 \pm 0,04$ балла. На 15-й день лечения показатели анкетирования в основной группе продолжили снижаться и составляли $16,40 \pm 0,01$, в то время как в группе контроля данный показатель почти не изменился и соответствовал $31,90 \pm 0,02$ балла (рис. 2).

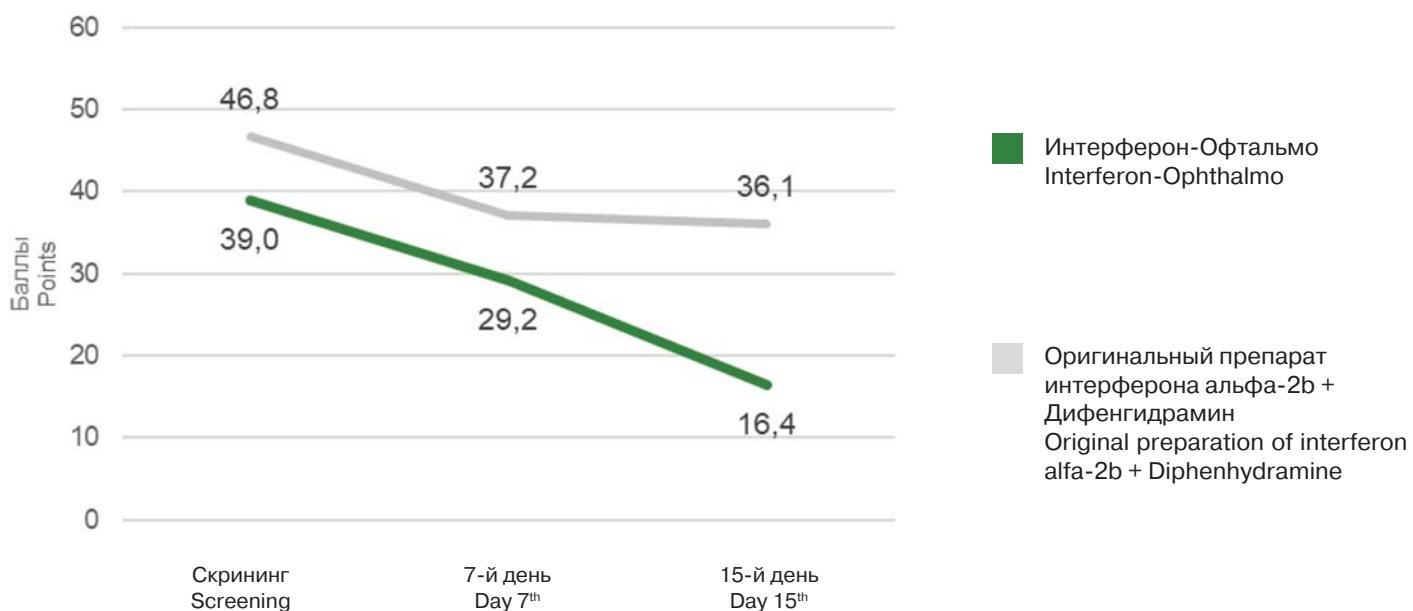


Рис. 2. Динамика выраженности синдрома сухого глаза (OSDI)
Fig. 2. The dynamics of the severity of the dry eye syndrome (OSDI)

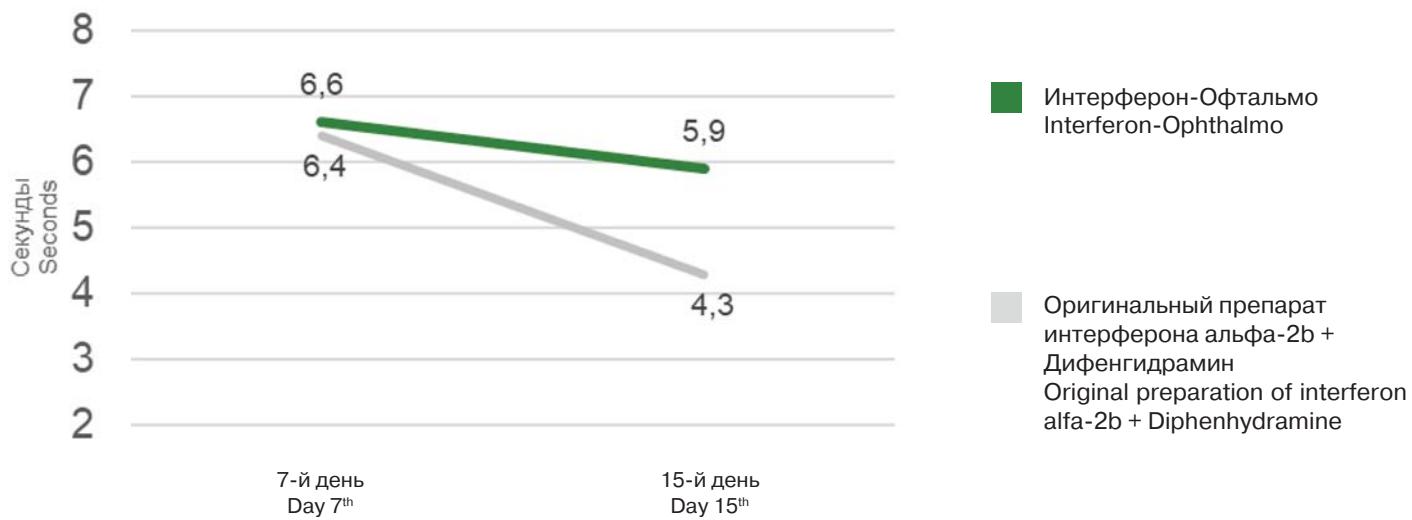


Рис. 3. Динамика стабильности слезной пленки (проба Норна)
Fig. 3. Tear film stability dynamics (Norn test)

Следовательно, к окончанию терапии субъективная оценка симптомов конъюнктивита в основной группе соответствовала слабой выраженности, а в группе контроля — умеренной степени выраженности, что также подтверждается показателями пробы Норна — ССГ легкой степени в группе интерферона-офтальмо и средней степени тяжести в группе оригинального интерферона альфа-2b + дифенгидрамин.

Показатель опроса по OSDI совпадал с результатами пробы Норна, определяющей стабильность слезной пленки. Данный показатель также измерялся на 7-й и 15-й день терапии, фиксировался в показателях (с) и степени нарушения слезопродукции (легкая, средняя, тяжелая). Средний показатель пробы Норна в основной группе на 7-й день терапии соответствовал $6,6 \pm 0,2$ с; на 15-й день терапии — $5,9 \pm 0,3$ с, в группе контроля на 7-й день терапии — $6,40 \pm 0,21$ с, на 15-й день — $4,3 \pm 0,4$ с. Динамику выраженности ССГ на фоне применения препаратов Интерферон-Офтальмо и оригинального препарата Интерферон альфа-2b + Дифенгидрамин по показателям пробы Норна иллюстрируют следующие результаты: в основной группе показатель времени разрыва слезной пленки уменьшился к концу лечения до данных, соответствующих ССГ легкой степени тяжести, а в группе контроля — ССГ средней степени тяжести (рис. 3).

Общая переносимость терапии также оценивалась по субъективным параметрам — хорошая, удовлетворительная и неудовлетворительная. Большинство (90%) пациентов в основной группе признали переносимость терапии хорошей и 10% посчитали ее удовлетворительной. В группе контроля оценили переносимость препарата как хорошую 70% пациентов и 30% посчитали переносимость удовлетворительной.

Интерферон-Офтальмо имеет несколько лучшую местную переносимость у пациентов с АВК, чем оригинальный препарат Интерферон альфа-2b + Дифенгидрамин, что иллюстрируется данными шкалы ВАШ: динамика переносимости препарата от 8,1 до 9,3 мм в основной группе и от 7,7 до 8,8 мм в группе контроля, а также субъективной оценкой переносимости препарата.

В процессе исследования зарегистрированы эпизоды развития стромальных инфильтратов у 2 пациентов (2 глаза, 10%) в основной группе и у 3 пациентов (5 глаз, 25%) в группе контроля. К 15-му дню терапии в основной группе отмечена полная резорбция субэпителиальных инфильтратов, в

то время как в группе контроля у 2 пациентов (3 глаза) сохранилась остаточная инфильтрация. С учетом малой выборки пациентов большой интерес представляет дальнейшее изучение терапевтического влияния препарата Интерферон-Офтальмо при вариантах клинического течения аденоовирусного процесса с развитием стромальных инфильтратов.

Системных нежелательных явлений в процессе динамического наблюдения не отмечено. Ни в одном случае отмены препаратов не потребовалось. Все это позволяет характеризовать профиль безопасности двух препаратов как сопоставимо благоприятный.

Появление препарата Интерферон-Офтальмо, безусловно, расширяет возможности российских офтальмологов при оказании медицинской помощи пациентам с АВК, его эффективность подтверждена с использованием принципов доказательной медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое исследование показало высокую эффективность лечения АВК препаратом Интерферон-Офтальмо, сопоставимую с лечением оригинальным препаратом Интерферон альфа-2b + Дифенгидрамин. Анализ результатов применения препарата Интерферон-Офтальмо выявил его преимущества в профилактике развития такого осложнения, как вторичный ССГ. В частности, это иллюстрируется данными опросника OSDI, динамикой изменения времени разрыва слезной пленки и субъективными ощущениями пациентов (отек век, покраснение глаз, слезотечение, ощущение инородного тела). Оба препарата обладают хорошей переносимостью, в то же время субъективно пациенты отметили лучшую переносимость и более комфортную терапию при использовании интерферона-офтальмо — 90%, в то время как в группе офтальмоферона этот показатель составил 70%. Таким образом, включение препарата Интерферон-Офтальмо в комплексную терапию АВК позволяет ожидать сопоставимого с оригинальным препаратом интерферона влияния на течение вирусных заболеваний глаз, способствует улучшению зрительной функции, купированию воспаления, вторичного роговично-конъюнктивального ксероза при благоприятном профиле безопасности и переносимости, снижает риски развития осложнений. Препаратор Интерферон-Офтальмо может быть рекомендован для лечения пациентов с аденоовирусными офтальмоинфекциими.

Литература/References

1. Kaneko H., Aoki K., Ohno S., et al. Complete genome analysis of a novel intertypic recombinant human adenovirus causing epidemic keratoconjunctivitis in Japan. *J. Clin Microbiol.* 2011; Feb; 49 (2): 484–90. doi: 10.1128/JCM.01044-10
2. Jun Liu, Zhijie Li. Resident innate immune cells in the cornea. *Front Immunology*. 2021; 26 (12): 620284. doi: 10.3389/fimmu.2021.620284
3. Gu J., Su Q.Q., Zuo T.T., Chen Y.B. Adenovirus diseases: a systematic review and meta-analysis of 228 case reports. *Infection*. 2021; 49 (1): 1–13. doi: 10.1007/s15010-020-01484-7
4. Lee J., Bilonick R.A., Romanowski E.G., Kowalski R.P. Seasonal variation in human adenovirus conjunctivitis: A 30-year observational study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2018; 25 (5–6): 451–6. doi: 10.1080/09286586.2018.1509096
5. Вахова Е.С., Яни Е.В. Основные принципы ведения тяжелых форм гиперэргического аденоовирусного конъюнктивита (клинический случай). *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 2: 64–8. [Vakhova E.S., Jani E.V. The general principles of managing severe forms of hyperergic adenoviral conjunctivitis. A clinical case. *Russian ophthalmological journal*. 2016; 9 (2): 64–8 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-64-68>
6. Chigbu D.I., Labib B.A. Pathogenesis and management of adenoviral keratoconjunctivitis. *Infect Drug Resist*. 2018; 17; 11: 981–93. doi: 10.2147/IDR.S162669
7. Labib B.A., Minhas B.K., Chigbu D.I. Management of adenoviral keratoconjunctivitis: Challenges and solutions. *Clin. Ophthalmology*. 2020; 17; 14: 837–52. doi: 10.2147/OPHTH.S207976
8. Skevaki C.L., Galani I.E., Pararas M.V., Giannopoulou K.P., Tsakris A. Treatment of viral conjunctivitis with antiviral drugs. *Drugs*. 2011; 12; 71 (3): 331–47. doi: 10.2165/11585330-000000000-00000
9. Яни Е.В., Селиверстова К.Е. Особенности течения аденоовирусной офтальмоинфекции у пациентов с системной аллергией. *Медицинский совет*. 2016; 19: 142–4. [Yani E.V., Seliverstova K.E. Features of the course of adenovirus ophthalmic infection in patients with systemic allergies. Medical advice. 2016; 19: 142–4 (in Russian)].
10. Бикбов М.М., Малханов В.Б., Бабушкин А.Э. Конъюнктивиты: дифференциальная диагностика и лечение. Москва: Апрель, 2015. [Bikbov M.M., Malkhanov V.B., Babushkin A.E. Conjunctivitis: differential diagnosis and treatment. Moscow: April, 2015 (in Russian)].
11. Нероев В.В., Вахова Е.С. Заболевания конъюнктивы. Национальное руководство по офтальмологии. ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Neroev V.V., Vakhova E.S. Diseases of the conjunctiva. National Guide to Ophthalmology. GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
12. Маичук Д.Ю., Маичук Ю.Ф. Офтальмоферон® — 15 лет широкого применения в лечении и профилактике инфекционных заболеваний глаз. Инфекционные болезни. 2017: 82–100. [Maichuk D.Yu., Maichuk Yu.F. Oftalmoferon® — 15 years of wide application in the treatment and prevention of infectious eye diseases. 2017: 82–100 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: Е.В. Яни — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; В.В. Позднякова — сбор и обработка данных; К.Е. Селиверстова — написание текста и редактирование статьи.

Authors' contribution: E.V. Yani — concept and design of the study, editing of the article; V.V. Pozdnyakova — data collection and processing; K.E. Seliverstova — writing and editing of the article.

Поступила: 31.01.2023. Переработана: 01.02.2023. Принята к печати: 03.02.2023

Originally received: 31.01.2023. Final revision: 01.02.2023. Accepted: 03.02.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Елена Владимировна Яни — канд. мед. наук, руководитель отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

Виктория Викторовна Позднякова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник

Ксения Евгеньевна Селиверстова — врач-офтальмолог, заведующая отделением инфекционных и аллергических заболеваний глаз

Для контактов: Елена Владимировна Яни,
e_yani@mail.ru

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

Elena V. Yani — Cand. of Med. Sci., head of the department of infectious and allergic eye diseases

Victoria V. Pozdnyakova — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of infectious and allergic eye diseases

Ksenia E. Seliverstova — ophthalmologist, head of the unit of infectious and allergic eye diseases

Contact information: Elena V. Yani,
e_yani@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-119-126>

Влияние гипромеллозы на динамику мидриатического эффекта фенилэфрина в эксперименте

Е.В. Блинова^{1, 4} , Г.К. Полуосьмак¹, Е.А. Литвин², Д.С. Блинов², М.В. Ших³, О.С. Вавилова¹, О.В. Василькина⁴, Е.В. Ших¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва, 119991, Россия

² ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, 117997, Россия

³ МГТУ им. Н.Э. Баумана, улица 2-я Бауманская, д. 5, к. 1, Москва, 105005, Россия

⁴ НИЯУ МИФИ, Каширское шоссе, д. 31, Москва, 115409, Россия

Цель работы — определить в сравнительном *in vivo* исследовании основные характеристики мидриатического эффекта готовых лекарственных форм фенилэфрина, содержащих и не содержащих гипромеллозу, гиалуроновую кислоту в качестве вспомогательного компонента, а также изучить их локальную биодоступность и влияние на слизистую оболочку глаза. **Материал и методы.** Исследования проведены на 40 половозрелых кроликах-самцах породы советская шиншилла. Использована модель исследования мидриатического эффекта и местного раздражающего действия лекарственного вещества при его инстиляции в конъюнктивальный мешок бодрствующего кролика. Пиковая концентрация фенилэфрина, входящего в состав всех исследованных лекарственных форм, определена во влаге передней камеры глаза животного в точке 5 мин методом высокоеффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием. **Результаты.** Однократная инстиляция одной капли 2,5% раствора фенилэфрина гидрохлорида, содержащего гипромеллозу в качестве вспомогательного вещества, превосходит по глубине, скорости достижения максимального мидриатического действия и его длительности лекарственную форму, не содержащую гипромеллозу в качестве вспомогательного вещества. При этом лекарственные формы, содержащие гипромеллозу, только в отдельных случаях вызывали незначительную реакцию в виде смыкания век, в отличие от умеренной местной раздражающей реакции глаза кролика на фоне инстиляции раствора фенилэфрина без гипромеллозы. Пики концентрации фенилэфрина в водянистой влаге передней камеры глаза через 5 мин после инстиляции одной капли содержащих гипромеллозу 2,5% растворов фенилэфрина значимо превышают таковые при введении препаратов фенилэфрина в той же концентрации, не содержащих гипромеллозу. **Заключение.** Включение гипромеллозы в качестве вспомогательного вещества в состав лекарственной формы глазных капель фенилэфрина приводит к оптимизации фармакодинамики и фармакокинетики действующего вещества за счет ускорения его проникновения во влагу передней камеры глаза, повышения локальной биодоступности и prolongирования времени экспозиции. Кроме того, отсутствие местного раздражающего действия таких лекарственных форм на ткани глаза также может быть обусловлено присутствием в их составе гипромеллозы.

Ключевые слова: мидриатический эффект; местное раздражающее действие; пиковая концентрация; кролик; фенилэфрин; гипромеллоза

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Блинова Е.В., Полуосьмак Г.К., Литвин Е.А., Блинов Д.С., Ших М.В., Вавилова О.С., Василькина О.В., Ших Е.В. Влияние гипромеллозы на динамику мидриатического эффекта фенилэфрина в эксперименте. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 119-26. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-119-126>

Hypromellose improves mydriasis dynamics by phenylephrine in a rabbit experimental model

Ekaterina V. Blinova^{1, 4}✉, Galina K. Poluosmak¹, Evgeny A. Litvin², Dmitry S. Blinov², Maksim V. Shikh³, Olga S. Vavilova¹, Olga V. Vasilkina⁴, Evgeniia V. Shikh¹

¹ Sechenov Medical University, 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

³ MSTU N.E. Bauman Technical University, 5, Bldg. 1, 2nd Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

⁴ Moscow Engineering and Physical University, 31, Kashirskoe Hwy, Moscow, 115409, Russia

bev-sechenov@mail.ru

Purpose: to determine the main characteristics of the mydriatic effect of drug formulations of phenylephrine, containing and not containing hypromellose, hyaluronic acid as an auxiliary component, in a comparative *in vivo* study, as well as to study their local bioavailability and the effect on the mucous membrane of the eye. **Materials and methods.** The studies were carried out on 40 adult male Soviet Chinchilla rabbits. The research model involved the mydriatic impact and the local irritant effect of the drug when instilled into the awake rabbit's conjunctival sac. The peak concentration of phenylephrine, which is part of all formulations studied, was determined in the aqueous humor of the anterior chamber of the animal's eye at the 5-minute point by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection.

Results. A single instillation of 1 drop of a 2.5% solution of phenylephrine hydrochloride containing hypromellose as an excipient is superior in depth, rate of reaching the maximum mydriatic effect and its duration to the formulation that does not contain hypromellose as an excipient. Only in a few cases, drug formulations containing hypromellose caused an insignificant weak reaction of eyelid closure, in contrast to a moderate local irritant reaction of the rabbit's eye occurring when phenylephrine solution without hypromellose is instilled. Peak concentrations of phenylephrine in the aqueous humor of the anterior chamber of the eye determined 5 minutes after instillation of 1 drop of 2.5% phenylephrine solutions containing hypromellose significantly exceed those occurring when phenylephrine drugs of the same concentration that do not contain hypromellose are instilled. **Conclusion.** The inclusion of hypromellose as an auxiliary substance into the formulation of phenylephrine eye drops optimizes the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the active substance due to faster penetration into the eye anterior chamber aqueous humor, increasing local bioavailability and prolonging the exposure time. In addition, the absence of a local irritating effect of such forms on the eye tissues may also be explained by the presence of hypromellose.

Keywords: mydriatic effect; local irritant effect; peak concentration; rabbit; phenylephrine; hypromellose

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: no authors have a financial interest in the presented materials and methods.

For citation: Blinova E.V., Poluosmak G.K., Litvin E.A., Blinov D.S., Shich M.V., Vavilova O.S., Vasilkina O.V., Shich E.V. Hypromellose improves mydriasis dynamics by phenylephrine in a rabbit experimental model. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 119-26 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-119-126>

Реакция зрачка на свет в физиологических условиях проявляется его сужением при высокой освещенности (миоз) и расширением — при затемнении (мидриаз). В клинической медицине зачастую возникает необходимость расширения зрачка. Так, в офтальмологии осмотр внутренних сред и анатомических структур глаза, в частности глазного дна, а также проведение хирургических вмешательств на органе зрения возможны при расширенном зрачке [1–3]. Фармакологический мидриаз широко применяется в комплексном лечении близорукости наряду с оптической коррекцией и функциональным лечением. Медикаментозное лечение проводится курсами и в домашних условиях [4].

Для формирования фармакологического мидриаза используются лекарственные препараты — мидриатики [5]. В зависимости от химической структуры, пути введения, механизма действия, скорости наступления эффекта глубина и продолжительность мидриаза широко варьируют [5]. Топическое применение блокаторов М-холинорецепторов круговой мышцы радужки глаза приводит к глубокому эффекту, продолжающемуся до 2 нед, что не всегда удобно и может негативно влиять на качество жизни пациентов [6].

Использование агонистов альфа-адренорецепторов, таких как фенилэфрина гидрохлорид, позволяет добиваться оптимального фармакологического мидриаза, характеризующегося ускорением времени достижения максимальной ширины зрачка и сокращением продолжительности эффекта, как за счет воздействия на адренергический компонент регуляции тонуса круговой мышцы радужки, так и за счет аффинности и времени связывания молекулы действующего вещества с рецептором [7–9].

Вместе с тем современная офтальмология предъявляет высокие требования к лекарственным препаратам и их лекарственным формам для предотвращения развития местного раздражающего действия, повышения управляемости выделением активного действующего вещества и др. Эти задачи могут быть решены путем включения природных биополимеров в состав лекарственных форм для топического применения. Одним из таких повсеместно распространенных в природе биополимеров является гипромеллоза, или гидроксипропилметилцеллюлоза [10]. Уникальность этого полимера заключается в том, что в зависимости от выбранного при его производстве молекулярного веса можно получать

вещество с заданными параметрами вязкости, эмульгирования, поверхностного натяжения, связи с активными веществами и внутренних сред организма, адгезии [11]. В этой связи полимеры на основе целлюлозы нашли чрезвычайно широкое применение в фармацевтическом производстве при создании топических лекарственных форм.

Так, показано повышение эффективности лечения ринитов топическими лекарственными препаратами, содержащими оксиметазолин и гипромеллозу [12, 13]. Установлено также, что введение гидроксипропилметилцеллюлозы в состав назальных лекарственных форм повышает устойчивость слизистого барьера полости носа к проникновению SARS-CoV-2 [14]. Применение гипромеллозы в глазных каплях эффективно и безопасно: получен хороший клинический эффект лекарственных форм нафазолина, содержащих этот компонент [15]; показано, что закапывание водного раствора гипромеллозы приводит к ускорению закрытия пункционного отверстия глазного яблока [16].

В настоящее время в коммерческом обращении находятся несколько образцов глазных капель, содержащих в качестве действующего вещества фенилэфрина гидрохлорид. В то же время характеристика основных эффектов, частота развития нежелательных реакций на фоне их применения, по мнению представителей профессионального сообщества, варьируют. Описанные обстоятельства определяют высокий интерес исследователей к изучению и обоснованию фармакологических феноменов, возникающих вследствие использования биологических полимеров в составе топических лекарственных форм, и обуславливают целесообразность проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ работы — определить в сравнительном *in vivo* исследовании основные характеристики мидриатического эффекта готовых лекарственных форм фенилэфрина, содержащих и не содержащих гипромеллозу, гиалуроновую кислоту в качестве вспомогательного компонента, а также изучить их локальную биодоступность и влияние на слизистую оболочку глаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в строгом соответствии с требованиями Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Изучены 2,5% растворы фенилэфрина в виде готовых лекарственных форм (ГЛФ) Ирифрин и Ирифрин БК, содержащие 3,0 мг/мл гипромеллозы в качестве вспомогательного вещества, а также глазные капли Препарат 1 в той же концентрации без гипромеллозы и Препарат 2, содержащий в качестве вспомогательного вещества гиалуронат натрия. Исследования проведены на 40 половозрелых кроликах-самцах породы советская шиншилла с исходной массой 2,0–2,5 кг, приобретенных в питомнике филиала «Красногорский» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России (Московская область). Мидриатический эффект, местнораздражающее действие и концентрацию действующего вещества во влаге передней камеры глаза в точке 5 мин оценивали при инстилляции одной капли ГЛФ в конъюнктивальный мешок в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Формировали группы по 5 кроликов. В связи с тем, что объектом исследования является глаз животного, для минимизации количества животных эксперимент ставился таким образом, что в один глаз зака-

пывается исследуемая ГЛФ, а второй глаз служит контролем (инстиллируется одна капля изотонического 0,9% раствора хлорида натрия).

Динамику развития мидриатического эффекта (время начала, время достижения максимальной выраженности, продолжительность максимальной выраженности), глубину и длительность мидриатического эффекта оценивали у бодрствующих фиксированных в специальном холдере животных [17]. Местное раздражающее действие на глаз определяли по методу I. Setnikar [18], при этом оценивали в баллах реакцию в виде смыкания век на инстилляцию одной капли ГЛФ, лакrimацию, наличие выделений, отек век, отек конъюнктины и мигательной перепонки.

Концентрацию фенилэфрина определяли в образце влаги передней камеры глаза в точке 5 мин после однократного введения одной капли ГЛФ в конъюнктивальный мешок животного. Забор образца водянистой влаги проводили у наркотизированных изофлураном животных путем пункции передней камеры обоих глаз стерильной иглой G24 на 1 мм выше склеро-конъюнктивальной границы одновременно двумя экспериментаторами. Забирали по 0,25 мл жидкости с помощью электронной программируемой инъекционной помпы Genie Touch (Kent Scientific Corp., США). Через второй канал микропомпы в переднюю камеру обоих глаз вводили эквивалентный объем стерильного подогретого до температуры 37 °C изотонического раствора хлорида натрия с pH 7,4 (доводили до нужного значения фосфатным буфером). Количество определение действующего вещества проводили методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием [19] в собственной модификации. Подготовленные образцы анализировали на хромато-масс-спектрометрической системе Shimadzu LCMS-8030 (Япония) с автосэмплером SIL-20A, насосом LC20-AD и термостатом СТО-20А. Хроматографическое разделение анализируемого вещества (фенилэфрин) и внутреннего стандарта осуществляли с использованием хроматографической колонки Phenomenex Luna C18 (2) (100 А 150×4,6 мм; размер частиц — 1,7 мкм) с предколонкой с теми же параметрами. Калибровочные кривые, используемые в данном методе, позволяют определять концентрации исследуемого вещества в пределах выше 1 пг/мл.

Статистическая обработка. При сравнении количественных признаков для оценки нормальности распределения проводили дисперсионный анализ с последующим использованием ANOVA и применением функциональных возможностей критериев оценки множественных сравнений Ньюмена — Кейлса при 5% уровне значимости. Использовали лицензионный пакет программ по статистике STATA 15.0 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне инстилляции одной капли ГЛФ Ирифрин время начала расширения зрачка составляло $23,0 \pm 2,6$ с; максимальная ширина зрачка достигала $252,00 \pm 13,56\%$ по отношению к контрольным значениям, время достижения максимальной ширины зрачка составляло в среднем $12,8 \pm 1,6$ мин, в то время как длительность максимального мидриаза была равна $39,00 \pm 1,59$ мин (рис. 1). Введение в конъюнктивальный мешок глаза кролика одной капли ГЛФ Ирифрин БК сопровождалось схожими по динамике мидриаза эффектами: время начала расширения зрачка составляло $23,60 \pm 2,14$ с; максимальная ширина зрачка достигала $256,00 \pm 11,66\%$ по отношению к контрольным значениям, время достижения максимальной ширины зрачка равнялось

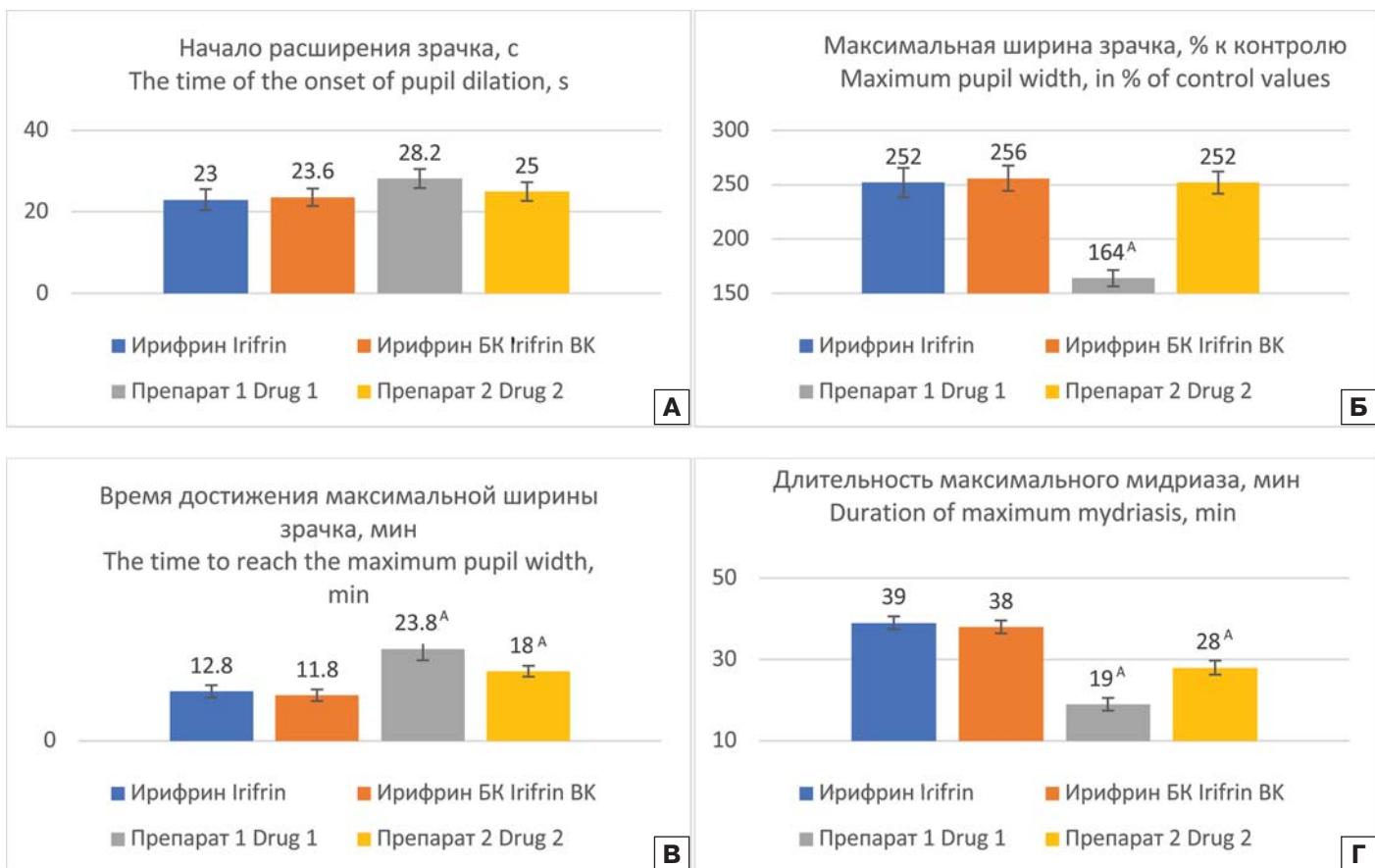


Рис. 1. Характеристика мидриатического эффекта исследуемых ГЛФ: А — время начала расширения зрачка (с); Б — максимальная ширина зрачка (в % к контрольным значениям); В — время достижения максимальной ширины зрачка (мин); Г — длительность максимального мидриаза (мин) (данные представлены в виде $M \pm SD$). Примечание: ^A — различия при сравнении с препаратами Ирифрин и Ирифрин БК статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса)

Fig. 1. Mydriatic effect of the investigated drug formulations: A — the time of the onset of pupil dilation (s); B — maximum pupil width (in % of control values); В — the time to reach the maximum pupil width (min); Г — duration of maximum mydriasis (min) (data are presented as $M \pm SD$). Note: ^A — differences when compared with Irifrin and Irifrin BK are statistically significant at $p < 0.05$ (ANOVA, Newman — Keuls test)

в среднем $11,8 \pm 1,5$ мин, тогда как длительность максимального мидриаза составляла $38,00 \pm 1,58$ мин. Фармакодинамика ГЛФ Препарата 1 значительно отличалась по своим параметрам от ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК. Так, время начала расширения зрачка составляло $28,20 \pm 2,25$ с; максимальная ширина зрачка достигала лишь $164,00 \pm 7,48\%$ по отношению к контрольным значениям ($p < 0,05$ при сравнении с ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК), время достижения максимальной ширины зрачка равнялось в среднем $23,80 \pm 2,96$ мин ($p < 0,05$ при сравнении с ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК), а длительность максимального мидриаза составляла лишь $19,20 \pm 1,56$ мин ($p < 0,05$ при сравнении с ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК) (см. рис. 1). ГЛФ Препарата 2 с гиалуронатом натрия продемонстрировал следующие эффекты при инстилляции одной капли в конъюнктивальный мешок глаза кролика: время начала расширения зрачка составляло $25,0 \pm 2,3$ с; максимальная ширина зрачка достигала лишь $252,0 \pm 10,2\%$ по отношению к контрольным значениям, время достижения максимальной ширины зрачка равнялось в среднем $18,0 \pm 1,41$ мин ($p < 0,05$ при сравнении с ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК), а длительность максимального мидриаза составляла лишь $28,00 \pm 1,73$ мин ($p < 0,05$ при сравнении с ГЛФ Препарата 1 и Препарата 2).

Принимая во внимание максимальную глубину и длительность мидриатического эффекта на фоне инстилляции ГЛФ лекарственных препаратов Ирифрин и Ирифрин БК,

можно сделать предположение об их более длительном фармакологическом воздействии на цилиарную мышцу за счет более высокой степени проникновения активного вещества в структуры глаза. На основании полученных данных можно сказать, что ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК продемонстрировали более стабильные фармакологические свойства в сравнении с отобранными воспроизведенными лекарственными препаратами (Препарата 1 и Препарата 2). Это позволяет предположить более предсказуемое действие ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК при клиническом применении.

Изучение местного раздражающего действия. У животных контрольной серии инстилляция одной капли подогретого стерильного изотонического 0,9% раствора хлорида натрия не вызывала местного раздражающего действия (рис. 2). На фоне инстилляции одной капли ГЛФ Ирифрин у одного животного наблюдали слабую реакцию в виде смыкания век не более 30 с, у остальных животных местная раздражающая реакция отсутствовала. Средняя сумма в баллах соответствовала $0,4 \pm 0,4$ (отсутствие реакции). Введение в конъюнктивальный мешок глаза одной капли ГЛФ Ирифрин БК приводило к развитию у двух животных слабой реакции в виде смыкания век до 30 с, у остальных животных местная раздражающая реакция отсутствовала. Средняя сумма в баллах соответствовала $0,80 \pm 0,49$ (отсутствие реакции) (см. рис. 2). Введение ГЛФ Препарата 1 приводило к

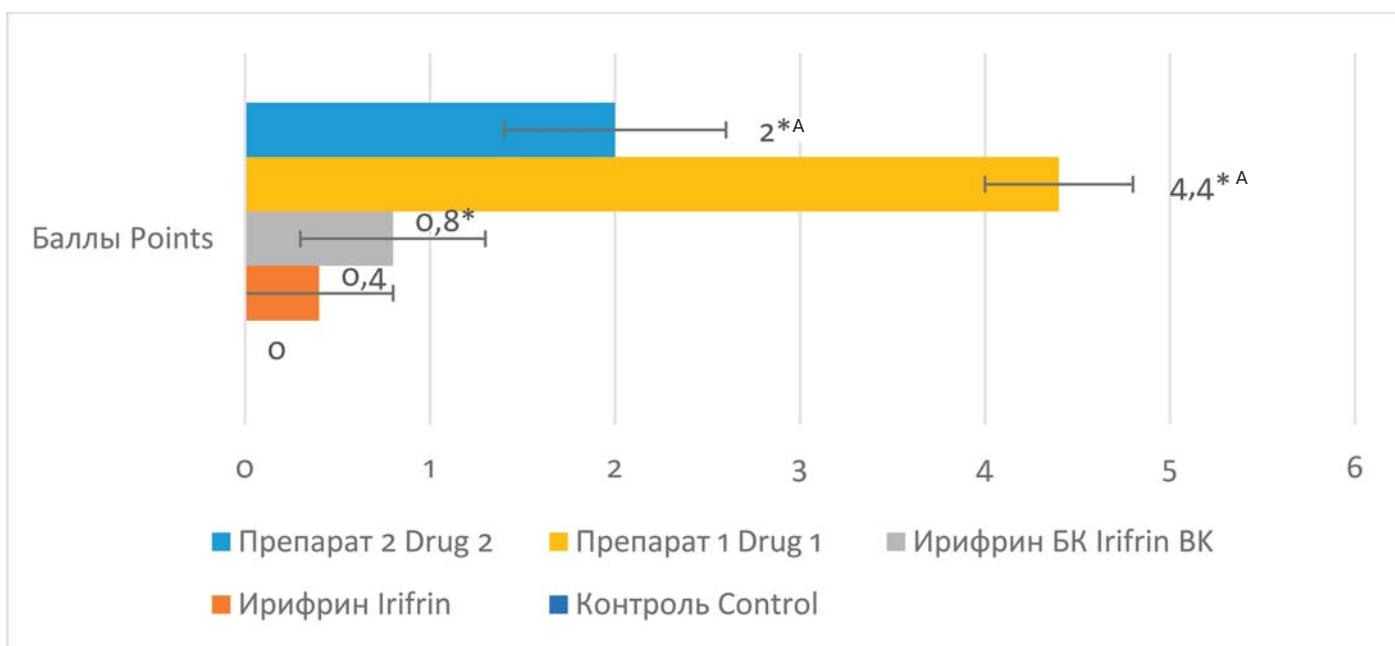


Рис. 2. Характеристика местного раздражающего эффекта исследуемых ГЛФ в баллах (данные представлены в виде $M \pm SD$). Примечание:

* — различия при сравнении с контрольными животными статистически значимы при $p < 0,05$; ^ — различия при сравнении с животными, получающими ГЛФ Препарат 1 и Препарат 2, статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса)

Fig. 2. Local irritating effect of the investigated formulations in points (data are presented as $M \pm SD$). Note: * — differences when compared with control animals are statistically significant at $p < 0.05$; ^ — differences when compared with animals receiving Preparat 1 and Preparat 2 are statistically significant at $p < 0.05$ (ANOVA, Newman — Keuls test)

заметной местной раздражающей реакции, проявлявшейся в виде смыкания век на время более 30 с, выраженному слезотечению, а у одного животного — к появлению выделений из конъюнктивы. Средняя сумма в баллах соответствовала $4,4 \pm 0,4$ (умеренная реакция). На фоне инстилляции одной капли ГЛФ Препарат 2 у одного животного наблюдали умеренную реакцию в виде слезотечения, у одного животного местная раздражающая реакция отсутствовала, у остальных трех кроликов в эксперименте наблюдали слабую реакцию в виде смыкания век не более 30 с и появление выделений из конъюнктивы. Средняя сумма в баллах соответствовала $2,0 \pm 0,6$ (слабая реакция).

Таким образом, однократная инстилляция одной капли раствора фенилэфрина гидрохлорида, содержащего гипромеллозу в качестве вспомогательного вещества (ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК), в отдельных случаях вызывала слабую реакцию в виде смыкания век. Это происходило за счет значительного снижения местной раздражающей реакции на действующее вещество и не сопровождалось формированием местной раздражающей реакции роговицы глаза кролика, в отличие от умеренной реакции на фоне инстилляции ГЛФ Препарат 1 и слабой реакции, вызванной введением ГЛФ Препарат 2, содержащей гиалуроновую кислоту в качестве вспомогательного вещества.

В ходе исследования было изучено влияние ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК с гипромеллозой, ГЛФ Препарат 1 без гипромеллозы и ГЛФ Препарат 2 с гиалуронатом натрия на уровень пиковой концентрации фенилэфрина во влаге передней камеры глаза кролика (рис. 3). В точке 5 мин после закапывания одной капли растворов исследуемых ГЛФ установлены следующие концентрации действующего вещества: после инстилляции одной капли ГЛФ Ирифрин — $445,19 \pm 12,13$ мкг/мл, Ирифрин БК — $500,80 \pm 8,56$ мкг/мл, ГЛФ Препарат 1 — $345,78 \pm 13,95$ мкг/мл, ГЛФ Препарат 2 — $389,00 \pm 8,75$ мкг/мл (см. рис. 3).

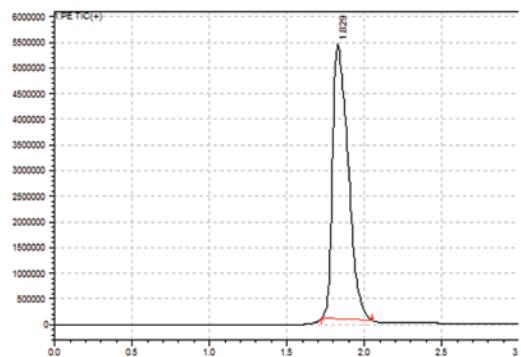
Таким образом, пики концентрации фенилэфрина во влаге передней камеры глаза через 5 мин после инстилляции одной капли ГЛФ Ирифрин, Ирифрин БК были статистически значимо выше, чем после закапывания сопоставимого объема ГЛФ Препарат 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

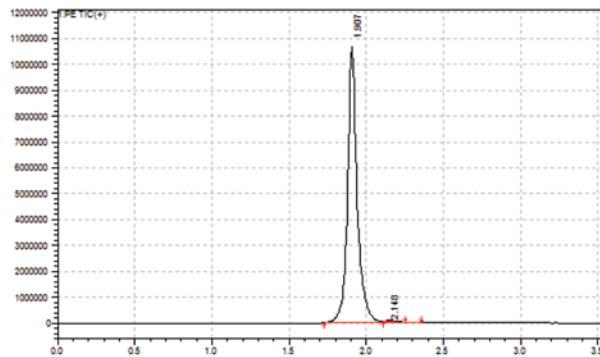
Установлены особенности фармакодинамики, безопасности и биодоступности 2,5% раствора фенилэфрина гидрохлорида, являющегося действующим веществом четырех изученных готовых лекарственных форм препаратов.

1. Ирифрин и Ирифрин БК, содержащие в качестве вспомогательного вещества гипромеллозу, обладают оптимальными характеристиками мидриатического эффекта в сравнении с отобранными воспроизведенными лекарственными препаратами (Препарат 1 и Препарат 2), не содержащими в качестве вспомогательного вещества гипромеллозу. Однократная инстилляция одной капли 2,5% раствора фенилэфрина гидрохлорида, содержащего гипромеллозу в качестве вспомогательного вещества (Ирифрин и Ирифрин БК), превосходит по глубине мидриатического эффекта ГЛФ Препарат 1, не содержащий гипромеллозу в качестве вспомогательного вещества, а по скорости достижения максимального мидриатического действия и его длительности — ГЛФ Препарат 1 и ГЛФ Препарат 2. Это показывает, что Ирифрин и Ирифрин БК обладают более стабильными фармакологическими свойствами в сравнении с отобранными воспроизведенными лекарственными препаратами (Препарат 1 и Препарат 2), что позволяет предположить более предсказуемое действие и, как следствие, большую эффективность препаратов Ирифрин и Ирифрин БК при их клиническом применении.

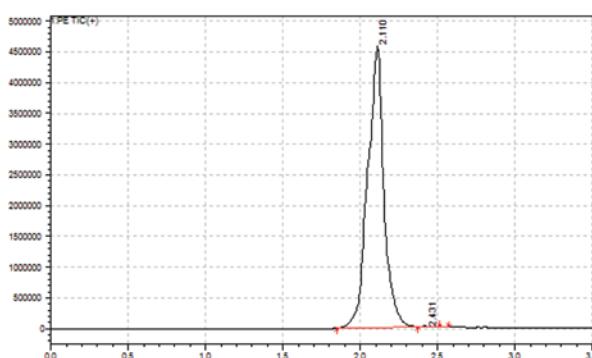
2. Особое значение в комплексной терапии нарушений аккомодации, а также в профилактике прогрессирования миопии имеет наилучшее всасывание и длительное воздей-



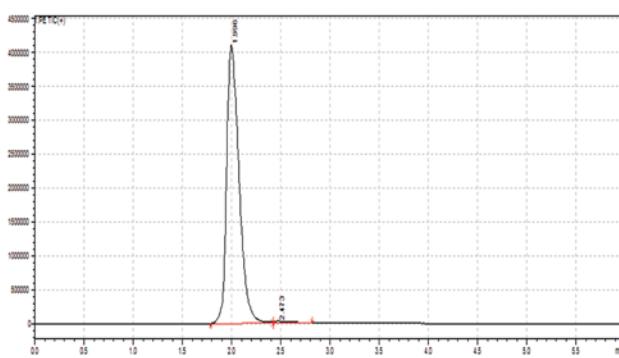
Ирифрин
Irifrin



Ирифрин БК
Irifrin BK

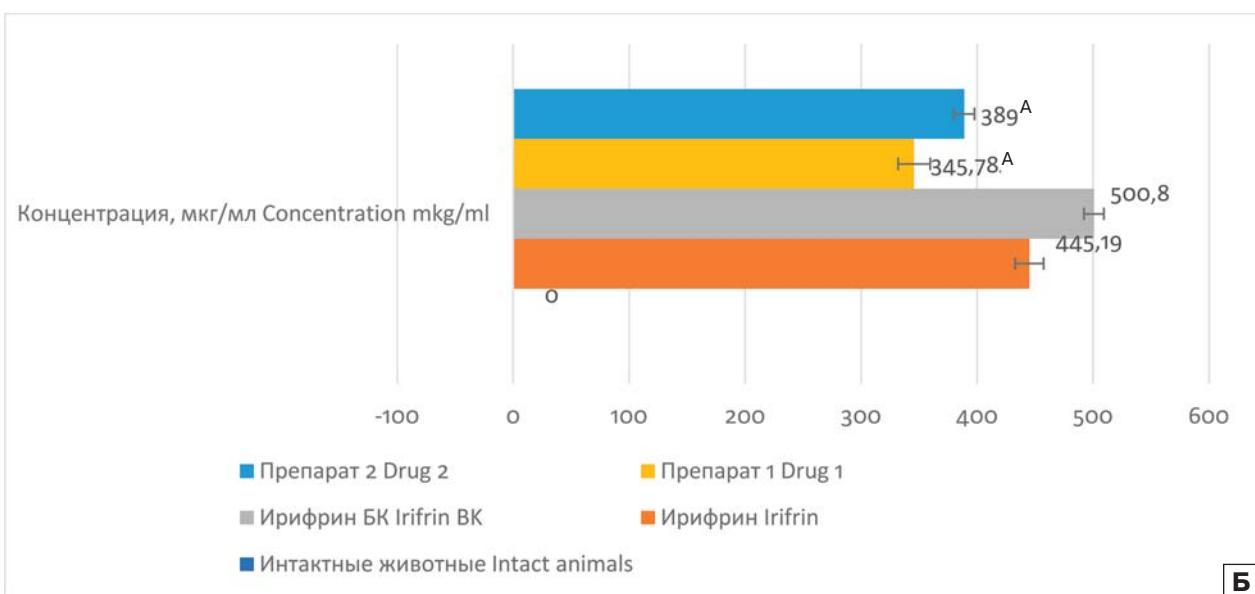


Препарат 1
Drug 1



Препарат 2
Drug 2

A



B

Рис. 3. Пиковая концентрация фенилэфрина гидрохлорида во влаге передней камеры глаза кролика в точке 5 мин: А — примеры хроматограмм; Б — средние величины (данные представлены в виде $M \pm SD$). Примечание: ^А — различия при сравнении с животными, получающими ГЛФ Препарат 1 и Препарат 2, статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса)

Fig. 3. Peak concentration of phenylephrine hydrochloride in the aqueous humor of the rabbit eye anterior chamber at the 5 min point: A — examples of chromatograms; B — average data (data are presented as $M \pm SD$). Note: ^А — differences when compared with animals receiving Irifrin and Irifrin BK are statistically significant at $p < 0.05$ (ANOVA, Newman — Keuls test)

ствие ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК и, как результат, максимальное мидриатическое действие и его длительность по сравнению с другими препаратами, использовавшимися в исследовании. Полученные результаты позволяют предположить, что препараты Ирифрин и Ирифрин БК будут наиболее эффективны при применении в клинике по данным показаниям.

3. Ирифрин и Ирифрин БК, содержащие в качестве вспомогательного вещества гипромеллозу, в отдельных случаях вызывали слабую реакцию в виде смыкания век при введении одной капли ГЛФ в конъюнктивальный мешок глаза бодрствующего кролика, в то время как применение ГЛФ Препарат 1 вызывало у животных умеренную реакцию в виде слезотечения, а использование ГЛФ Препарат 2 — слабую реакцию в виде смыкания век у большего количества кроликов. Объективные результаты, полученные в ходе исследования, показали незначительное местное раздражающее действие препаратов Ирифрин и Ирифрин БК, в отличие от отобранных воспроизведенных лекарственных препаратов (Препарат 1 и Препарат 2).

4. Установлено, что пики концентрации фенилэфрина в водянистой влаге передней камеры глаза через 5 мин после инстилляции одной капли препараторов Ирифрин и Ирифрин БК статистически значимо выше, чем после закапывания сопоставимого объема отобранных воспроизведенных лекарственных препаратов (Препарат 1 и Препарат 2). Более высокие значения пиков концентрации фенилэфрина в водянистой влаге передней камеры глаза позволяют говорить о том, что при применении препаратов Ирифрин и Ирифрин БК в клинической практике можно рассчитывать на более полный и предсказуемый фармакологический эффект данных препаратов, в отличие от отобранных воспроизведенных лекарственных препаратов (Препарат 1 и Препарат 2), что позволяет предположить большую клиническую эффективность ГЛФ Ирифрин, Ирифрин БК.

Результаты исследования позволяют допустить, что в основе оптимизации локальной биодоступности и фармакодинамики фенилэфрина гидрохлорида, являющегося действующим веществом препаратов Ирифрин и Ирифрин БК («Сентис Фарма Пvt. LtD.», Индия), лежит способность гипромеллозы облегчать прохождение фенилэфрина через тканевой барьер глаза и задерживать его элиминацию, повышая локальную экспозицию действующего вещества. С присутствием в составе ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК гипромеллозы может быть также связано ослабление местного раздражающего действия фенилэфрина на глаз лабораторных животных, при этом по силе эффекта гипромеллоза превосходит входящую в состав ГЛФ Препарат 2 гиалуроновую кислоту. Указанное предположение основано в том числе на известных по литературе данных о физико-химических свойствах и фармакодинамике гипромеллозы.

Литература/References

1. Alfonso E., Abelson M.B., Smith L.M. Pharmacologic pupillary modulation in the perioperative period. *J. Cataract. Refract. Surg.* 1988; 14 (1): 78–80. doi: 10.1016/s0886-3350(88)80069-5
2. Kirwan J.F., Gouws P., Linnell A.E., Crowston J., Bunce C. Pharmacological mydriasis and optic disc examination. *Br. J. Ophthalmol.* 2000; 84 (8): 894–8. doi: 10.1136/bjo.84.8.894
3. Ifitkhar M., Abariga S.A., Hawkins B.S., et al. Pharmacologic interventions for mydriasis in cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 5 (5): CD012830. doi: 10.1002/14651858.CD012830.pub2
4. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А. Нехирургическое лечение прогрессирующей близорукости. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2016; 16 (4): 204–10. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A. Nonsurgical treatment of progressive myopia. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2016; 16 (4): 204–10 (in Russian)].
5. Mapstone R. Safe mydriasis. *Br. J. Ophthalmol.* 1970; 54 (10): 690–2. doi: 10.1136/bjo.54.10.690
6. Korczyn A.D., Laor N. A second component of atropine mydriasis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1977; 16 (3): 231–2.
7. Burns S.M., Stewart S.S. Phenylephrine. *Crit. Care Nurse.* 1989; 9 (8): 12–3.
8. Craig E.W., Griffiths P.G. Effect on mydriasis of modifying the volume of phenylephrine drops. *Br. J. Ophthalmol.* 1991; 75 (4): 222–3. doi: 10.1136/bjo.75.4.222
9. Gowda A., Jie W.W.J., Casson R., Chan W.O. The safety of intracameral phenylephrine — A systematic review. *Surv. Ophthalmol.* 2022; 67 (5): 1540–6. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.06.002
10. Guarie K., Kriplani P. HPMC — A Marvel Polymer for Pharmaceutical Industry—Patent Review. *Recent Adv. Drug Deliv. Formul.* 2021; 15 (1): 46–58. doi: 10.2174/1872211314666210604120619
11. Ueda K., Hate S.S., Taylor L.S. Impact of hypromellose acetate succinate grade on drug amorphous solubility and in vitro membrane transport. *J. Pharm. Sci.* 2020; 109 (8): 2464–73. doi: 10.1016/j.xphs.2020.04.014
12. Popov T.A., Emberlin J., Josling P., Seifalian A. In vitro and *in vivo* evaluation of the efficacy and safety of powder hydroxypropylmethylcellulose as nasal mucosal barrier. *Med. Devices (Auckl).* 2020; 13: 107–13. doi: 10.2147/MDER.S236104
13. Valerieva A., Popov T.A., Staevska M., et al. Effect of micronized cellulose powder on the efficacy of topical oxymetazoline in allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36 (6): e134–9. doi: 10.2500/aap.2015.36.3879
14. Shmuel K., Dalia M., Tair L., Yaakov N. Low pH Hypromellose (Taffix) nasal powder spray could reduce SARS-CoV-2 infection rate post mass-gathering event at a highly endemic community: an observational prospective open label user survey. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2021; 19 (10): 1325–30. doi: 10.1080/14787210.2021.1908127
15. Contreras-Salinas H., Barajas-Hernández M., Baiza-Durán L.M., et al. Real-Life active surveillance of a Naphazoline/Hypromellose fixed combination's safety profile in Peruvian population. *Integr. Pharm. Res. Pract.* 2021; 10: 127–33. doi: 10.2147/IPPR.S332421
16. Capita L., Chalita M.R., dos Santos-Neto L.L. Prospective evaluation of hypromellose 2% for punctal occlusion in patients with dry eye. *Cornea.* 2015; 34 (2): 188–92. doi: 10.1097/ICO.0000000000000325
17. Pandey S., Singh H., Mogra A. Evaluation of pharmacological and clinical prophylactic efficacy of Scrofoloso-12 group of electrohomoeopathy medicine in eye disorder. *J. Med. Healthcare. SRC/JMHC-226.* doi: 10.47363/JMHC/2022(4)187
18. Setnikar I. Tolerance indices of some-beta-phenoxyethylamino derivatives with local anaesthetic properties. *Arzneimittelforschung.* 1966; 16(5): 623–8.
19. Feng S., Zhao Q., Jiang J., Hu P. Determination of phenylephrine in human plasma using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2013; 1: 915–6; 28–32. doi: 10.1016/j.jchromb.2012.12.019

Вклад авторов в работу: Е.В. Блинова; Е.В. Ших — концепция и дизайн исследования; Г.К. Полуосьмак, О.В. Василькина — сбор и обработка данных; Е.А. Литвин — выполнение фармакокинетических исследований; Д.С. Блинов — статистическая обработка данных; М.В. Ших — подготовка экспериментальных данных; О.С. Вавилова — проведение экспериментальных исследований.

Authors' contribution: E.V. Blinova, E.V. Shih — concept and design of the study; G.K. Poluosmak, O.V. Vasilkina — data collection and processing; E.A. Litvin — pharmacokinetic studies; D.S. Blinov — statistical data processing; M.V. Shikh — preparation of experimental data; O.S. Vavilova — experimental studies.

Поступила: 13.01.2023. Переработана: 23.01.2023. Принята к печати: 24.01.2023
Originally received: 13.01.2023. Final revision: 13.01.2023. Accepted: 24.01.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва, 119991, Россия

² ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, 117997, Россия

³ МГТУ им. Н.Э. Баумана, улица 2-я Бауманская, д. 5, к. 1, Москва, 105005, Россия

⁴ НИЯУ МИФИ, Каширское шоссе, д. 31, Москва, 115409, Россия

Екатерина Валериевна Блинова — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹, профессор кафедры фундаментальной медицины⁴

Галина Константиновна Полуосьмак — аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹

Евгений Александрович Литвин — д-р биол. наук, научный сотрудник лаборатории прикладной и фундаментальной фармакологии²

Дмитрий Сергеевич Блинов — д-р мед. наук, доцент, заведующий отделом молекулярной и клинической фармакологии²

Максим Валерьевич Ших — студент 3-го курса³

Ольга Сергеевна Вавилова — студентка 4-го курса¹

Ольга Владимировна Василькина — канд. мед. наук, доцент кафедры фундаментальной медицины⁴

Евгения Валерьевна Ших — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹

Для контактов: Екатерина Валериевна Блинова,
bev-sechenov@mail.ru

¹ Sechenov Medical University, 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

³ MSTU N.E. Bauman Technical University, 5, Bldg. 1, 2nd Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

⁴ Moscow Engineering and Physical University, 31, Kashirskoe Hwy, Moscow, 115409, Russia

Ekaterina V. Blinova — Dr. of Med. Sci., professor, professor of the department of clinical pharmacology and internal diseases propaedeutic, N.V. Sklifosovsky institute of clinical medicine¹, professor of chair of fundamental medicine⁴

Galina K. Poluosmak — PhD student, department of clinical pharmacology and internal diseases propaedeutic, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine¹

Evgeny A. Litvin — Dr. of Biol. Sci., Ph D, researcher of laboratory of applied and fundamental pharmacology²

Dmitrii S. Blinov — Dr. of Med. Sci., head of the department of molecular and clinical pharmacology²

Maksim V. Shich — 3rd year student³

Olga S. Vavilova — 4th year student¹

Olga V. Vasilkina — Cand. of Med. Sci., Ph D., associate professor, chair of fundamental medicine⁴

Evgenia V. Shich — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of clinical pharmacology and internal diseases propaedeutic, N.V. Sklifosovsky institute of clinical medicine¹

Contact information: Ekaterina V. Blinova,
bev-sechenov@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-127-134>

Влияние интравитреальной терапии диабетического макулярного отека на локальную и системную продукцию цитокинов

А.Ж. Фурсова^{1, 2} , А.С. Дербенева^{1, 2}, О.С. Кожевникова³, Д.В. Телегина³, В.А. Девяткин³

¹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

³ Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики СО РАН», пр-т Лаврентьева, д. 10, Новосибирск, 630090, Россия

Цель работы — анализ содержания цитокинов (ЦК) во внутрглазной жидкости (ВГЖ) и плазме крови пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО), ранее не получавших интравитреальную терапию, до и после терапии ингибитором ангиогенеза или кортикостероидом. **Материал и методы.** Обследованы 90 пациентов, из них 60 пациентов с ДМО и 30 пациентов группы контроля, в том числе 47 (52,2 %) женщин и 43 (47,8 %) мужчины, в возрасте ($M \pm SD$): $64,54 \pm 11,30$ года. В ВГЖ пациентов определяли уровень 41 цитокина/хемокина (Milliplex® Map Human Cytokine/Chemokine Panel). В плазме крови определяли концентрацию IL-18, MCP-1/CCL2, EPO, IL-10, IL-4, IL-6, IL-8, IFNa, VEGF-A при помощи наборов для твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия). Пациенты с ДМО получали интравитреальную терапию ингибитором ангиогенеза (афлиберцепт, 50 глаз) или кортикостероидом (имплантатом дексаметазона, 30 глаз). **Результаты.** Выявлены значимые отличия в концентрации 10 ЦК между группой пациентов с ДМО и группой контроля, при этом концентрации IL-7, IL-15 и MCP-1/CCL2 в ВГЖ при ДМО превышали таковые в контрольной группе соответственно в 20,5, 20,3 и 11,02 раза ($p < 0,05$). Попарное сравнение с контролем концентраций ЦК в ВГЖ пациентов из разных групп терапии дополнительно выявило значимое повышение содержания GROα/CXCL1. Попарное сравнение также обнаружило значимые различия между контролем и группой кортикостероидной терапии для системных концентраций IL-18 ($p = 0,017$), MCP-1/CCL2 ($p = 0,009$) и VEGF-A ($p = 0,016$). **Заключение.** Выраженное и значимое повышение концентрации ряда ЦК в ВГЖ при ДМО (например, IL-7, IL-15, FRACTALKINE/CX3CL1) описывалось ранее в единичных работах или не определялось. Результаты, полученные при изучении системных концентраций ЦК, могут служить предпосылкой для дальнейшего изучения роли системного воспаления в патогенезе ДМО. Анализ ассоциаций полученных результатов с другими клиническими биомаркерами будет способствовать разработке индивидуализированных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек; цитокины; внутрглазная жидкость; антиангиеогенная терапия
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., Кожевникова О.С., Телегина Д.В., Девяткин В.А. Влияние интравитреальной терапии диабетического макулярного отека на локальную и системную продукцию цитокинов. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 127-34. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-127-134>

The impact of intravitreal therapy of diabetic macular edema on the local and systemic production of cytokines

Anzhella Zh. Fursova^{1, 2}✉, Anna S. Derbeneva^{1, 2}, Ouna S. Kozhevnikova³, Daria V. Telegina³, Vasily A. Devyatkin³

¹ Novosibirsk State Regional Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

³ Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Lavrentiev Ave, 106, Novosibirsk, 630090, Russia
anzhella.fursova@yandex.ru

Purpose: to analyze the levels of cytokines in intraocular fluid (IF) and blood plasma of patients with diabetic macular edema (DME) previously untreated by intravitreal therapy before and after the therapy by angiogenesis inhibitor or a corticosteroid. **Material and methods.** We examined 90 people — 47 females (52.2 %) and 43 males (47.8 %), mean age 64.54 ± 11.30 years. Of these, 60 had DME, and 30 formed the control group. The levels of 41 cytokines/chemokines in IF were determined by Milliplex® Map Human Cytokine/Chemokine Panel; while the concentration of IL-18, MCP-1/CCL2, EPO, IL-10, IL-4, IL-6, IL-8, IFNa, VEGF-A in blood plasma was measured by enzyme-linked immunosorbent assay kits (Vector-Best, Russia). Patients with DME received intravitreal injections of an angiogenesis inhibitor (afiblerecept, 50 eyes) or a corticosteroid (dexamethasone implant, 30 eyes). **Results.** Significant differences were revealed in 10 cytokine concentrations between the DME patients and the control group. The concentrations of IL-7, IL-15 and MCP-1/CCL2 levels in IF of DME patients were, respectively, 20.5, 20.3, and 11.02 times higher, than in the control group ($p < 0.05$). Besides, a pairwise comparison of cytokines concentrations in IF of patients from either treatment group with the controls demonstrated a statistically significant increase in GROα/CXCL1 level. The pairwise comparison also revealed significant differences between the control and the corticosteroid therapy for systemic concentrations of IL-18 ($p = 0.017$), MCP-1/CCL2 ($p = 0.009$) and VEGF-A ($p = 0.016$). **Conclusion.** A pronounced and significant increase of the levels of a number of cytokines (e.g., IL-7, IL-15, FRACTALKINE/CX3CL1) were only sparsely reported before or remained undetermined at all. Our results on systemic cytokines levels may serve as prerequisite for further research into the role of systemic inflammation in DME pathogenesis. The analysis of associations of our results with those of other clinical biomarkers will contribute to the development of individualized treatment strategies.

Keywords: diabetic macular edema; cytokines; intraocular fluid; anti-angiogenic treatment

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Fursova A.Zh., Derbeneva A.S., Kozhevnikova O.S., Telegina D.V., Devyatkin V.A. The impact of intravitreal therapy of diabetic macular edema on the local and systemic production of cytokines. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 127-34 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-127-134>

Диабетический макулярный отек (ДМО) является ведущей причиной снижения зрения и качества жизни у пациентов с сахарным диабетом (СД). Патогенез ДМО — сложный и остается не до конца изученным. Известно, что гипергликемия сопровождается активацией полиолов, конечных продуктов гликирования, протеинкиназы С и гексозамина, что в свою очередь приводит к повышенному оксидативному стрессу, гиперрегуляции провоспалительных цитокинов, повреждению гематоретинального барьера и нейрососудистой дисфункции [1].

Все больше данных свидетельствует о том, что в основе ДМО лежит хронический вялотекущий местный воспалительный процесс. Показана ассоциация уровня различных цитокинов (ЦК), определяемых во внутрглазной жидкости (ВГЖ) и стекловидном теле, таких как VEGF-A, IL-6, MCP-1/CCL2, с патогенезом развития ДМО [2].

Существующие диагностические методы позволяют одновременно определять множественный набор внутрглазных ЦК в сравнительно небольшом объеме жидкости. Существующие и будущие возможности фармакотерапии ДМО позволяют осуществлять выбор между отдельными

интравитреальными видами терапии с разными мишенями и механизмами действия. Дальнейшее изучение патогенеза ДМО с выяснением роли отдельных цитокинов и их взаимодействий для принятия решений о выборе вида терапии, разработки индивидуализированных терапевтических стратегий, при контроле эффективности и прогнозировании результатов является востребованным и актуальным.

ЦЕЛЬ исследования — анализ содержания ЦК в ВГЖ и плазме крови пациентов с ДМО, ранее не получавших интравитреальную терапию, которым была проведена терапия ингибиторами ангиогенеза или имплантатом дексаметазона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе офтальмологического отделения Новосибирской государственной областной больницы. Обследованы 90 пациентов, из них 60 пациентов с ДМО (60 глаз), 30 пациентов (30 глаз) контрольной группы с диагнозом «старческая катаракта» (без ДМО), в том числе 47 (52,2 %) женщин и 43 (47,8 %) мужчины, средний возраст ($M \pm SD$) составил $64,54 \pm 11,3$ года, длительность СД — $12,9 \pm 3,5$ года. Каких-либо значимых отличий по полу,

возрасту между пациентами с ДМО и контрольной группой не определялось.

Критерии включения пациентов с ДМО в исследование: возраст ≥ 19 лет, СД II типа, наличие ДМО с вовлечением фовеа, центральная толщина сетчатки макулярной зоны в центральном подполе ≥ 300 мкм по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) $\geq 0,01$. Критерии исключения: выраженные помутнения хрусталика, МКОЗ $< 0,01$, сфероэквивалент более $\pm 6,0$ дптр, пролиферативная диабетическая ретинопатия (ДР), лазеркоагуляция в анамнезе, медикаментозная интравитреальная терапия в анамнезе, хирургические вмешательства на стекловидном теле, наличие глаукомы, увеита, а также патологии витреомакулярного интерфейса с трaktionным компонентом и витреомакулярной адгезией.

Все пациенты получали интравитреальную терапию ингибиторами ангиогенеза (афлиберцепт, Эйлеа[®], 50 глаз) или кортикостероидами (имплантат дексаметазона, Озурдекс[®], 30 глаз) в соответствии с инструкциями по медицинскому применению препаратов, на основании чего было выделено две группы терапии. Выбор терапевтического агента у пациентов, соответствующих критериям включения, был основан на морфологических ОКТ-параметрах, являющихся биомаркерами активности местного воспаления. Основными показаниями для назначения глюкокортикоидов были наличие отслойки нейроепителия (скопление субретинальной жидкости) и гиперрефлексивных фокусов (активированных клеток микроглии) количеством более 30, предположительно коррелирующее с высокой концентрацией воспалительных цитокинов в стекловидном теле.

Забор ВГЖ выполнялся по стандартной методике в условиях операционной после местной эпидуральной анестезии раствором 0,5 % проксиметакаина (алкаина) (Alcon, США) в объеме 0,1 мл через канюлю 30 G через лимбальный парацентез.

У пациентов с ДМО забор проводился перед проведением инъекции ингибитора ангиогенеза или инъекции имплантата дексаметазона, у пациентов контрольной группы — перед операцией факоэмульсификации катаракты. Каждый образец помещался в стерильную пластиковую пробирку и хранился при температуре -80°C до проведения анализа.

Таблица 1. Концентрации ЦК в ВГЖ пациентов с ДМО и контрольной группы
Table 1. Cytokines concentrations in intraocular fluid in patients with diabetic macular edema (DME) and in control group

Цитокин Cytokine	ДМО, пг/мл DME, pg/ml		Контроль, пг/мл Control, pg/ml		p-value
	медиана median	Q1–Q3	медиана median	Q1–Q3	
IL-8 / CXCL8	3,58	2,99–5,27	0,56	0,36–1,03	0,005*
IP-10 / CXCL10	1467,66	1224,14–1692,51	243,69	163,38–294,08	0,018*
MCP-1/CCL2	1857,07	1507,76–2076,14	168,45	103,28–309,90	0,005*
PDGF-AA	43,73	39,78–52,84	5,98	4,07–7,43	0,02*
GRO α /CXCL1	31,60	23,79–34,35	3,51	2,66–5,17	0,423
FRACTALKINE/ CX3CL1	21,20	12,32–22,91	2,59	1,63–3,13	0,005*
VEGF-A	167,51	141,96–224,34	23,16	12,78–41,62	0,001*
MDC / CCL22	5,51	2,60–14,14	1,76	0,92–9,21	0,095
MIP-1 β / CCL4	20,28	13,56–22,12	2,09	1,55–2,66	0,005*
IL-15	23,34	20,12–30,01	1,15	0,18–1,69	0,01*
IL-7	29,78	26,56–33,56	1,45	0,46–2,67	0,012*
IL-6	33,73	30,24–39,56	6,24	2,94–9,82	0,01*

Примечание. * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$, U-критерий Манна — Уитни).

Note. * — difference is statistically significant ($p < 0,05$, Mann — Whitney U-test).

Анализ содержания ЦК в ВГЖ. Исследование ВГЖ включало определение содержания 41 цитокина/хемокина с помощью мультиплексной панели Milliplex[®] Map Human Cytokine/Chemokine Panel (Millipore HCYTMA60K-PX41, Германия) согласно методике производителя. Анализ результатов осуществлялся с учетом пределов чувствительности метода. Из исследуемой панели 41 цитокина/хемокина в пробах были обнаружены 22 медиатора, 9 из которых были представлены в следовых количествах. Для дальнейшего анализа использовали те ЦК, которые определялись не менее чем у 10 % пациентов в группе.

Анализ содержания ЦК в плазме крови. Концентрацию IL-18, MCP-1/CCL2, EPO (егутигропоietин), IL-10, IL-4, IL-6, IL-8, IFN α , VEGF-A в плазме крови пациентов определяли при помощи наборов для твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия) в соответствии с протоколами производителя.

Статистический анализ проводили в программе Statistica 13. Показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При отсутствии нормального распределения данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна — Уитни. Сравнение трех групп выполнялось с помощью критерия Краскела — Уоллиса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Данное исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия, одобрено этическим комитетом организации (протокол заседания № 1 от 14.03.2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ содержания ЦК в ВГЖ. Максимальное содержание в ВГЖ пациентов с ДМО было выявлено для IP-10/ CXCL10 и MCP-1/CCL2, медиана концентраций которых составила соответственно 1467,66 и 1857,07 пг/мл (табл. 1).

Сравнение показателей пациентов с ДМО и группы контроля выявило значимые отличия в уровне десяти ЦК (IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2, PDGF-AA, FRACTALKINE/CX3CL1, VEGF-A, MIP-1 β /CCL4, IL-15, IL-7, IL-6). При этом концентрации IL-7, IL-15 и MCP-1/CCL2 в ВГЖ пациентов с ДМО превышали таковые в группе контроля соответственно в 20,5, 20,3 и 11,02 раза.

В таблице 2 представлены концентрации ЦК у пациентов с ДМО в двух группах терапии (имплантатом дексаметазона и афлиберцептом) и контрольной группе, а в таблице 3 — значения р при попарных сравнениях значений всех трех групп.

Анализ содержания ЦК в ВГЖ пациентов разных групп терапии показал, что у пациентов, получивших имплантат дексаметазона, концентрация единственного ЦК — IL-8/CXCL8 — 4,29 пг/мл — статистически значимо выше, чем у пациентов, получавших афлиберцепт, — 2,95 пг/мл ($p = 0,005$) (табл. 2). Различия концентраций других ЦК в группах терапии были статистически незначимыми.

При отдельном анализе каждой из групп терапии максимальные концентрации, так же как и в общей группе, были выявлены у следующих ЦК: IP-10/CXCL10 и MCP-1/CCL2, составивших в группах терапии имплантатом декса-

метазона и афлиберцептом 1574,77 и 1995,61 пг/мл, 1321,89 и 1767,79 пг/мл соответственно (табл. 2).

Попарное сравнение с контролем концентраций ЦК в ВГЖ пациентов из разных групп терапии подтвердило значимость различий для упомянутых выше 10 ЦК (при сравнении групп «пациенты с ДМО — контроль») за исключением одного — IL-8/CXCL8 при сравнении «афлиберцепт — контроль» (табл. 3). Дополнительно выявлено статистически значимое повышение содержания GRO α /CXCL1 в ВГЖ пациентов, получавших имплантат дексаметазона 32,01 пг/мл и афлиберцепт: 29,57 vs 3,51 пг/мл (контроль) с $p = 0,0001$ для каждого сравнения.

Анализ содержания ЦК в плазме крови. В таблице 4 представлены концентрации ЦК в плазме крови у пациентов с ДМО и контрольной группы: достоверных различий между исследованными показателями не выявлено.

Попарное сравнение обнаружило значимые различия между контрольной и группой кортикоидной терапии для IL-18 ($p = 0,017$), MCP-1/CCL2 ($p = 0,009$) и VEGF-A ($p = 0,016$). Достоверные различия между контрольной группой и группой афлиберцепта касались концентрации IL-4 ($p = 0,038$).

Таблица 2. Концентрации ЦК в ВГЖ пациентов с ДМО в группах терапии афлиберцептом, дексаметазоном и группе контроля
Table 2. Cytokines concentrations in intraocular fluid in patients with DME and treatment groups by afibbercept and dexamethasone implant and in control group

Цитокин Cytokine	Дексаметазона имплантат, пг/мл Dexamethasone implant, pg/ml		Афлиберцепт, пг/мл Afibbercept, pg/ml		Контроль, пг/мл Control, pg/ml	
	медиана median	Q1—Q3	медиана median	Q1—Q3	медиана median	Q1—Q3
IL-8/CXCL8	4,29	3,60—6,72	2,95	2,47—3,30	0,56	0,36—1,03
IP-10/CXCL10	1574,77	1345,33—1827,68	1321,89	1108,19—1674,75	243,69	163,38—294,08
MCP-1/CCL2	1995,61	1518,65—2307,78	1767,79	1488,87—1885,50	168,45	103,28—309,90
PDGF-AA	50,83	43,30—53,73	42,08	32,79—43,51	5,98	4,07—7,43
GRO α /CXCL1	32,01	26,57—36,79	29,57	23,27—33,46	3,51	2,66—5,17
FRACTALKINE/CX3CL1	21,59	16,85—22,54	14,15	12,21—23,38	2,59	1,63—3,13
VEGF-A	156,41	127,74—187,43	186,86	166,85—238,38	23,16	12,78—41,62
MDC/CCL22	5,09	0,92—29,65	5,92	2,60—10,04	1,76	0,92—9,21
MIP-1 β /CCL4	21,66	17,58—22,44	15,45	11,72—21,12	2,09	1,55—2,66
IL-6	36,40	30,44—44,57	31,50	24,55—34,52	6,24	2,94—9,82
IL-7	30,23	28,67—34,34	28,89	21,79—30,93	1,45	0,46—2,67
IL-15	25,51	22,12—31,45	20,79	18,00—24,23	1,15	0,18—1,69

Таблица 3. Значение различий (р) концентраций ЦК в ВГЖ пациентов с ДМО групп терапии дексаметазоном, афлиберцептом и группы контроля

Table 3. P-value of intraocular fluid cytokines concentrations differences in patients with DME treatment groups by afibbercept and dexamethasone implant and in control group

Цитокин Cytokine	Дексаметазона имплантат — афлиберцепт (р) Dexamethasone implant — Afibbercept (p)	Дексаметазона имплантат — контроль (р) Dexamethasone implant — Control (p)	Афлиберцепт — контроль (р) Afibbercept — Control (p)
IL-8/CXCL8	0,005	0,0001	0,06
IP-10/CXCL10	0,58	0,0001	0,01
MCP-1/CCL2	0,384	0,0001	0,001
PDGF-AA	0,06	0,0001	0,03
GRO α /CXCL1	1,00	0,0001	0,0001
FRACTALKINE/CX3CL1	1,00	0,0001	0,001
VEGF-A	0,219	0,0001	0,005
MDC/CCL22	1,00	0,586	0,369
MIP-1 β /CCL4	0,108	0,0001	0,02
IL-6	0,258	0,0001	0,02
IL-7	0,475	0,0001	0,001
IL-15	0,238	0,0001	0,0001

Анализ уровня ЦК в зависимости от группы терапии (табл. 5) показал, что уровень провоспалительного хемокина MCP-1/CCL2 достоверно различался между группами ($p = 0,015$, критерий Краскелла — Уоллиса), а именно был достоверно повышен в группе применения имплантата дексаметазона в сравнении с контрольной группой ($p = 0,017$) и группой терапии афлиберцептом ($p = 0,013$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ содержания ЦК в ВГЖ. В ряде работ проводилось сопоставление уровня ЦК в водянистой влаге пациентов с ДМО и контролем (как правило, пациентов, оперированных по поводу катаракты). Наиболее высокие концентрации IP-10 и MCP-1 по сравнению с другими ЦК и значимо отличающиеся от таковых в контрольной группе, выявленные в настоящем исследовании, подтверждались в других исследованиях ВГЖ при ДМО [3]. Была показана выраженная локальная интраокулярная продукция IP-10 и MCP-1/CCL2 (наряду с IL-6, IL-8, HGF, LIF и VEGF-A) при анализе проб стекловидного тела (по сравнению с сывороткой крови) у пациентов с осложненной пролиферативной диабетической ретинопатией [4]. Роль этих ЦК является ключевой в воспалении и ангиогенезе при ДМО. Так, IP-10 способствует рекрутингу моноцитов и Т-лимфоцитов в сетчатку [5], а MCP-1 не только стимулирует миграцию и инфильтрацию поврежденных стенок сосудов моноцитами [6], но и индуцирует ангиогенез за счет повышения экспрессии гена VEGF-A [7]. При этом различие в концентрации MCP-1, которое характеризовалось почти 10-кратным повышением у пациентов с ДМО по сравнению с контролем,

может косвенно указывать на его вклад в развитие данного патологического состояния.

Среди других ЦК, уровень которых в ВГЖ у пациентов с ДМО был значимо, в 20 раз, выше, чем в контрольной группе, — IL-7 и IL-15. Данные о содержании IL-7 и IL-15 в водянистой влаге у пациентов с диабетическими поражениями сетчатки ограничены и противоречивы. Например, в исследовании Q. Wei и соавт. [8] исходный уровень IL-7 у пациентов с ДМО значимо не отличался от контроля, а уровень IL-15 находился за пределами значений, подлежащих определению. В другой работе, где уровень ЦК измерялся у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией с последующим развитием / без последующего развития макулярного отека после витрэктомии, содержание IL-7 и IL-15 в стекловидном теле не имело ни значимых различий исходно, ни влияло на риски развития ДМО [9]. При этом IL-7 описан как один из ЦК, уровень которых значимо снижается на фоне антиangiогенной терапии [10].

Сходные данные описаны для FRACTALKINE/CX3CL1 — несмотря на отсутствие исходных отличий его уровня у пациентов с ДМО и группы контроля, он статистически значимо снижался на фоне терапии афлиберцептом [11].

IL-7 и IL-15 рассматриваются как ключевые ЦК в регуляции гомеостаза и пролиферации Т-лимфоцитов [12, 13], и их изучение в качестве потенциальных мишени может быть полезно в перспективе терапии Th17-опосредованных аутоиммунных офтальмологических заболеваний [13]. Полученные нами результаты, касающиеся IL-7 и IL-15, могут свидетельствовать о выраженному воспалительном клеточном компоненте патогенеза ДМО, что предстоит подтвердить.

Таблица 4. Концентрация ЦК в плазме крови у пациентов с ДМО и контрольной группы
Table 4. Cytokines concentrations in blood plasma of patients with DME and control group

Цитокин Cytokine	Контроль, пг/мл Control, pg/ml	ДМО, пг/мл DME, pg/ml	p-value
IL-18	310,2 (232,8; 371,2)	239,3 (172,7; 351)	0,085
MCP-1/CCL2	33,2 (19,2; 62,2)	41,3 (54,1; 61,5)	0,189
EPO	86,8 (67,9; 128)	100,6 (79,1; 125,2)	0,336
IL-10	0,2 (0; 1,7)	0,8 (0; 2,4)	0,259
VEGF-A	103,8 (47; 152,8)	132,3 (68,1; 202,4)	0,108
IFN α	13,7 (12,7; 14,9)	12 (11,4; 14,7)	0,149
IL-4	1,1 ± 0,3	1 ± 0,3	0,131
IL-6	1 (0,6; 1,7)	1,6 (1; 2,9)	0,243
IL-8	2,8 ± 1,3	3,5 ± 1,7	0,282

Таблица 5. Концентрации ЦК в плазме крови пациентов с ДМО групп терапии афлиберцептом и дексаметазоном и в контрольной группе
Table 5. Cytokines concentrations in blood plasma of patients with DME in afibbercept and implant dexamethasone treatment groups and in control group

Цитокин Cytokines	Контроль, пг/мл Control, pg/ml (1)	Афлиберцепт, пг/мл Afibbercept, pg/ml (2)	Дексаметазона имплантат, пг/мл Dexamethasone implant, pg/ml (3)	p-value
IL-18	310,2 (232,8; 371,2)	239,3 (175,4; 353,9)	220,3 (171,2; 272)	0,093
MCP-1/CCL2	33,2 (19,2; 62,2)	33,4 (20,5; 54,5)	58,2 (36,2; 82,6)	0,015* p2-3 = 0,013 p1-3 = 0,017
EPO	86,8 (67,9; 128)	99,3 (79; 118,2)	105,5 (81,9; 130,2)	0,415
IL-10	0,2 (0; 1,7)	0,5 (0; 2,2)	0,9 (0; 2,4)	0,502
VEGF-A	103,8 (47; 152,8)	104,6 (53,6; 178,1)	160,1 (88,8; 246,7)	0,063
IFN α	13,7 (12,7; 14,9)	12 (11,3; 14,7)	12,2 (11,5; 14,2)	0,33
IL-4	1,1 ± 0,3	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,3	0,093
IL-6	1 (0,6; 1,7)	1,6 (0,7; 3,2)	1,3 (1,1; 2,5)	0,476
IL-8	2,9 (1,5; 4,2)	3,9 (2,5; 4,4)	3,4 (1,4; 5,8)	0,369

Примечание. * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$, критерий Краскелла — Уоллиса с пост-хок-сравнениями).

Note. * — difference is statistically significant ($p < 0,05$, Kruskal — Wallis test with post-hoc comparisons).

В современной концепции патогенеза ДМО [14, 15] VEGF-A играет ключевую роль и является признанной терапевтической мишенью. Предполагается, что гипоксия сетчатки и нарушение биохимических процессов в ней как следствие гипергликемии приводят к повышению уровня VEGF-A в стекловидном теле с последующим развитием ДМО [15]. При этом VEGF-A рассматривается как ключевой пусковой фактор развития макулярного отека, поскольку увеличивает сосудистую проницаемость, что является инициирующим для последующего каскада событий в патогенезе ДМО. Описано, что при ДМО VEGF-A в стекловидном теле определяется в значительно более высоких концентрациях, чем в контрольной группе пациентов с неишемическими заболеваниями, такими как макулярный разрыв [16]. Однако уровень VEGF-A характеризуется вариабельностью, и его повышение при ДМО может наблюдаться не всегда [17]. В нашем исследовании концентрация VEGF-A в ВГЖ при ДМО значимо, в 7,2 раза, превышала таковую в контрольной группе.

Другим ЦК, одним из эффектов которого также является повышение сосудистой проницаемости, является IL-8. Однако основные последствия повышения активности этого ЦК связаны с его ролью как мощного хемоаттрактанта, который запускает воспалительный ответ за счет активации нейтрофилов и Т-лимфоцитов [15]. Показано, что более низкие уровни IL-8 при ДМО могут являться предикторами ответа на анти-VEGF терапию [18].

Данные литературы об уровне IL-6 (еще одного ЦК, повышение концентрации которого у пациентов с ДМО в нашем исследовании характеризовалось как значимое) не являются однозначными. В то время как в одном из исследований была выявлена ассоциация между уровнем IL-6 и риском развития ДМО и сделано заключение о его роли как потенциального предиктора или даже терапевтической мишени [14], в других исследованиях значимых отличий между группами ДМО и контролем не выявлено [19, 20].

Дополнительной находкой при попарном сравнении (сопоставлении с контролем каждой из групп терапии) был значимо повышенный уровень GRO α /CXCL1. Он представляет собой хемокин, осуществляющий рекрутмент нейтрофилов и базофилов и вовлеченный в процессы воспаления и ангиогенеза [21]. Повышенный по сравнению с контролем уровень GRO α /CXCL1 был описан в плазме пациентов с диабетом, а также в стекловидном теле пациентов с пролиферативной ДР [22]. GRO α /CXCL1 ограниченно изучался в водянистой влаге при ДМО: в одной из работ он описан как ЦК, который, несмотря на исходное отсутствие значимых отличий в концентрации по сравнению с контролем, продемонстрировал статистически значимое снижение на фоне антиангигенной терапии и положительно коррелировал с морфологическими признаками регресса макулярного отека [11].

В нашей работе пациенты с любой интравитреальной терапией в анамнезе не включались в исследование. Статус предшествующей терапии может объяснить неоднородные данные по содержанию ЦК в ВГЖ пациентов с ДМО. Например, в недавно опубликованном метаанализе S. Minaker и соавт. [1] среди пациентов, не получавших лечение в течение предшествующих 3 мес, наблюдалось значимое повышение IL-6, IL-8, MCP-1 и VEGF-A в водянистой влаге. При исключении пациентов, ранее получавших какое-либо лечение, и анализе результатов «наивных» пациентов значимое увеличение концентрации было подтверждено только для IL-8 и VEGF-A, в отличие от IL-6 и MCP-1 (что, с другой стороны, может объясняться недостаточным числом исследований, включенных в метаанализ).

Дальнейшие исследования могут способствовать более детальному изучению роли ЦК в ассоциации с отдельными клиническими проявлениями. Например, исходный уровень IL-6 в исследовании L. de Freitas и соавт. [23] был в 3,4 раза выше, чем в контроле, и 2,5 раза выше у пациентов с ишемией, чем у пациентов с ДМО, у которых признаки ишемии не были выявлены.

Анализ содержания ЦК в плазме крови. В ряде исследований описаны системные уровни метаболических и воспалительных факторов при ДР — наиболее частом офтальмологическом осложнении СД II, но о роли и содержании этих факторов при ДМО известно немного. Отсутствие значимых различий в общей когорте пациентов с ДМО по сравнению с контролем (пациентами без СД II) может объясняться, например, набором изученных ЦК. Так, в недавно опубликованном исследовании N. Zhang и соавт. [24] в пилотной когорте (9 пациентов — с ДМО, 9 пациентов — с СД II) на первом этапе были проанализированы 60 ЦК, которые включали большинство изученных нами (кроме IL-18 и EPO), что позволило авторам первично идентифицировать 11 ЦК как значимо повышенных при ДМО. В расширенной когорте (200 пациентов) подтвердили значимость таких ЦК, как тромбоцитарный фактор роста (PDGF-BB), тканевой ингибитор металлопротеиназ (TIMP-1), ангиопоэтин (ANG-1) и receptor к VEGF-A (VEGFR-2), которые также оказались значимыми в модели прогнозирования развития ДМО. В другом исследовании, где в качестве контрольной группы были пациенты с СДII без ДМО [25], каких-либо значимых различий концентраций воспалительных биомаркеров сыворотки крови (IL-1 β , IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1/CCL2, IP-10, IFN- γ , TNF- α и VEGF-A) между пациентами с ДМО и без ДМО не выявлено. Однако повышенный уровень некоторых ЦК при ДМО был ассоциирован с отдельными признаками активности по результатам ОКТ. Поскольку в нашем исследовании выбор терапии кортикостероидами был основан на морфологических параметрах, которые являются признаками активности и потенциально могут быть ассоциированы с большей активностью не только локального, но и системного воспаления, этим могут объясняться значимые различия, выявленные в группе терапии имплантатом дексаметазона относительно системных концентраций IL-8, MCP-1/CCL2 и VEGF-A (в отличие от объединенной группы и группы афлиберцепта).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании мы провели анализ содержания цитокинов/хемокинов в ВГЖ и плазме крови пациентов с ДМО. Обнаружено, что с ДМО ассоциированы несколько ЦК, определяемых интраокулярно, ряд которых обладают известными характеристиками и функциями которых при ДМО описаны как провоспалительные и ангиогенные (VEGF-A, IL-8) или главным образом провоспалительные (IL-6, MCP-1/CCL2). При этом выраженное и значимое повышение концентрации других ЦК в ВГЖ при ДМО (например, IL-7, IL-15, FRACTALKINE/CX3CL1) описывалось ранее в единичных работах или не определялось.

Концентрации некоторых ЦК в ВГЖ могут быть исходно, до начала терапии, ассоциированы с отдельными клиническими проявлениями ДМО, а также являться предикторами ответа на терапию.

Несмотря на ожидания зеркальной или сходной картины в обнаружении при ДМО повышенных концентраций провоспалительных медиаторов интраокулярно и системно, эти ожидания не были подтверждены в данном исследовании. Поскольку ДМО представляет собой мультифакториальное

заболевание, которое является следствием сложных взаимодействий системных и локальных воспалительных факторов, полученные результаты могут служить предпосылкой для дальнейшего изучения роли системного воспаления в патогенезе ДМО.

Следующим этапом нашей работы будет анализ возможных ассоциаций между исходными уровнями цитокинов и анатомическим и функциональным ответом на анти-VEGF терапию и терапию кортикостероидами с сопоставлением локального и системного ответа с другими, ранее описанными нами [26, 27] и другими авторами, биомаркерами для последующей разработки индивидуализированных схем терапии.

Литература/References

1. Minaker S.A., Mason R.H., Lahaie Luna G., et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in diabetic macular oedema: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2022; 100 (1): e53–e70. doi: 10.1111/aos.14891
2. Das A., McGuire P.G., Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology.* 2015; 122 (7): 1375–94. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.024
3. Mao J., Zhang S., Zheng Z., et al. Prediction of anti-VEGF efficacy in diabetic macular oedema using intraocular cytokines and macular optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol.* 2022; 100 (4): e891–e898. doi: 10.1111/aos.15008
4. Нероев В.В., Зайцева О.В., Балатская Н.В., Лазутова А.А. Локальная и системная продукция 45 цитокинов при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии. *Медицинская иммунология.* 2020; 22 (2): 301–10. [Neroev V.V., Zaytseva O.V., Balatskaya N.V., Lazutova A.A. Local and systemic production of 45 cytokines in complicated proliferative diabetic retinopathy. *Medical immunology.* 2020; 22 (2): 301–10 (in Russian)]. doi: 10.15789/1563-0625-LAS-1802
5. Ide N., Hirase T., Nishimoto-Hazuku A., Ikeda Y., Node K. Angiotensin II increases expression of IP-10 and the renin-angiotensin system in endothelial cells. *Hypertens Res.* 2008; 31 (6): 1257–67. doi: 10.1291/hypres.31.1257
6. Romero-Aroca P., Baget-Bernaldez M., Pareja-Rios A., et al. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: 2156273. doi: 10.1155/2016/2156273
7. Hong K.H., Ryu J., Han K.H. Monocyte chemoattractant protein-1-induced angiogenesis is mediated by vascular endothelial growth factor-A. *Blood.* 2005; 105 (4): 1405–7. doi: 10.1182/blood-2004-08-3178
8. Wei Q., Wan Z., Hu Y., Peng Q. Cytokine and Chemokine Profile Changes in Patients After Intravitreal Conbercept Injection for Diabetic Macular Edema. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13: 4367–74. doi: 10.2147/DDDT.S222004
9. Sun H., Zou W., Zhang Z., et al. Vitreous Inflammatory Cytokines and Chemokines, Not Altered After Preoperative Adjunctive Conbercept Injection, but Associated With Early Postoperative Macular Edema in Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. *Front Physiol.* 2022; 13: 846003. doi: 10.3389/fphys.2022.846003
10. Lim S.W., Bandala-Sanchez E., Kolic M., et al. The Influence of Intravitreal Ranibizumab on Inflammation-associated Cytokine Concentrations in Eyes With Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59 (13): 5382–90. doi 10.1167/ivois.17-23235
11. Mastropasqua R., D'Aloisio R., Di Nicola M., et al. Relationship between aqueous humor cytokine level changes and retinal vascular changes after intravitreal afibbercept for diabetic macular edema. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 16548. doi: 10.1038/s41598-018-35036-9
12. Mengus C., Le Magnen C., Trella E. et al. Elevated levels of circulating IL-7 and IL-15 in patients with early stage prostate cancer. *J Transl Med.* 2011; 9: 162. https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-162
13. Chen Y., Chauhan S.K., Tan X., Dana R. Interleukin-7 and -15 maintain pathogenic memory Th17 cells in autoimmunity. *J Autoimmun.* 2017; 77: 96–103. doi: 10.1016/j.jaut.2016.11.003
14. Wu J., Zhong Y., Yue S., et al. Aqueous Humor Mediator and Cytokine Aberrations in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2019; 2019: 6928524. doi: 10.1155/2019/6928524
15. Noma H., Yasuda K., Shimura M. Involvement of Cytokines in the Pathogenesis of Diabetic Macular Edema. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (7): 3427. doi: 10.3390/ijms22073427
16. Funatsu H., Yamashita H., Ikeda T., et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2003; 110: 1690–1696. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00568-2
17. Funatsu H., Noma H., Mimura T., Eguchi S., Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009; 116 (1): 73–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.09.037
18. Kwon J.W., Jee D. Aqueous humor cytokine levels in patients with diabetic macular edema refractory to anti-VEGF treatment. *PLoS One.* 2018 Sep 11; 13 (9): e0203408. doi: 10.1371/journal.pone.0203408
19. Sohn H.J., Han D.H., Kim I.T., et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2011; 152 (4): 686–94. doi: 10.1016/j.ajo.2011.03.033
20. Yu S.Y., Nam D.H., Lee D.Y. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal bevacizumab and subtenon triamcinolone injection for diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018; 256 (1): 39–47. doi: 10.1007/s00417-017-3819-2
21. Schoenberger S.D., Kim S.J., Sheng J., et al. Increased prostaglandin E2 (PGE2) levels in proliferative diabetic retinopathy, and correlation with VEGF and inflammatory cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53 (9): 5906–11. doi: 10.1167/ivois.12-10410
22. Sajadi S.M., Khoramdelazad H., Hassanshahi G., et al. Plasma levels of CXCL1 (GRO-alpha) and CXCL10 (IP-10) are elevated in type 2 diabetic patients: evidence for the involvement of inflammation and angiogenesis/angiostasis in this disease state. *Clin Lab.* 2013; 59 (1–2): 133–7. doi: 10.7754/clin.lab.2012.120225
23. de Freitas L.G.A., Isaac D.L.C., Abud M.B., et al. Analysis of cytokines in the aqueous humor during intravitreal Ranibizumab treatment of diabetic macular edema. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 23981. doi: 10.1038/s41598-021-03433-2
24. Zhang N., Ke J., Zhang D., et al. A dynamic nomogram for predicting diabetic macular edema in type 2 diabetes patients based on plasma cytokines. *Aging (Albany NY).* 2021; 13 (6): 8369–79. doi: 10.18632/aging.202647
25. Figueiras-Roca M., Molins B., Sala-Puigdollers A., et al. Peripheral blood metabolic and inflammatory factors as biomarkers to ocular findings in diabetic macular edema. *PLoS One.* 2017; 12 (3): e0173865. doi: 10.1371/journal.pone.0173865
26. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С., и др. Клиническая эффективность антиangiогенной терапии диабетического макулярного отека (2-летние результаты). *Российский офтальмологический журнал.* 2021; 14 (2): 42–9. [Fursova A., Derbeneva A., Tarasov M., 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>
27. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С., и др. 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. [Fursova A., Derbeneva A., Tarasov M., et al. 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>

Список сокращений/List of abbreviations: FRACTALKINE/CX3CL1 — Fms-related tyrosine kinase 3 ligand; EPO — erythropoietin; GRO α /CXCL1 — growth-regulated protein; IFN α — interferon-alfa; IL1-RA — interleukin-1 receptor antagonist; IL-4 — interleukin-4; IL-6 — interleukin-6; IL-7 — interleukin-7; IL-8/CXCL8 — interleukin-8 / chemokine (C-X-C motif) ligand-8; IL-10 — interleukin-10; IL-15 — interleukin-15; IL-18 — interleukin-18; IP-10/CXCL10 — interferon-inducible protein-10 / chemokine (C-X-C motif) ligand-10; MCP-1/CCL2 — monocyte chemoattractant protein-1; MDC/CCL22; MIP-1 β /CCL4; PDGF-AA — platelet-derived growth factor-AA; VEGF-A — vascular endothelial growth factor-A.

Вклад авторов в работу: А.Ж. Фурсова — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, финальная подготовка статьи к публикации; А.С. Дербенева — сбор, обработка данных, написание текста, редактирование; О.С. Кожевникова, Д.В. Телегина, В.А. Девяткин — выполнение лабораторных исследований, анализ и статистическая обработка данных.

Author's contribution: A.Zh. Fursova — concept and design of the study, scientific editing, final preparation of the article for publication; A.S. Derbeneva — data collection, processing, text writing, editing; O.S. Kozhevnikova, D.V. Telegina, V.A. Devyatkin — performance of laboratory researches, analysis and statistical processing of data.

Поступила: 14.12.2022. Переработана: 12.01.2023. Принята к печати: 12.01.2023

Originally received: 14.12.2022. Final revision: 12.01.2023. Accepted: 12.01.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

Анжелла Жановна Фурсова — д-р мед. наук, заведующая офтальмологическим отделением¹, заведующая кафедрой офтальмологии²

Аниa Сергеевна Дербенева — врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии²

Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» СО РАН, пр-т Лаврентьева, д. 10, 630090, Новосибирск, Россия

Юна Суранзановна Кожевникова — ведущий научный сотрудник

Дарья Викторовна Телегина — научный сотрудник

Василий Александрович Девяткин — научный сотрудник

Для контактов: Анжелла Жановна Фурсова,

anzhella.fursova@yandex.ru

¹ Novosibirsk State Regional Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

Anzhella Zh. Fursova — Dr. of Med. Sci., head of the ophthalmological department¹, head of chair of ophthalmology²

Anna S. Derbeneva — ophthalmologist¹, assistant of chair of ophthalmology²

Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, pr. Lavrentiev, 106, Novosibirsk, 30090, Russia

Ouna S. Kozhevnikova — leading researcher

Daria V. Telegina — researcher

Vasily A. Devyatkin — researcher

Contact information: Anzhella Zh. Fursova,

anzhella.fursova@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-135-141>



Сравнительная оценка эффективности и безопасности препаратов Латанопрост-Оптик и Ксалатан в качестве монотерапии и в комбинации с препаратом Дорзоламид-Оптик при первичной открытоугольной глаукоме в условиях реальной клинической практики

Д.П. Новиков¹ , О.А. Фролов¹, А.С. Покровский¹, В.В. Новикова²

¹ СПб ГБУЗ ДЦ № 7 (глазной) для взрослого и детского населения, ул. Моховая, д. 38, Санкт-Петербург, 191028, Россия

² ФГБУ «СЗОНКЦ им Л.Г. Соколова» ФМБА России, пр. Культуры, д. 4, Санкт-Петербург, 194291, Россия

Стойкая тенденция к увеличению количества офтальмологических гипотензивных препаратов в Российской Федерации усложняет выбор для практикующего офтальмолога. Цель работы — изучение эффективности и безопасности отечественного препарата Латанопрост (Латанопрост-Оптик) в сравнении с оригинальным препаратом Ксалатан в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с отечественным препаратом Дорзоламид (Дорзоламид-Оптик) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 116 законченных случаев обращения пациентов в возрасте $69,3 \pm 5,7$ года с впервые выявленной ПОУГ. Оценивалась эффективность, безопасность и переносимость монотерапии препаратами Латанопрост-Оптик и Ксалатан и их комбинаций с препаратом Дорзоламид-Оптик. Результаты. Латанопрост-Оптик не уступает по эффективности препарату Ксалатан, обеспечивая снижение внутриглазного давления (ВГД) на 33,8%, при сопоставимом профиле безопасности и переносимости. Более 72% пациентов оценивают переносимость лечения препаратом Латанопрост-Оптик как очень хорошую и хорошую. Аддитивный гипотензивный эффект при добавлении препарата Дорзоламид-Оптик к латанопросту составляет 2,6–2,8 мм рт. ст., или 13,2–14,4%, при отсутствии значимого влияния на профиль безопасности и переносимость терапии. Заключение. Латанопрост-оптик может рассматриваться в качестве более доступной альтернативы оригинальному препарату. При недостижении целевых значений ВГД одним латанопростом обоснована его комбинация с дорзоламидом-оптик, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; монотерапия; двойная терапия; аналоги простагландинов F2α; ингибиторы карбоангидразы; латанопрост; ксалатан; дорзоламид

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Новиков Д.П., Фролов О.А., Покровский А.С., Новикова В.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности препаратов Латанопрост-Оптик и Ксалатан в качестве монотерапии и в комбинации с препаратом Дорзоламид-Оптик при первичной открытоугольной глаукоме в условиях реальной клинической практики. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 135-41. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-135-141>

A comparative evaluation of the efficacy and safety of Latanoprost-Optic and Xalatan used as monotherapy and combined with Dorzolamide-Optic for primary open-angle glaucoma under clinical practice conditions

Denis P. Novikov¹ , Oleg A. Frolov¹, Andrey S. Pokrovsky¹, Veronika V. Novikova²

¹ St. Petersburg Eye Diagnostic Center No 7 for adults and children, 38, Mokhovaya St., St. Petersburg, 191028, Russia

² L.G. Sokolov Clinical Hospital, 4, Kultury Ave., St. Petersburg, 194291, Russia

glaznov@list.ru

The number of ophthalmic antihypertensive drugs available in Russia is steadily increasing, which complicates the choice to be made by ophthalmologist practitioners. **Purpose:** to compare the efficacy and safety of the domestically produced drug Latanoprost-Optic with the original drug Xalatan used as monotherapy or combined with the domestic drug Dorzolamide-Optic in patients with primary open-angle glaucoma (POAG). **Material and methods.** 116 completed cases of patients aged 69.3 ± 5.7 with newly diagnosed POAG were retrospectively analyzed, whereby we assessed the efficacy, safety and tolerability of monotherapy with Latanoprost-Optic or Xalatan and their combinations with Dorzolamide-Optic. **Results.** Latanoprost-Optic efficacy is no worse than that of Xalatan as it reduces intraocular pressure (IOP) by 33.8%, and has a comparable safety and tolerability profile. More than 72% of patients rate the tolerability of treatment with Latanoprost-Optic as very good or good. An additional hypotensive effect of Dorzolamide-Optic added to latanoprost is 2.6–2.8 mm Hg, or 13.2–14.4% and involves no significant effect on the safety profile and tolerability of therapy. **Conclusion.** Latanoprost-Optic can be considered as a more affordable alternative to the original drug. If the target IOP values cannot be achieved by latanoprost alone, its combination with Dorzolamide-Optic is recommended, especially for patients with chronic diseases of the respiratory system and the cardiovascular system.

Keywords: primary open-angle glaucoma; monotherapy; dual therapy; prostaglandin F2 α analogues; carbonic anhydrase inhibitors; latanoprost; xalatan; dorzolamide

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: no authors have a financial interest in the presented materials and methods.

For citation: Novikov D.P., Frolov O.A., Pokrovsky A.S., Novikova V.V. A comparative evaluation of the efficacy and safety of Latanoprost-Optic and Xalatan used as monotherapy and combined with Dorzolamide-Optic for primary open-angle glaucoma under clinical practice conditions. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1):135-41 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-135-141>

По данным ВОЗ, количество больных глаукомой ежегодно увеличивается на 600 тыс. человек. С учетом роста продолжительности жизни населения и развития методов ранней диагностики ожидается, что к 2030 г. число пациентов с этим диагнозом может составить более 120 млн [1, 2].

В лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) важное место занимает гипотензивная медикаментозная терапия. Она эффективна у 60% пациентов с глаукомой и глазной гипертензией в достижении целевого внутриглазного давления (ВГД), что предотвращает наступление слепоты [3, 4]. Согласно большинству клинических рекомендаций и руководств, среди местных гипотензивных средств препаратами выбора являются аналоги простагландинов F2 α [5, 6]. Однако следует помнить, что значительная часть пациентов, находящихся под наблюдением, имеет развитую или далеко зашедшую стадию болезни. Для достижения целевого снижения ВГД на 30–35% от исходного уровня, что признано обязательным условием для предотвращения прогрессирования глаукомной оптической нейропатии [7], им требуется назначение двух или трех гипотензивных препаратов. Так, в исследовании CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study) 75% пациентов с впервые диагностированной ПОУГ уже через 2 года от начала лечения

для контроля ВГД вынуждены были получать более одного препарата [4].

В качестве препаратов аддитивной терапии принято рассматривать представителей двух групп: местные β -адреноблокаторы и ингибиторы карбоангидразы. В отношении первых следует учитывать ряд серьезных нежелательных реакций, а также возможность суммирования неблагоприятных эффектов и снижения эффективности при сочетании с системными β -адреноблокаторами. Это ограничивает их применение у некоторых категорий пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы [8, 9]. Представители второй группы, к которым, в частности, относится дозоламид, обладают более благоприятным профилем безопасности. Для них доказано усиление местного гипотензивного эффекта при совместном назначении с аналогами простагландинов F2 α [10, 11].

В течение последних лет в Российской Федерации отмечается стойкая тенденция к увеличению количества офтальмологических гипотензивных препаратов, что отчасти связано с появлением воспроизведенных аналогов [12]. Это сопряжено со снижением стоимости препаратов и повышением ценовой доступности лечения для пациентов. Однако для практикующего офтальмолога вопрос выбора конкрет-

ного препарата усложняется, так как врач должен быть уверен в его эффективности и безопасности.

В связи с этим ЦЕЛЬЮ настоящей работы явилось изучение эффективности и безопасности отечественного препарата латанопроста (Латанопрост-Оптик) в сравнении с оригинальным препаратом Ксалатан как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с отечественным препаратом дозоламида (Дозоламид-Оптик) у пациентов с ПОУГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ законченных случаев обращения пациентов с впервые выявленной ПОУГ. Критериями включения были подтвержденный диагноз ПОУГ, возраст старше 18 лет, начальная или развитая стадия заболевания, острота зрения более слабого глаза не менее 0,4. Критериями невключения явились наличие в анамнезе травм глаза, кераторефракционных хирургических операций, инфекционных и воспалительных заболеваний глаз в течение последних 3 мес; острая или хроническая в стадии обострения офтальмопатология на момент первичного обращения; выраженный синдром сухого глаза (ССГ);

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

Table 1. Initial demographic and clinical characteristics of patients

Показатели Indicators	Латанопрост-Оптик Latanoprost-Optic n = 61	Ксалатан Xalatan n = 55
Средний возраст, лет Average age, years	66,0 ± 5,7	66,1 ± 5,0
Мужчины, % Men, %	36,1	38,2
Женщины, % Female, %	63,9	61,8
Острота зрения Visual acuity	0,67 ± 0,20	0,72 ± 0,10
Площадь ДЗН (HRT3), мм ² Optic disc area (HRT 3), mm ²	2,2 ± 0,2	1,9 ± 0,2
Площадь нейроретинального пояска (HRT 3), мм ² Neuroretinal rim area (HRT 3), mm ²	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1
Центральная толщина роговицы, мкм The central thickness of the cornea, μm	535,0 ± 7,6	550,0 ± 9,1
Внутриглазное давление, мм рт. ст. Intraocular pressure, mm Hg	25,7 ± 2,2	26,3 ± 2,2

Таблица 2. Динамика ВГД (мм рт. ст.) на фоне терапии препаратами Латанопрост-Оптик и Ксалатан

Table 2. Dynamics of IOP (mmHg) during Latanoprost-Optic and Xalatan treatment

Препарат Eye drops	До лечения Before treatment	Через 2 нед In 2 weeks	р-значение* p-value*	Через 4 нед In 4 weeks	р-значение* p-value*	Среднее снижение от исходного уровня Average decrease from the initial value	
						абс. abs.	%
Латанопрост-Оптик Latanoprost-Optic	25,7 ± 2,2	17,3 ± 1,6	< 0,05	17,1 ± 1,4	< 0,05	8,6	33,5
Ксалатан Xalatan	26,3 ± 2,2	18,4 ± 1,5	< 0,05	17,4 ± 1,4	< 0,05	8,9	33,8

Примечание. * — по сравнению с исходным значением.

Note. * — as compared to initial level.

отягощенный аллергологический анамнез. Всего отобрано 116 пациентов, в том числе 37,1% мужчин и 62,9% женщин, в возрасте 69,3 ± 5,7 года.

Пациенты были разделены на две группы: в 1-й группе пациенты получали препарат Латанопрост-Оптик; во 2-й — Ксалатан. Схема терапии была стандартной — по 1 капле 1 раз в сутки. Период наблюдения составил 4 нед в случае монотерапии или 2 нед, когда к монотерапии препаратами Латанопрост-Оптик или Ксалатан дополнительно назначался Дозоламид-Оптик по 1 капле 3 раза в сутки.

Офтальмологическое обследование включало визометрию стандартным методом с использованием проектора оптотипов и набора корректирующих стекол; гейдельбергскую ретинотомографию (HRT) диска зрительного нерва (ДЗН), компьютерную периметрию, пахиметрию. Офтальмомонитор измеряли с помощью тонометрии по Гольдману. Выраженность нежелательных реакций оценивалась по 5-балльной шкале, где максимальной степени соответствовало 5 баллов. Переносимость терапии изучалась с использованием опросника OSDI (Ocular Surface Disease Index), где значение индекса «0» соответствует отсутствию симптомов ССГ, а «100» — максимальной их выраженности [13], и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), где 0 баллов указывает на максимальный дискомфорт, а 10 баллов — на оптимальное состояние. Качество жизни оценивалось с помощью опросника GQL-15 (The Glaucoma Quality of Life) [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Монотерапия. Как видно из таблицы 1, до назначения препаратов Латанопрост-Оптик и Ксалатан пациенты имели сопоставимые демографические и клинические характеристики.

До назначения лечения значения ВГД в группе латанопроста-оптика и ксалатана были сопоставимыми: 25,7 ± 2,2 и 26,3 ± 2,2 мм рт. ст. соответственно. Через 2 нед после назначения терапии в обеих группах зарегистрировано статистически значимое снижение ВГД: до 17,3 ± 1,6 мм рт. ст. (на 32,7% от исходного уровня) ($p < 0,05$) и до 18,4 ± 1,5 мм рт. ст. (на 30,0% от исходного уровня) ($p < 0,05$). При этом значения ВГД в группах сравнения достоверно не различались. Через 4 нед уровень ВГД на фоне препарата Латанопрост-Оптик достиг 17,1 ± 1,4 мм рт. ст. (снижение на 33,5% от исходного уровня); на фоне препарата Ксалатан — 17,4 ± 1,4 мм рт. ст. (снижение на 33,8% от исходного уровня). Статистически значимых различий между группами также не зафиксировано (табл. 2).

На фоне лечения обоими препаратами зарегистрированы такие класс-специфические нежелательные реакции, как слезотечение, ощущение затуманенного зрения, ощу-

щение инородного тела в глазу. Они имели сопоставимую выраженность во всех контрольных точках (табл. 3). Нежелательных реакций, потребовавших изменения или отмены лечения, не было зафиксировано.

Как показывают данные таблицы 4, распределение пациентов по значению OSDI, характеризующее выраженность дискомфорта, достоверно не различалось в обеих группах ни до назначения лечения, ни через 2 и 4 нед терапии препаратами Латанопрост-Оптик и Ксалатан.

Сопоставимые оценки переносимости терапии были также получены по ВАШ. Через 2 нед значение показателя в группе латанопрост-оптик составило $8,4 \pm 2,0$ балла, а в группе ксалатана — $8,3 \pm 1,8$ балла, через 4 нед — $8,3 \pm 1,9$ и $8,3 \pm 2,1$ балла соответственно. В целом среди пациентов, получавших латанопрост-оптик и ксалатан, очень хорошо переносимость терапии оценили 17,0 и 18,1%, хорошо — 55,3 и 54,9%, удовлетворительно — 21,3 и 23,2%, плохо — 6,4 и

3,8%. Ни в одном случае разница в оценке не достигла статистической значимости.

Анализ ответов на вопросы опросника GQL-15 не выявил значимой отрицательной динамики качества жизни, обусловленной назначением глазных капель, а также достоверных различий между группами. До назначения латанопрост-оптик и ксалатана средний балл достигал $26,1 \pm 2,3$ и $26,3 \pm 2,4$ соответственно. Через 2 и 4 нед значения показателя были определены на уровне $26,4 \pm 2,6$ и $26,3 \pm 2,8$ балла, $26,3 \pm 2,4$ и $26,4 \pm 2,5$ балла соответственно.

Двойная терапия. Добавление второго препарата — Дорзоламид-Оптик вследствие недостаточной эффективности монотерапии потребовалось сопоставимому количеству пациентов, получавших Латанопрост-Оптик и Ксалатан: 37,1 и 40,0% соответственно.

Как видно из таблицы 5, до назначения препарата Дорзоламид-Оптик значения ВГД в группах не имели достовер-

Таблица 3. Безопасность монотерапии препаратами Латанопрост-Оптик и Ксалатан
Table 3. Safety of monotherapy with Latanoprost-Optic and Xalatan

Срок наблюдения Examination times	Слезотечение, средний балл Lacrimation, average score		Ощущение затуманенного зрения, средний балл Feeling of blurred vision, average score		Ощущение инородного тела в глазу, средний балл Foreign body sensation in the eye, average score	
	Латанопрост-Оптик Latanoprost-Optic	Ксалатан Xalatan	Латанопрост-Оптик Latanoprost-Optic	Ксалатан Xalatan	Латанопрост-Оптик Latanoprost-Optic	Ксалатан Xalatan
До лечения Before treatment	$1,2 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,5$
2 нед терапии 2 weeks of therapy	$1,1 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,4$
4 нед терапии 4 weeks of therapy	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,5$

Таблица 4. Переносимость монотерапии препаратами Латанопрост-Оптик и Ксалатан (OSDI)
Table 4. Tolerability of monotherapy with Latanoprost-Optic and Xalatan (OSDI)

Срок наблюдения Examination times	$\leq 2,0$ балла (норма), % $\leq 2,0$ points (norm), %		13–22 балла (легкая степень), % 13–22 points (light degree), %		23–32 балла (средняя степень), % 23–32 points (moderate degree), %		> 32,0 балла (тяжелая степень), % > 32,0 points (severe degree), %	
	Латанопрост-Оптик Latano-prost-Optic	Ксалатан Xalatan	Латанопрост-Оптик Latano-prost-Optic	Ксалатан Xalatan	Латанопрост-Оптик Latano-prost-Optic	Ксалатан Xalatan	Латанопрост-Оптик Latano-prost-Optic	Ксалатан Xalatan
До лечения Before treatment	35,0	35,1	30,1	30,9	27,3	26,3	7,6	7,7
Через 2 нед In 2 weeks	30,9	29,9	29,4	31,3	31,0	29,5	8,7	9,3
Через 4 нед In 4 weeks	26,8	26,9	29,2	30,7	31,6	30,0	12,4	12,4

Таблица 5. Динамика ВГД (мм рт. ст.) после добавления препарата Дорзоламид-Оптик
Table 5. Dynamics of IOP (mm Hg) after the addition of the drug Dorzolamide-Optic

Препарат Eye drops	Монотерапия Monotherapy	Латанопрост + Дорзоламид-Оптик Latanoprost + Dorzolamide-Optic	p-значение* p-value*	Дополнительное снижение ВГД Additional IOP reduction	Дополнительное снижение ВГД, % Additional IOP reduction, %
Латанопрост-Оптик Latanoprost-Optic	$19,4 \pm 2,5$	$16,6 \pm 1,6$	< 0,05	2,8	14,4
Ксалатан Xalatan	$19,6 \pm 2,2$	$17,0 \pm 1,6$	< 0,05	2,6	13,2

Примечание.* — по сравнению с исходным значением.

Note. * — as compared to initial level.

ных различий и составляли $19,4 \pm 2,5$ и $19,6 \pm 2,2$ мм рт. ст. соответственно. Через 2 нед двойной терапии показатель статистически значимо снизился и в группе Латанопрост-Оптик, и в группе Ксалатана до $16,6 \pm 1,6$ и $17,0 \pm 1,6$ мм рт. ст. При этом уровень ВГД в группах оказался сопоставимым, как и дополнительное его снижение, обеспеченное препаратом Дорзоламид-Оптик, составившее в абсолютных значениях 2,8 и 2,6 мм рт. ст., а в относительных — 14,4 и 13,2% соответственно.

После добавления препарата Дорзоламид-Оптик выраженностя таких нежелательных реакций, как слезотечение, ощущение затуманенного зрения, ощущение инородного тела в глазу, не претерпела значимой отрицательной динамики ни в одной из групп. Значения соответствующих показателей в группах латанопрост-оптик и ксалатана также были сопоставимыми (табл. 6).

Добавление препарата Дорзоламид-Оптик к монотерапии препаратами Латанопрост-Оптик и Ксалатан привело к недостоверному перераспределению пациентов с увеличением доли случаев более выраженного дискомфорта, по данному OSDI. При этом характер распределения пациентов по степеням тяжести показателя в двух группах остался сопоставимым (табл. 7).

На фоне двойной терапии значения ВАШ в группах латанопрост-оптик и ксалатана незначимо снизились до сопоставимых значений: с $8,4 \pm 1,0$ до $6,5 \pm 1,4$ балла и с $8,3 \pm 1,5$ до $7,0 \pm 1,2$ балла соответственно. Достоверных различий

между оценками переносимости терапии не зафиксировано. Очень хорошо ее оценили 11,2 и 10,9% пациентов, хорошо — 49,5 и 50,1%, удовлетворительно — 28,9 и 28,3%, плохо — 10,4 и 10,7%. Ни в одной из групп перевод пациентов на двойную терапию не привел к значимой отрицательной динамике показателей опросника GQL-15. У пациентов, исходно получавших латанопрост-оптик, сумма баллов с двухнедельным интервалом составила $26,3 \pm 2,2$ и $26,5 \pm 2,8$. В случаях, когда первым препаратом был Ксалатан, получены сопоставимые результаты: $26,4 \pm 2,5$ и $26,5 \pm 2,4$ балла соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с современными клиническими рекомендациями аналоги простагландинов F2 α являются одними из препаратов первой линии в лечении ПОУГ и обладают наиболее выраженным гипотензивным эффектом [15]. Одним из представителей данного класса, хорошо зарекомендовавшим себя в клинической практике, является латанопрост. Его эффективность и благоприятный профиль безопасности доказаны в многочисленных клинических исследованиях. Он представляет собой пролекарство в форме сложного изопропилового эфира, обладающего высокой селективностью по отношению к FP-подтипу простаноидных рецепторов. После попадания в ткань роговицы латанопрост полностью гидролизуется эстеразами. Препарат снижает ВГД за счет увеличения оттока водянистой влаги, главным образом увеосклеральным путем, а также через трабекуляр-

Таблица 6. Безопасность двойной терапии с препаратом Дорзоламид-Оптик
Table 6. Safety of dual therapy with Dorzolamide-Optic

Препарат Eye drops	Слезотечение, средний балл Lacrimation, average score		Ощущение затуманенного зрения, средний балл Feeling of blurred vision, average score		Ощущение инородного тела в глазу, средний балл Foreign body sensation in the eye, average score	
	Латанопрост- Оптик Latanoprost-Optic	Ксалатан Xalatan	Латанопрост- Оптик Latanoprost-Optic	Ксалатан Xalatan	Латанопрост- Оптик Latanoprost-Optic	Ксалатан Xalatan
Монотерапия Monotherapy	$1,5 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,2$
Латанопрост + Дорзоламид-Оптик Latanoprost + Dorzolamide-Optic	$2,4 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,5$

Таблица 7. Переносимость двойной терапии с препаратом Дорзоламид-Оптик (OSDI)
Table 7. Tolerability of dual therapy with Dorzolamide-Optician (OSDI)

Срок наблюдения Examination times	$\leq 2,0$ балла (норма), % $\leq 2,0$ points (norm), %		13–22 балла (легкая степень), % 13–22 points (light degree), %		23–32 балла (средняя степень), % 23–32 points (moderate degree), %		> 32,0 балла (тяжелая степень), % > 32,0 points (severe degree), %	
	Латанопрост- Оптик Latanoprost- Optic	Ксалатан Xalatan	Латанопрост- Оптик Latanoprost- Optic	Ксалатан Xalatan	Латанопрост- Оптик Latanoprost- Optic	Ксалатан Xalatan	Латано- прост-Оптик Latanoprost- Optic	Ксалатан Xalatan
До лечения Before treatment	34,5	34,6	32,1	33,9	26,2	23,9	7,2	7,6
2 нед терапии 2 weeks of therapy	30,2	31,8	33,1	28,9	26,8	27,9	9,9	11,4
4 нед терапии 4 weeks of therapy	24,9	26,1	29,1	27,9	29,5	29,6	16,5	16,4

ную сеть [16, 17]. Максимальный эффект наблюдается через 8–12 ч, действие сохраняется в течение не менее 24 ч. При применении в терапевтических дозах латанопрост не оказывает значимого воздействия на сердечно-сосудистую и дыхательную системы.

Результаты изучения в условиях реальной клинической практики показали сопоставимую эффективность отечественного препарата латанопроста — Латанопрост-Оптик и оригинального препарата Ксалатан. Гипотензивный эффект составил 33,8 и 33,5% соответственно, что согласуется с данными литературы [18–21]. Не выявлено различий как в профиле безопасности, так и в переносимости терапии. Выраженность основных нежелательных реакций на фоне латанопрост-оптик не превышает 1,6 балла по 5-балльной шкале. Слабоотрицательная динамика состояния глазной поверхности в целом является ожидаемой и может быть объяснена местными эффектами аналогов простагландин F2 α . При этом более чем у 25% пациентов, получавших латанопрост-оптик, не отмечалось никаких патологических изменений, а у 29% они имели легкую степень. Большинство пациентов — 72% — оценивают переносимость терапии латанопрост-оптик как очень хорошую или хорошую. Оба препарата продемонстрировали отсутствие отрицательного влияния на качество жизни пациентов. Это является важным с учетом результатов, полученных Р. Nelson и соавт. [22] и L. Magacho и соавт. [23], которые установили сильную корреляцию между качеством жизни пациентов с глаукомой, по данным опросника GQL-15, и состоянием поля зрения, а также остротой зрения.

В случае недостижения целевых значений ВГД целесообразно комбинировать препарат начальной терапии с представителем другой фармакотерапевтической группы, обладающим иным механизмом действия [15]. При назначении латанопроста это может быть препарат, снижающий ВГД за счет угнетения образования водянистой влаги. К таковым относятся ингибиторы карбоангидразы, в частности дорзоламид. Средняя степень снижения ВГД при его назначении составляет 20%. Как и латанопрост, он обладает благоприятным профилем безопасности в отношении дыхательной и сердечно-сосудистой системы. На это следует обратить внимание, так как пациенты с ПОУГ зачастую являются представителями старших возрастных групп, страдающими несколькими заболеваниями, среди которых значительная доля принадлежит хронической патологии данных систем.

Добавление отечественного препарата дорзоламида — Дорзоламид-Оптик к терапии латанопростом характеризуется аддитивным гипотензивным эффектом в диапазоне 2,6–2,8 мм рт. ст., или 13,2–14,4%, что соответствует данным, полученным в более ранних работах, — 19,7% [24]. При этом не происходит значимого ухудшения профиля безопасности и переносимости. На фоне двойной терапии выраженность основных нежелательных реакций не превышает 2,5 балла по 5-балльной шкале. Порядка 26% пациентов не испытывают дискомфорта, связанного с изменением глазной поверхности, а около 30% отмечают только легкую его степень. Более 60% очень хорошо и хорошо оценивают переносимость лечения после дополнительного назначения препарата Дорзоламид-Оптик. Значимого ухудшения качества жизни также не происходит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении любой стадии ПОУГ требуется подобрать лекарственную терапию, обеспечивающую оптимальный баланс эффективности и безопасности. С этой точки зрения, в соответствии с современными клиническими рекомендаци-

ями одним из препаратов выбора для монотерапии является латанопрост. При недостижении целевых значений ВГД и необходимости назначения комбинированной терапии одной из рациональных комбинаций, особенно у полиморбидных пациентов с заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, является сочетание латанопроста и дозоламида. Отечественный препарат Латанопрост-Оптик обладает сопоставимой с оригинальным препаратом эффективностью, профилем безопасности и переносимостью и может рассматриваться в качестве более доступной альтернативы. Добавление к латанопросту дозоламид-оптик обеспечивает значимый аддитивный гипотензивный эффект без ухудшения профиля безопасности и переносимости.

Литература/References

- Quigley H.A. 21st century glaucoma care. *Eye (Lond)*. 2019; 33 (2): 254–60. doi: 10.1038/s41433-018-0227-8
- 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
- Di Stefano A.F. VISION 2020: the right to sight. A global initiative for the elimination of avoidable blindness. *Optometry*. 2001; 72 (10): 619–22.
- Lichter P.R., Musch D.C., Gillespie B.W., et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001; 108 (11): 1943–53. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00873-9
- Aстахов Ю.С., Соколов В.О., Морозова Н.В., Новиков Д.П. Оценка гипотензивного эффекта препарата Глаумакс. *Офтальмологические ведомости*. 2013; 6 (3): 75–9. [Astakhov Yu.S., Sokolov V.O., Morozova N.V., Novikov D.P. The evaluation of Glaumax pressure-lowering effect. *Ophthalmology journal*. 2013; 6 (3): 75–9 (in Russian)]. doi: 10.17816/OV2013375-79
- Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее. *Офтальмологические ведомости*. 2017; 10 (1): 40–52. [Astakhov Yu.S., Nechiporenko P.A. Prostaglandin analogues: past, present, and future. *Ophthalmology journal*. 2017. 10 (1): 40–52 (in Russian)]. doi: 10.17816/OV10140-52
- Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных препаратов. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2007; 8 (4): 176–80. [Kuroedov A.V. Prospects of combined antiglaucoma drugs usage (literary review). *RMZh. Klinicheskaya oftalmologija*. 2007; 8 (4): 176–80 (in Russian)].
- Coakes R.L., Brubaker R.S. The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*. 1978; 96 (11): 2045–8. doi: 10.1001/archopht.1978.03910060433007
- Stewart W.C., Garrison P.M. Beta-blocker-induced complications and the patient with glaucoma. Newer treatments to help reduce systemic adverse events. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158 (3): 221–6. doi: 10.1001/archinte.158.3.221
- Eричев В.П., Макарова А.С. Совместимость системных препаратов и местной гипотензивной терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (аналитический обзор). *Национальный журнал Глаукома*. 2019; 18 (2): 93–101. [Erichev V.P., Makarova A.S. Compatibility of systemic drugs and local antihypertensive therapy in patients with primary open-angle glaucoma (analytical review). *National journal glaucoma*. 2019; 18 (2): 93–101 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.02.10>
- O'Connor D.J., Martone J.F., Mead A. Additive intraocular pressure lowering effect of various medications with latanoprost. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133 (6): 836–7. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01418-6
- Петров С.Ю., Калинина О.М., Якубова Л.В. и др. Стартовая гипотензивная терапия первичной глаукомы отечественным дженериком латанопроста: эффективность и безопасность. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (4): 7–14. [Petrov S.Yu., Kalinina O.M., Yakubova L.V., et al. Initial hypotensive therapy of primary glaucoma with the domestic latanoprost generic: efficacy and safety. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (4): 7–14 (in Russian)]. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-4-supplement-7-14
- Schiffman R.M., Christianson M.D., Jacobsen G., Hirsch J.D., Reis B.L. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch. Ophthalmol.* 2000; 118 (5): 615–21. doi: 10.1001/archopht.118.5.615
- Нельсон П., Аспиналл П., Папасулитис О., Вортон Б., О'Брайен К. Качество жизни при глаукоме и его связь со зрительной функцией. *Глаукома*. 2003; 12 (2): 139–50. [Nelson P., Aspinall P., Papasulis O., Worton B., O'Brien K. Quality of life in glaucoma and its relationship with visual function. *Glaucoma*. 2003; 12 (2): 139–50 (in Russian)].
- Глаукома первичная открытоугольная. Клинические рекомендации. 2022. [Primary open-angle glaucoma. Clinical guidelines (in Russian)]. Available at:

- <http://avo-portal.ru/doc/fkr/approved/item/246-glaukoma-otkrytouglonaya>
(Accessed 25 Jan. 2023).
16. Stjernschantz J., Alm A. Latanoprost as a new horizon in the medical management of glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1996; 7 (2): 11–7. doi: 10.1097/00055735-199604000-00003
 17. Walters T.R., DuBiner H.B., Carpenter S.P., et al. 24-Hour IOP control with once-daily bimatoprost, timolol gel-forming solution, or latanoprost: a 1-month, randomized, comparative clinical trial. *Surv. Ophthalmol.* 2004; 49 (1): 26–35. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.12.017
 18. Zhang W.Y., Po A.L., Dua H.S., Azuara-Blanco A. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 2001; 85 (8): 983–90. doi: 10.1136/bjo.85.8.983
 19. Hejkal T.W., Gamras C.B. Prostaglandin analogs in the treatment of glaucoma. *Semin. Ophthalmol.* 1999; 14 (3): 114–23. doi: 10.3109/08820539909061464
 20. Watson P.G. Latanoprost. Two years' experience of its use in the United Kingdom. *Ophthalmology.* 1998; 105 (1): 82–7. doi: 10.1016/s0161-6420(98)91372-0
 21. Alm A., Widengård I. Latanoprost experience of 2-year treatment in Scandinavia. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2000; 78 (1): 71–6. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078001071.x
 22. Nelson P., Aspinall P., Papasouliotis O., Worton B., O'Brien C. Quality of life in glaucoma and its relationship with visual function. *J. Glaucoma.* 2003; 12 (2): 139–50. doi: 10.1097/00061198-200304000-00009
 23. Magacho L., Lima F.E., Nery A.C., et al. About quality of life in glaucoma patients. *Ophthalmic Epidemiol.* 2004; 11 (4): 263–70. doi: 10.1080/09286580490515251
 24. O'Connor D.J., Martone J.F., Mead A. Additive intraocular pressure lowering effect of various medications with latanoprost. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133 (6): 836–7. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01418-6

Вклад авторов в работу: Д.П. Новиков — концепция, дизайн и научное редактирование статьи; О.А. Фролов — сбор и анализ данных, написание статьи; А.С. Покровский, В.В. Новикова — сбор, обработка и анализ результатов.

Authors' contribution: D.P. Novikov — concept, design and editing of the article; O.A. Frolov — data collection and analysis, writing of the article; A.S. Pokrovsky, V.V. Novikova — data collection and processing, analysis of the results.

Поступила: 16.01.2023. Переработана: 30.01.2023. Принята к печати: 31.01.2023
Originally received: 16.01.2023. Final revision: 30.01.2023. Accepted: 31.01.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

СПб ГБУЗ ДЦ № 7(глазной) для взрослого и детского населения, ул. Моковая, д. 38, Санкт-Петербург, 191028, Россия

Денис Павлович Новиков — заведующий офтальмологическим отделением № 3 (глаукомным), ORCID 0000-0002-2066-9401

Олег Алексеевич Фролов — главный врач

Андрей Сергеевич Покровский — заместитель главного врача по медицинской части взрослой сети

ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, пр. Культуры, д. 4, Санкт-Петербург, 194291, Россия

Вероника Викторовна Новикова — начальник отдела экспертизы и качества обеспечения медпомощью

Для контактов: Денис Павлович Новиков,
glaznov@list.ru

St. Petersburg Eye Diagnostic Center No 7 for adults and children, 38, Mokhovaya St., St. Petersburg, 191028, Russia

Denis P. Novikov — head of ophthalmology department No.3 (glaucoma), ORCID 0000-0002-2066-9401

Oleg A. Frolov — chief physician

Andrey S. Pokrovsky — deputy chief physician for the medical part of the adult network

L.G. Sokolov Clinical Hospital, 4, Kultury Ave., St. Petersburg, 194291, Russia

Veronika V. Novikova — head of the department of expertise and quality of medical assistance

Contact information: Denis P. Novikov,
glaznov@list.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-142-144>

Мейбомиит. Клинические случаи

А.Е. Сухомлинов¹✉, В.И. Баранов², А.А. Кручинина³

¹ ОБУЗ «Обоянская центральная районная больница», ул. Федоровского, д. 34, г. Обоянь, Курская обл., 306230, Россия

² ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. К. Маркса, д. 3, Курск, 305041, Россия

³ ОБУЗ «Курская центральная районная больница», поликлиника, ул. Дзержинского, д. 55, Курск, 305035, Россия

Мейбомиит (M) — воспаление мейбомиевой железы (МЖ) с вовлечением окружающей ткани, одной из причин которого является нарушение оттока жирового секрета, осложненное присоединившейся инфекцией. Авторами предложен оригинальный алгоритм лечения M (комплекс консервативного лечения, зондирование МЖ ресницей, вскрытие), а также классификация мейбомиитов, расширявшая представление о различных формах и стадиях заболевания. Применение на практике предложенной классификации и алгоритма лечения M иллюстрировано четырьмя клиническими случаями, которые раскрывают возможные причины возникновения M, необычные формы его проявления, открывают новые возможности применения зондирования МЖ ресницей.

Ключевые слова: мейбомиит; мейбомиева железа; зондирование мейбомиевой железы ресницей; комплекс консервативного лечения

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Сухомлинов А.Е., Баранов В.И., Кручинина А.А. Мейбомиит. Клинические случаи. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 142-4. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-142-144>

Meibomitis. Clinical cases

Alexander E. Sukhomlinov¹✉, Valery I. Baranov², Anastasia A. Kruchinina³

¹ Oboyan' Central district hospital, 34, Fedorovsky St., Oboyan', Kursk region, 306230, Russia

² Kursk State Medical University, 3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russia

³ Kursk Central District hospital, polyclinic, 55, Dzerzhinsky St., Kursk, 305035, Russia
mednik6464@mail.ru

Meibomitis (M) is an inflammation of the meibomian gland (MG) with the involvement of the surrounding tissue. One of the causes of M is an obstructed outflow of fat secretion, complicated by an accompanying infection. The authors propose a new algorithm for the treatment of M (complex conservative therapy, probing of the meibomian gland with an eyelash, and dissection) and offer a classification of meibomitis, which provides a better understanding of the various forms and stages of the disease. Practical application of the proposed treatment algorithm and the classification of M are illustrated by four clinical cases, which reveal the possible causes of M, unusual forms of its manifestation, and open new possibilities of eyelash probing of the meibomian gland.

Keywords: meibomitis; meibomian gland; probing of the meibomian gland with an eyelash; conservative therapy

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Sukhomlinov A.E., Baranov V.I., Kruchinina A.A. Meibomitis. Clinical cases. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 142-4 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-142-144>

Мейбомиева железа (МЖ) — видоизмененная сальная железа с голокриновой секрецией. По аналогии с сальными железами предполагается, что на выделение секрета влияет уровень андрогенов [1] и парасимпатическая иннервация [2]. Но полностью механизм контроля образования, стимулов и системы выделения секрета не известен. Мейбомиит (М) — очень распространенное заболевание, одинаково представленное как у взрослых, так и у детей. Предполагают, что одной из основных причин М является нарушение оттока секрета (сужение и атрезия протока, нарушение физико-химических свойств секрета, нарушение механизма выделения секрета). До настоящего времени существовала классическая классификация М (КМ): острый и хронический, нижнего и верхнего века, одиночный и множественный, а также классические методы лечения: сухое тепло, антибиотики и антисептики в каплях и мазях, оперативное удаление халазиона, инъекции пролонгированных глюкокортикоидов. А.Е. Сухомлинов, В.И. Баранов и А.А. Кручинина в 2021 г. предложили алгоритм лечения М (комплекс консервативной терапии, зондирование МЖ ресницей (ЗМЖР), вскрытие) и КМ, описывающую многообразие клинических форм и течения М [3, 4].

Представляем 4 клинических случая М, иллюстрирующих практическое применение предложенной КМ и алгоритма лечения М. Данные случаи отражают возможные причины возникновения заболевания, демонстрируют необычные формы проявления М, открывают новые возможности применения ЗМЖР.

Клинический случай 1. Пациент К., 42 года, обратился в поликлинику ОБУЗ «Обоянская ЦРБ» с жалобами на боли, отек, чувство инородного тела нижнего века OS. Болеет 4 дня. После стандартного офтальмологического обследования (визометрия, осмотр, биомикроскопия, прямая офтальмоскопия, тонометрия) выявлено: нижнее веко OS отечное, кожа гиперемирована, при пальпации локальная болезненность, на конъюнктиве округлый гиперемированный, проминирующий инфильтрат, с просвечивающимся бело-желтым содержимым, размером 4×4 мм, расположенный в 2 мм от ресничного края. Устье «заинтересованной» протока МЖ сужено. Согласно предложенной КМ [4], поставлен предварительный диагноз: «OS — острый М нижнего века, микроабсцесс, близкорасположенный, большого размера, секреторно-гнойное содержимое». После проведенного ЗМЖР отделяемого из устья протока МЖ не было. При вскрытии микроабсцесса стерильной инъекционной иглой вместе с каплей секреторно-гнойного содержимого вышло 2 внутрипротоковых жировых камня. Амбулаторно назначено комплексное консервативное лечение (ККЛ), капли с антибиотиком. На 2-й день жалоб на боли нет, отека нижнего века нет, инфильтрат конъюнктивы уменьшился в размерах, полностью рассосался на 12-й день.

Клинический случай 2. Пациентка М., 49 лет, обратилась в поликлинику ОБУЗ «Обоянская ЦРБ» с жалобами на боли, зуд, отек верхнего века OS в течение 2 дней. После стандартного офтальмологического обследования (визометрия, осмотр, биомикроскопия, прямая офтальмоскопия, тонометрия) выявлено: легкий отек верхнего века OS, в средней части у ресничного края локальная гиперемия кожи, при пальпации болезненность. Устье протока расширено, гиперемировано, закупорено белой пробкой, за пробкой просматривалось секреторно-гнойное содержимое, после легкого пальцевого массажа отделяемого из протока нет. Конъюнктивы верхнего века спокойная, отделяемого из глаза нет. Согласно предложенной КМ [4], поставлен предварительный диагноз: «OS — острый М, воспаление,

близкорасположенное, секреторно-гнойное содержимое». Проведено ЗМЖР: устье раскупорилось, выделилась капля секреторно-гнойного содержимого, и показалось темное, острое, непонятное образование. Вязальным пинцетом была удалена ресница длиной 6 мм. Заключительный диагноз: «острый М, воспаление, близкорасположенное, секреторно-гнойное содержимое, инородное тело протока МЖ».

Клинический случай 3. Пациент П., 59 лет, обратился в поликлинику ОБУЗ «Обоянская ЦРБ» с жалобами на округлое образование верхнего века OD. Образование появилось 2 года назад. Из анамнеза: в начале была легкая болезненность, которая быстро прошла, образование постепенно увеличивалось, не беспокоило. Проведено стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, осмотр, биомикроскопия, прямая офтальмоскопия, тонометрия). Выявлено: округлое образование верхнего века OD в 4 мм от ресничного края размером $6 \times 6 \times 4$ мм, безболезненное при пальпации, плотное, спаянное с хрящом, кожа над образованием подвижная, в цвете не изменена. Конъюнктива верхнего века в проекции образования легкого бело-серого, восковидного цвета, размером 6×6 мм. Устье протока «заинтересованной» МЖ не определяется. Согласно предложенной КМ [4], поставлен предварительный диагноз: «OD — хронический М, халазион без воспалительных явлений, далекорасположенный, большого размера, смешанного содержимого». Принято решение — вскрытие. При проведении вскрытия из раны длиной 3–4 мм под давлением выделилось пастообразное секреторное (жировое) содержимое бело-серого цвета объемом 0,1 мл. После опорожнения из раны просматривалась осумкованная полость с остатками секреторного содержимого, кровотечения не было. Заключительный диагноз: «OD — хронический М, жировая киста, далекорасположенная, большого размера, секреторное содержимое». Амбулаторно назначено: легкий пальцевой массаж, капли с антибиотиком. На 2-й день размеры образования резко уменьшились, конъюнктива верхнего века спокойная, отделяемого из разреза нет. Пациент явился через 6 мес. Из анамнеза: образование 2 раза увеличивалось, но после проведения пальцевого массажа резко уменьшалось в размерах. На момент осмотра: жалоб не предъявляет, визуально образования нет, пальпируется уплотнение 1×1 мм, спаянное с хрящом, на конъюнктиве верхнего века просматривается рубец.

Клинический случай 4. Пациент М., 34 года, обратился в поликлинику ОБУЗ «Обоянская ЦРБ» с жалобами на боли, покраснение, отек нижнего века OS. Болеет 3 дня, состояние постепенно ухудшалось. Проведено стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, осмотр, биомикроскопия, прямая офтальмоскопия). Выявлено: нижнее веко OS гиперемировано, отечное, пальпируется болезненное уплотнение у ресничного края 3×3 мм, со стороны конъюнктивы проминирующий инфильтрат размером 3×3 мм с просвечивающимся секреторно-гнойным содержимым. Устье «заинтересованной» МЖ расширено, выбухает, просматривается секреторная пробка. Согласно предложенной КМ [4], поставлен диагноз: «OS — острый М, микроабсцесс нижнего века, близкорасположенный, малого размера, секреторно-гнойное содержимое, секреторная пробка устья протока». Проведено ЗМЖР: пробка вышла, и выделилась капля секреторно-гнойного содержимого. Ресницу оставили в протоке в качестве дренажа-выпусканника. Амбулаторно назначено ККЛ. На следующий день пациент жалоб не предъявляет, ресница удалена. При осмотре отек нижнего века и инфильтрат конъюнктивы уменьшились в размерах, отделяемого из устья нет. Пациент на прием больше не явился.

ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенных клинических случаях мы увидели многообразие причин возникновения М. В первом клиническом случае, по нашему мнению, выделившиеся после вскрытия микроабсцесса два жировых камня были внутрипротоковые и явились главной причиной возникновения М. Вскрытие оказалось решающим в установлении причины М и его излечения. Во втором клиническом случае основной причиной М было инородное тело (ресница). В офтальмологической практике мы часто встречаемся с тем, что ресница попадает в устье протока, являясь инородным телом, но чтобы ресница зашла на всю свою длину (6 мм), погрузившись полностью в проток с образованием секреторно-гнойной пробки, — это в нашей практике наблюдалось впервые. В нашем случае необычным было состояние устья протока (расширено, вокруг гиперемии, наличие секреторно-гнойной пробки белого цвета, выбухания не было). Проведение ЗМЖР оказалось решающим в установлении причины М и его излечения. В третьем клиническом случае жировая киста была как «находка», «маскировавшаяся» под халазион. Мы предполагаем, что жировая киста начиналась с халазиона, железистые клетки продолжали работать, образовалась капсула с постепенным замещением пролиферативной ткани на жировое содержимое (образование постепенно увеличивалось). Мы считаем, что характерными признаками жировых кист, «маскирующихся» под халазион, являются длительный срок течения, отсутствие воспалительной реакции, стационарный или медленный рост, бело-серая восковидная окраска конъюнктивы в месте проекции кисты. Проведение вскрытия явилось решающим в постановке диагноза и излечении заболевания. В четвертом клиническом случае явной причиной М была секреторная пробка в устье протока, которая легко удалилась проведением ЗМЖР. Нестандартным решением в этом клиническом случае было использование

ресницы в качестве дренажа-выпускника для бужирования протока и дальнейшего опорожнения микроабсцесса. Мы считаем, что в перспективе при лечении М для проведения ЗМЖР возможно использование смоченной в лекарственном препарате ресницы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют некоторые причины возникновения М, необычные формы проявления М и оригинальное использование ресницы в качестве дренажа-выпускника. Дальнейшая практика применения алгоритма лечения М будет способствовать развитию наших представлений о причинах М, формах его проявлений и пополнит предложенную КМ.

Литература/References

1. Schaumberg D.A., Nichals J.J., Papas E. B., et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of and associated risk factors for MGD. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52 (4): 1944–2005. doi: 10.1167/iovs.10-6997e
2. Бут В.В. Строение зрительной системы человека: учебное пособие. 3-е изд. Одесса: Астропринт; 2018. [But V.V. The structure of the human visual system: a textbook. 3rd edition. Odessa: «Astropprint»; 2018 (in Russian)].
3. Кручинина А.А., Баранов В.И. Алгоритм консервативного лечения мейбомитов. В кн.: Фундаментальная наука в современной медицине — 2021. Минск: БГМУ; 2021: 119–21. [Kruchinina A.A., Baranov V.I. Algorithm of conservative treatment of meibomitis. In: Fundamental science and modern medicine — 2021. Minsk: BSMU; 2021: 119–21 (in Russian)]. Available at: http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/31752/118_121.pdf?sequence=1&isAllowed=y
4. Сухомлинов А.Е., Баранов В.И., Кручинина А.А. Классификация и алгоритм лечения мейбомитов. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 141–5. [Sukhomlinov A.E., Baranov V.I., Kruchinina A.A. A classification of meibomitis and an algorithm of its treatment. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 141–5 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-141-145>

Вклад авторов в работу: А. Е. Сухомлинов, В. И. Баранов — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в сборе данных и их интерпретации, значимая переработка ее содержательной части, написание статьи; А. А. Кручинина — написание статьи и finalная подготовка проекта статьи к публикации.

Authors' contribution: A. E. Sukhomlinov, V. I. Baranov — concept and design of the study; data collection and interpretation, writing of the article; A. A. Kruchinina — writing of the article, final preparation of the article for publication.

Поступила: 17.10.2021. Переработана: 13.11.2021. Принята к печати: 15.11.2021

Originally received: 17.10.2021. Final revision: 13.11.2021. Accepted: 15.11.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ОБУЗ «Обоянская центральная районная больница», ул. Федоровского, д.34, г. Обоянь, Курская обл., 306230, Россия

Александр Евгеньевич Сухомлинов — врач-офтальмолог поликлиники ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Минздрава России ул. К. Маркса, д. 3, Курск, 305041, Россия

Валерий Иванович Баранов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии

ОБУЗ «Курская центральная районная больница», поликлиника, ул. Дзержинского, д. 55, Курск, 305035, Россия

Анастасия Александровна Кручинина — участковый врач-терапевт

Для контактов: Александр Евгеньевич Сухомлинов,
mednik646@mail.ru

Oboyan central district hospital, 34, Fedorovsky str., Oboyan, Kursk region, 306230, Russia

Alexander E. Sukhomlinov — ophthalmologist of the polyclinic
Kursk State Medical University, 3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russia

Valery I. Baranov — Dr. of Med. Sci., professor, head of the chair of ophthalmology
Kursk central district hospital, polyclinic, 55, Dzerzhinsky St., Kursk, 305035, Russia

Anastasia A. Kruchinina — local physician-therapist

Contact information: Alexander E. Sukhomlinov,
mednik646@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-145-150>



Возможности и перспективы применения оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в диагностике эндокринной офтальмопатии

Н.А. Гаврилова, Н.Ю. Кутровская, Х.Н. Салимова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20/1, Москва, 127473, Россия

Представлены результаты применения оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии — ангиографии при эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Проанализированы данные исследований толщины внутренних слоев сетчатки, микроциркуляции в перипапиллярной и макулярной областях, параметров хориоиды, решетчатой пластинки склеры и экстраокулярных мышц как возможных диагностических критериев ЭОП.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия; оптическая нейропатия; оптическая когерентная томография; оптическая когерентная томография с расширенной глубинной визуализацией; оптическая когерентная томография — ангиография; слой нервных волокон сетчатки

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Гаврилова Н.А., Кутровская Н.Ю., Салимова Х.Н. Возможности и перспективы применения оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в диагностике эндокринной офтальмопатии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 145-50. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-145-150>

Optical coherence tomography and optical coherence tomography — angiography used in endocrine ophthalmopathy

Natalia A. Gavrilova, Natalia Yu. Kutrovskaya, Khanum N. Salimova

A.I. Yevdokimov State Medical and Stomatological University, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
salimova.xanumka@mail.ru

The literature review presents the results of optical coherence tomography and optical coherence tomography — angiography used for Graves' orbitopathy. The data on the thickness of the inner layers of the retina, microcirculation in the peripapillary and macular regions, parameters of the choroid, lamina cribrosa and extraocular muscles were analyzed as possible diagnostic criteria of the condition.

Keywords: endocrine ophthalmopathy; optic neuropathy; optical coherence tomography; enhanced depth imaging optical coherence tomography; optical coherence tomography — angiography, retinal nerve fiber layer

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Gavrilova N.A., Kutrovskaya N.Yu., Salimova K.N. Optical coherence tomography and optical coherence tomography – angiography used in endocrine ophthalmopathy Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 145–50 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-145-150>

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — органоспецифическое аутоиммунное заболевание периорбитальных тканей и мягких тканей орбиты (экстраокулярные мышцы, орбитальная клетчатка) с вторичным вовлечением в патологический процесс глаза (поражение роговицы и дистириоидная оптическая нейропатия, ДОН).

ДОН является серьезным осложнением ЭОП, которое приводит к значительному снижению зрительных функций, вплоть до полной потери зрения. По результатам исследования Европейской группы по изучению ЭОП (EUGOGO), ДОН у пациентов с ЭОП наблюдается в 76,6% случаев, офтальмоскопические изменения диска зрительного нерва (ДЗН) при этом выявляются только в 50% наблюдений [1]. В 18,0–26,7% случаев, по данным ряда авторов, ДОН может развиваться у пациентов с ЭОП без изменений ДЗН и при наличии высокой остроты зрения [2, 3].

Для диагностики данной патологии в последнее время широко используется оптическая когерентная томография (ОКТ). ОКТ является одной из самых динамично развивающихся диагностических технологий в офтальмологии на сегодняшний день, благодаря возможности бесконтактной, неинвазивной визуализации морфологических особенностей сетчатки и ДЗН.

Показатели толщины слоев сетчатки и микроциркуляции в перипапиллярной и макулярной областях при ЭОП. С.В. Харинцева и соавт. [4] при ЭОП выявили увеличение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в перипапиллярной области у пациентов с острой стадией ДОН ($p < 0,05$) за счет отека и прогрессирующее ее снижение у пациентов с атрофией зрительного нерва ($p < 0,01$). К. Park и соавт. [5] получили аналогичные результаты: у пациентов с острой и хронической стадиями ДОН при ЭОП установлено увеличение и уменьшение соответственно толщины СНВС в височном квадранте (76 ± 8 и 66 ± 12 мкм, в контроле 73 ± 12 мкм, $p = 0,014$).

С.В. Саакян и соавт. [6] при ЭОП и ДОН выявили увеличение толщины СНВС, площади и объема нейроретинального пояска и толщины сетчатки в макулярной области; авторами был предложен способ определения стадии ДОН (начиная с латентной) на основе выявленных дифференциально-диагностических признаков.

S. Meirovitch и соавт. [7] при ЭОП установили увеличение толщины СНВС в перипапиллярной области во всех квадрантах за исключением темпорального, уменьшение толщины внутренних ($270,40 \pm 17,27$ мкм, в контроле $281,79 \pm 15,20$ мкм, $p < 0,001$) и наружных ($236,31 \pm 14,78$ мкм, в контроле $241,42 \pm 15,93$ мкм, $p < 0,001$) слоев сетчатки в макулярной области и наличие положительной корреляционной зависимости между толщиной СНВС в верхнем квадранте и стадией оптической нейропатии ($R = 0,78$, $p < 0,001$). Авторы предполагают, что использование данных параметров ОКТ позволит выявлять ЭОП на субклинической стадии.

В исследовании M. Romano и соавт. [8] у пациентов при ЭОП ($CAS < 2$) с компрессией зрительного нерва в области вершины орбиты (по результатам УЗИ в А-режиме, 30° -тест — уменьшение ДЗН до $3,31 \pm 0,22$ мм при $4,07 \pm 0,15$ мм в контроле, $p < 0,01$) выявлено незначитель-

ное снижение средней толщины СНВС ($102,85 \pm 6,70$ мкм, в контроле $109,77 \pm 6,70$ мкм, $p = 0,1$), достоверное снижение толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) ($90,86 \pm 5,20$ мкм, в контроле $109,77 \pm 6,70$ мкм, $p = 0,1$) и уменьшение толщины решетчатой пластинки склеры (РПС) ($233,83 \pm 23,70$ мкм, в контроле 350 ± 21 мкм, $p < 0,1$). Выявлено наличие корреляционной зависимости между максимально корrigированной остротой зрения (МКОЗ) и толщиной РПС ($R = 0,49$; $p = 0,09$) и толщиной комплекса ГКС ($R = 0,6$; $p = 0,03$). На основании полученных данных авторами сформулирован предположительный механизм развития патологии: орбитальная компрессия приводит к снижению давления спинномозговой жидкости в ретробульбарном пространстве, увеличению трансламинарного давления и в результате — к нейродегенеративным процессам в СНВС и в большей степени — в комплексе ГКС [8].

В исследовании Y. Wu и соавт. [9] при ЭОП в группах с ДОН и без ДОН выявлено снижение толщины СНВС и комплекса ГКС ($p < 0,01$). В группах пациентов с ДОН и без ДОН снижены также показатели средней плотности сосудов поверхностного капиллярного сплетения сетчатки (SRCL) в макулярной области во всех радиальных кольцевых зонах (в области общей кольцевой зоны 2,5 мм 6 радиальных кольцевых зон) и секторах ($p < 0,01$), за исключением C_2 -зоны (диаметр 1,23 мм) для обеих групп, C_1 (диаметр — 0,92 мм) и C_3 (диаметр — 1,55 мм) зон для группы пациентов с ДОН, достоверные отличия между группами отсутствовали ($p = 0,127$ – $0,899$). Средняя плотность сосудов глубокого капиллярного сплетения сетчатки (DRCL) в группах пациентов с ДОН и без ДОН была значительно снижена почти во всех зонах и секторах ($p < 0,01$) за исключением зон C_1 – C_4 ($p = 0,016$ – $0,096$), темпорального ($p = 0,011$) и назального ($p = 0,017$) секторов в группе без ДОН. Кроме того, в группе пациентов с ДОН показатели плотности сосудов в кольцевой зоне ($p = 0,006$), в C_4 ($p = 0,004$) и C_6 ($p = 0,004$) зонах, в темпоральном ($p = 0,007$), нижнем ($p = 0,005$) и назальном ($p = 0,007$) секторах были ниже, чем в группе без ДОН. В группах пациентов с ДОН и без ДОН между показателями толщины комплекса ГКС и показателями средней плотности сосудов SRCL в общей кольцевой зоне ($r = 0,312$, $p = 0,007$), в темпоральном ($r = 0,263$, $p = 0,024$), нижнем ($r = 0,369$, $p = 0,001$) и назальном ($r = 0,300$, $p = 0,009$) секторах выявлено наличие положительной корреляционной зависимости. Установлено, что диагностический комплекс, который включает толщину комплекса ГКС и плотность сосудов SRCL (наиболее высокие значения — верхний сектор, C_6 -зона), обладает чувствительностью и специфичностью 82% ($p < 0,001$), а диагностический комплекс, включающий толщину комплекса ГКС и плотность сосудов DRCL, чувствительностью 89% и специфичностью 76% ($p < 0,001$). По мнению авторов, данный диагностический комплекс может быть эффективно использован в диагностике ДОН, мониторинге и определении тактики ведения пациентов с ЭОП [9].

T. Zhang соавт. [10] выявили при ЭОП с ДОН и без ДОН снижение толщины СНВС и комплекса ГКС ($p = 0,040$ и $p = 0,008$ соответственно), толщина комплекса ГКС была меньше в группе с ДОН, чем без ДОН ($p = 0,026$). У паци-

ентов с ДОН выявлено более выраженное, чем в контроле ($p < 0,05$) и у пациентов без ДОН ($p < 0,05$), снижение общей плотности сосудов в области ДЗН (onh-wiVD) и плотности сосудов радиального перипапиллярного капиллярного сплетения (grp-wiVD). Наиболее выраженное снижение плотности сосудов grp-wiVD отмечалось в темпоральном секторе ($p < 0,05$). Установлена положительная корреляция между показателями onh-wiVD, grp-wiVD и MD ($p < 0,001$) и отрицательная корреляция между onh-wiVD, grp-wiVD и МКОЗ, PSD ($p < 0,05$). Кроме того, на основании ROC-анализа установлено, что onh-wiVD — дифференциально-диагностический маркер наличия и отсутствия ДОН при ЭОП (AUROC, 0,75) [10].

L. Yu и соавт. [11] также установили, что толщина CHBC в перипапиллярной области у пациентов с активной ЭОП меньше, чем у пациентов с неактивной ЭОП и в контроле ($p < 0,001$). Площадь фoveальной аваскулярной зоны (FAZ) в группе пациентов с активной ЭОП ($0,36 \pm 0,09 \text{ mm}^2$) была значительно больше, чем в группах пациентов с неактивной ЭОП и в контрольной группе ($p = 0,045$, $p = 0,001$ соответственно). Авторами установлено, что плотность сосудов (Vessel Density) в макулярной области в группе пациентов с неактивной ЭОП значительно выше, чем в двух других группах ($p < 0,05$). Плотность перфузии (Perfusion Density) в макулярной области у пациентов с ЭОП выше: в среднем ($p = 0,032$), а также в темпоральном и нижнем секторах ($p = 0,045$ и $p = 0,001$ соответственно). Авторы считают, что толщина CHBC в перипапиллярной области, площадь FAZ, плотность сосудов и плотность перфузии могут являться дополнительными диагностическими критериями ЭОП [11].

В работе M. Tehrani и соавт. [12] выявлено, что при активной ЭОП снижена по сравнению с неактивной ЭОП и контролем средняя плотность сосудов радиального перипапиллярного капиллярного сплетения ($p < 0,001$) и плотность макулярных ($50,6 \pm 4,3\%$) и параваскулярных ($52,7 \pm 4,8\%$) поверхностных сосудов ($p = 0,03$ и $p < 0,001$ соответственно). Авторы считают, что параметры ОКТ-ангиографии (OKTA) имеют большое диагностическое значение при ЭОП [12].

M. Rajabi и соавт. [13] при проведении декомпрессии орбиты у пациентов с ДОН выявили корреляцию между исходной толщиной CHBC в перипапиллярной области и послеоперационными показателями МКОЗ, данными статической периметрии (средним отклонением MD и стандартным отклонением паттерна PSD). Установлено, что при толщине CHBC больше 65 мкм вероятность получить более высокий функциональный результат после декомпрессии орбиты более высокая.

Таким образом, в ряде работ по результатам ОКТ при ЭОП выявлено увеличение толщины CHBC в перипапиллярной области у пациентов с острой стадией ДОН и снижение у пациентов с развивающейся атрофией зрительного нерва [4–8]. В нескольких работах, наоборот, выявлено снижение толщины CHBC в перипапиллярной области пациентов как с ДОН, так и без ДОН [9, 10]; выявлено также более выраженное снижение толщины CHBC у пациентов с активной ЭОП, чем с неактивной [11] и установлено, что чем больше исходная толщина CHBC, тем более высока вероятность получения высокого функционального результата после декомпрессии орбиты. Противоречивые результаты получены и при анализе толщины сетчатки в макулярной области при ЭОП: выявлено как увеличение толщины сетчатки [6], так и уменьшение толщины внутренних и наружных ее слоев [7] и толщины комплекса ГКС [8–10]. С нашей точки зрения, такие противоречивые результаты могут быть обусловлены значительной клинической гетерогенностью

обследуемых групп пациентов с ЭОП и ДОН. Для применения ОКТ-параметров, в частности толщины слоев сетчатки, в диагностических целях в дальнейшем требуется проведение детальных исследований при условии максимальной однородности групп пациентов.

По результатам OKTA у пациентов с ДОН выявлено более выраженное снижение общей плотности сосудов в области ДЗН и плотности сосудов радиального перипапиллярного капиллярного сплетения, чем у пациентов без ДОН, и установлено, что onh-wiVD является дифференциально-диагностическим маркером ДОН при ЭОП [10]. Выявлено снижение показателей средней плотности сосудов поверхностного и глубокого капиллярных сплетений сетчатки в макулярной области у пациентов с ДОН и без ДОН; установлено, что при ДОН более выражено снижение DRCL. Наличие положительной корреляционной зависимости между средней плотностью сосудов SRCL и толщиной комплекса ГКС у пациентов с ДОН и без ДОН свидетельствует о значимой роли нарушений микроциркуляции в формировании патологии в макулярной области при ЭОП. Толщина комплекса ГКС в сочетании с плотностью сосудов капиллярных сплетений, по мнению авторов, может быть использована в диагностике ДОН [9]. Выявлено, что при активной ЭОП площадь FAZ больше, а плотность сосудов радиального перипапиллярного капиллярного сплетения, плотность сосудов и плотность перфузии в макулярной области меньше, чем при неактивной ЭОП, что свидетельствует о более выраженным нарушении микроциркуляции в перипапиллярной и макулярной областях при активной ЭОП [11, 12]. Таким образом, OKTA-параметры микроциркуляции в перипапиллярной и макулярной областях при ЭОП, безусловно, могут быть дополнительными диагностическими критериями, свидетельствующими об особенностях и степени выраженности патологии при ЭОП, но для того, чтобы использовать их в широкой клинической практике в диагностических целях, требуется проведение дальнейших, более детальных исследований.

Исследование хориоиды в диагностике ЭОП. Применение режима расширенной глубинной визуализации ОКТ (enhanced-depth imaging optical coherence tomography, EDI-OCT) позволяет осуществлять детальную визуализацию хориоиды и количественно анализировать толщину, объем и индекс сосудистой оболочки.

В 2018 г. K. Vupparaboina и соавт. [14] для получения еще более качественных изображений хориоиды предложили использовать теневую компенсацию.

В результате совершенствования технологий появился метод ОКТ с частотно-модулируемым источником оптического излучения (swept source optical coherence tomography, SS-OCT) (способность менять длину волны в диапазоне 100 нм). К преимуществам данной технологии относится использование длины волны 1050 нм с высокой проникающей способностью, которая предоставляет возможность детально визуализировать глубокие структуры (хориоиды, склеры), и высокой скоростью сканирования — 100 000 А-сканов/с с возможностью выполнять более длинные сканы для создания подробных карт, в том числе толщины хориоиды, и исключить влияние микросаккад [15]. В 2018 г. на территории РФ зарегистрирован прибор, который позволяет производить автоматическое определение границ хориоиды, — DRI OCT Triton (Topcon).

Параметры для оценки хориоиды и степень их надежности. Для определения толщины хориоиды производится измерение расстояния по вертикали между ее внутренней и наружной границами: от гиперрефлексивной линии пиг-

ментного эпителия (ПЭ) до непрерывной гипорефлективной линии на границе хориоидея/склера (внутренняя граница склеры — *Lamina fusca*) или, если эта линия на скане отсутствует, до границы между гипорефлективной хориоидеей и гиперрефлективной склерой. Выполняются вертикальный и горизонтальный сканы. Измерение производится в нескольких точках на каждом из сканов. Значение толщины хориоидеи усредняется по вертикальному и горизонтальному сканам.

В 2015 г. для анализа состояния хориоидеи был предложен новый количественный параметр — хориоидальный сосудистый индекс (*choroidal vascularity index* — CVI) — отношение площади просвета сосудов (*luminal choroidal area*, LCA) к общей площади поперечного сечения хориоидеи (*total choroidal area*, SCA). В соответствии с протоколом исследования хориоидеи ОКТ-изображение открывается в программе ImageJ, производится выделение области исследования, регуляция яркости изображения по среднему значению LCA от 3 сосудов хориоидеи, преобразование изображения в 8-битное бинарное (алгоритм Niblack) для разграничения областей и расчет TCA и LCA.

В 2016 г. R. Agrawal и соавт. [16] внесли изменения в протокол исследования, которые позволили получить более точную сегментацию сосудистой сети и стромы хориоидеи за счет применения автолокального порога для бинаризации более мелких сосудов хориоидеи или хориокапилляров, отсутствия регулировки яркости, так как она уменьшает контраст между просветной и стромальной областями, и бинаризации перед выбором области изображения.

В результате анализа вариабельности установлено, что CVI имеет более низкий коэффициент вариации, менее изменчив, чем показатель субфовеальной толщины хориоидеи (*subfoveal choroidal thickness*, SFCT). Исследование внутри- и межэкспертной надежности хориоидальных параметров выявило высокую степень соответствия полученных данных. Линейный регрессионный анализ офтальмологических и системных факторов, связанных с SFCT и CVI, показал наличие корреляционной зависимости толщины субфовеолярной сосудистой оболочки с целым рядом параметров — более короткой осевой длиной, более высокими значениями ВГД и площадью просвета сосудов LA, более молодым возрастом и более низким систолическим АД; корреляционная зависимость CVI выявлена только с одним параметром: увеличение CVI связано с увеличением SFCT. Значит, CVI является более стабильным параметром, чем SFCT [16].

Применение ОКТ с расширенной глубинной визуализацией при ЭОП позволило установить, что толщина хориоидеи в суб- и парафовеолярной областях больше, чем в норме, в том числе у пациентов с субклиническими и ранними проявлениями ЭОП [17–23].

В исследовании M. Kurt и соавт. [24] с использованием SS-OKT также установлено, что толщина хориоидеи у пациентов с ЭОП в субфовеолярной области больше, чем в норме ($p = 0,013$), и выявлена положительная корреляционная зависимость между толщиной хориоидеи и оценкой CAS ($p = 0,046$).

В результате проведения корреляционного анализа в ряде исследований [17–23] выявлена корреляционная зависимость между толщиной хориоидеи и оценкой CAS, МКОЗ, осевой длиной, ВГД, проптозом, возрастом и др.

L. Yu и соавт. [11] установили, что при активной и неактивной ЭОП толщина хориоидеи в макулярной области больше, чем в контроле ($p < 0,05$). В результате ROC-анализа диагностических параметров выявлено, что толщина хорио-

идеи является «хорошим» диагностическим критерием в отношении как активной, так и неактивной ЭОП.

В 2021 г. проведено несколько исследований, в которых у пациентов с ЭОП выявлено увеличение CVI и показателя площади просвета сосудов, более значительное при $CAS > 3$. Установлено, что корреляционная зависимость между CVI и возрастом, полом, экзофтальмом, диплопией и др. отсутствует [25, 26], но выявлена положительная корреляционная связь между CVI и уровнем антител к рецепторам тиреотропного гормона TRAb [27].

Таким образом, на основании немногочисленных исследований установлено, что у пациентов с ЭОП, начиная с субклинической стадии, толщина хориоидеи в суб- и парафовеолярной областях, CVI и показатель площади просвета сосудов увеличиваются и что при активной ЭОП толщина хориоидеи и CVI выше, чем при неактивной. Но чтобы использовать показатели хориоидеи при ЭОП в качестве диагностических в широкой клинической практике, необходимо проведение достаточного количества более детальных исследований.

Исследование решетчатой пластинки склеры при ЭОП. В формировании ДОН при ЭОП определенная роль принадлежит деформации тканей РПС, которая развивается в результате нарушения трансмембранныго градиента давления за счет увеличения тканевикворного давления и определяется биомеханическими свойствами РПС.

Спектральная ОКТ с расширенной глубинной визуализацией (EDI-OCT) и аддитивной компенсацией (AC) или ОКТ с переменной длиной волны (SS-OCT, DRI) и аддитивной компенсацией (AC) позволяет качественно визуализировать РПС и оценивать ее параметры [28]. К ОКТ-параметрам РПС относятся ее глубина, толщина, толщина преламинарной ткани, дефекты, индекс кривизны, глобальный индекс формы, угол наклона, расстояние между внутренней поверхностью и субарахноидальным пространством [29]. Но к наиболее широко используемым ОКТ-параметрам РПС относится ее глубина и ширина.

Глубина РПС — длина перпендикуляра от центра базовой плоскости до точки максимальной глубины передней поверхности РПС. В качестве базовых плоскостей ОКТ-сегментации для измерения глубины РПС используются плоскости на уровне отверстия мембраны Бруха — линия, соединяющая конечные точки отверстия поверхности мембраны на расстоянии 1200–1700 мкм от центра отверстия, переднего отверстия склерального канала и передней склеральной поверхности.

При использовании базовых плоскостей отверстия мембранны Бруха и поверхности мембранны Бруха параметр глубины РПС зависит от толщины хориоидеи (при одинаковой степени деформации РПС параметр глубины может быть больше при высокой толщине хориоидеи) [29–32]. Исключить толщину хориоидеи при измерении позволяет индекс кривизны поверхности РПС, который характеризует степень ее деформации и определяется как отношение параметра максимальной глубины РПС от базовой линии к длине базовой линии (базовая линия соединяет точки пересечения перпендикуляров, опущенных от крайних точек отверстия мембранны Бруха, с передней поверхностью РПС) [30].

При хорошей визуализации задней поверхности РПС используется параметр толщины РПС — расстояние между передней и задней поверхностями РПС (границы высокорефлективной зоны) [29, 30]. Исследования глубины и толщины РПС проводились при офтальмопатологии (открытоугольная глаукома, псевдоэксфолиативный синдром, компрессионная оптическая нейропатия, окклюзии вен сет-

чатки, неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия, диабетический макулярный отек, миопия и др.) и неофтальмологических заболеваниях (сахарный диабет, болезнь Паркинсона, синдром обструктивного апноэ сна, болезнь Альцгеймера, мигрени и др.) [33–39].

При ЭОП у пациентов с компрессионной ДОН выявлено уменьшение толщины и глубины РПС, причем глубина РПС при миогенном варианте была меньше, чем при липогенном [8]. После декомпрессии орбиты при ЭОП с ДОН установлено, что происходит кратковременное увеличение глубины РПС (смещение кзади), в основном при липогенном варианте, с последующим возвращением к исходным значениям [40].

Количество данных о состоянии РПС при ЭОП, полученных на сегодняшний день, недостаточно, целесообразно проведение дальнейших исследований в этом направлении, так как изменения ОКТ-параметров РПС при ЭОП могут предшествовать клинически значимым функциональным изменениям.

ОКТ переднего сегмента с расширенной глубиной визуализации как дополнительный метод оценки ЭОМ при ЭОП. С помощью ОКТ возможны визуализация и измерение мышечно-сухожильного комплекса медиальной и латеральной прямых ЭОМ. Для точности измерения важно правильно определять его границы: не включать в измерение склеру, эписклеру и конъюнктиву [41].

ОКТ переднего сегмента с расширенной глубиной визуализации (EDI AS-OCT) при ЭОП показало, что увеличение толщины сухожилий медиальной и латеральной прямых экстракулярных мышц (ЭОМ) хорошо определяется и коррелирует с параметрами магниторезонансной томографии (МРТ) [21, 41, 42]. N. Häner и соавт. [41] обнаружили, что средняя толщина сухожилия медиальной прямой мышцы в группе пациентов с ЭОП составляет 256,4 мкм, в контрольной группе — 214,7 мкм. L. De-Pablo-Gómez-de-Liaño и соавт. [42] выявили наличие корреляции между толщиной сухожилий латеральной и медиальной прямых ЭОМ (EDI AS-OCT) и CAS ЭОП. С точки зрения авторов, исследование толщины сухожилия медиальной прямой мышцы с использованием EDI AS-OCT может проводиться с целью мониторинга пациентов с ЭОП.

Таким образом, при отсутствии возможности проведения ультразвукового исследования ОКТ переднего сегмента с расширенной глубиной визуализацией (EDI AS-OCT) может использоваться при ЭОП в качестве скринингового метода с целью выявления изменений медиальной и латеральной прямых ЭОМ. ОКТ-параметры сетчатки, хориоиди, РПС и ОКТА-параметры микроциркуляции в перипапиллярной и макулярной областях отражают особенности и степень выраженности патологии при ЭОП, но, чтобы использовать их в широкой клинической практике в диагностических целях, требуется проведение дальнейших более детальных исследований.

Литература/References

- McKeag D., Lane C., Lazarus J.H., et al. Clinical features of dyshyroid optic neuropathy: a European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91 (4): 455–8. doi: 10.1136/bjo.2006.094607
- Acaroglu G., Simsek T., Ozalp S., Mutluay A. Subclinical optic neuropathy in Graves' orbitopathy. *Jap. J. Ophthalmol.* 2003; 47 (5): 459–62. doi: 10.1016/s0021-5155(03)00101-1
- Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr. Rev.* 2000; 21 (2): 168–99. doi: 10.1210/edrv.21.2.0393
- Харинцева С.В., Серебрякова О.В., Харинцев В.В., Серкин Д.М. Оптическая когерентная томография в диагностике нейропатии у больных с эндокринной офтальмопатией. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2011; 6: 97–9. [Kharintseva S.V., Serebryakova O.V., Kharintsev V.V., Serkin D.M. Optic coherent tomography in optic neuropathy diagnostics in patients with endocrine ophthalmopathy. *Bull. Vost. Sib. Nauchn. Sent.* 2011; 6: 97–9 (in Russian)].
- Park K.A., Kim Y.D., In Woo K., Kee C., Han J.C. Optical coherence tomography measurements in compressive optic neuropathy associated with dyshyroid orbitopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016; 254 (8): 1617–24. doi: 10.1007/s00417-016-3335-9
- Саакян С.В., Пантелейева О.Г., Мякошина Е.Б., Сирмайс О.С. Способ определения стадии оптической нейропатии при эндокринной офтальмопатии с помощью спектральной оптической когерентной томографии. Патент РФ № 2535403 С1; 2013. [Saakyan S.V., Panteleeva O.G., Mjakoshina E.B., Sirmajs O.S. Method for staging optic neuropathy accompanying endocrine ophthalmopathy by spectral optical coherence tomography Pat. RF 2535403 С1; 2013 (in Russian)].
- Meirovitch S.B., Leibovitch I., Kesler A., et al. Retina and nerve fiber layer thickness in eyes with thyroid-associated ophthalmopathy. *Isr. Med. Assoc. J.* 2017; 19 (5): 277–81.
- Romano M.R., Cennamo G., Breve M.A., et al. Optic nerve compression: the role of the lamina cribrosa and translaminar pressure. *Int. J. Ophthalmol.* 2017; 10 (12): 1883–8. doi: 10.18240/ijo.2017.12.15
- Wu Y., Tu Y., Wu C., et al. Reduced macular inner retinal thickness and microvascular density in the early stage of patients with dyshyroid optic neuropathy. *Eye Vis. (Lond.)* 2020; 7: 16. doi: 10.1186/s40662-020-00180-9
- Zhang T., Xiao W., Ye H., et al. Peripapillary and macular vessel density in dyshyroid optic neuropathy: an optical coherence tomography angiography study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019; 60 (6): 1863–9. doi: 10.1167/iovs.18-25941
- Yu L., Jiao Q., Cheng Y., et al. Evaluation of retinal and choroidal variations in thyroid-associated ophthalmopathy using optical coherence tomography angiography. *BMC Ophthalmology.* 2020; 20 (1): 421. doi: 10.1186/s12886-020-01692-7
- Tehrani M.J., Mahdizad Z., Kasaei A., Fard M.A. Early macular and peripapillary vasculature dropout in active thyroid eye disease. *Graefé's archive for clinical and experimental ophthalmology.* 2019; 257 (11): 2533–40. doi: 10.1007/s00417-019-04442-8
- Rajabi M.T., Ojani M., Esfahani H.R., et al. Correlation of peripapillary nerve fiber layer thickness with visual outcomes after decompression surgery in subclinical and clinical thyroid-related compressive optic neuropathy. *J. Curr. Ophthalmol.* 2018; 31 (1): 86–91. doi: 10.1016/j.joco.2018.11
- Vupparaboina K.K., Dansingani K.K., Goud A., et al. Quantitative shadow compensated optical coherence tomography of choroidal vasculature. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 6461. doi: 10.1038/s41598-018-24577-8
- Семенова Н.С., Ларичев А.В., Акопян В.С. Свободный источник — оптическая когерентная томография: обзор технологии. *Вестник офтальмологии.* 2020; 136 (1): 111–6. [Semenova N.S., Larichev A.V., Akopyan V.S. Swept source optical coherence tomography: a technology review. Vestnik oftalmologii. 2020; 136 (1): 111–6 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma202013601111
- Agrawal R., Gupta P., Tan K.A., et al. Choroidal vascular index as a measure of vascular status of the choroid: measurements in healthy eyes from a population-based study. *Sci Rep.* 2016; 6: 21090. doi: 10.1038/srep21090
- Bruscolini A., Cava M.L., Gharbiya M., et al. Management of patients with Graves' disease and orbital involvement: role of spectral domain optical coherence tomography. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 1454616. doi: 10.1155/2018/1454616
- Cagiltay E., Akay F., Demir O., et al. The increment of choroidal thickness in euthyroid Graves' ophthalmopathy: Is it an early sign of venous congestion? *J. Ophthalmol.* 2018; 2018: 5891531. doi: 10.1155/2018/5891531
- Çalışkan S., Acar M., Gürdal C. Choroidal thickness in patients with Graves' ophthalmopathy. *Curr. Eye Res.* 2017; 42 (3): 484–90. doi: 10.1080/02713683.2016.1198488
- Lai F.H.P., Iao T.W.U., Ng D.S.C., et al. Choroidal thickness in thyroid-associated orbitopathy. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2019; 47 (7): 918–24. doi: 10.1111/ceo.13525
- Laplant J., Azar S., Caplan C., De La Rosa S., Hubbell M. Applications of optical coherence tomography in thyroid eye disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019; 60 (9): 1889. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2746659>
- Özkan B., Koçer Ç. A., Altıntaş Ö., et al. Choroidal changes observed with enhanced de0pth imaging optical coherence tomography in patients with mild Graves orbitopathy. *Eye (Lond.)* 2016; 30 (7): 917–24. doi: 10.1038/eye.2016.93
- Yu N., Zhang Y., Kang L., et al. Analysis in choroidal thickness in patients with Graves' ophthalmopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *J. Ophthalmol.* 2018; 2018: 3529395. doi: 10.1155/2018/3529395
- Kurt M.M., Akpolat C., Evliyaoglu F., Yilmaz M., Ordulu F. Evaluation of retinal neurodegeneration and choroidal thickness in patients with inactive Graves' ophthalmopathy. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 2021; 238 (7): 797–802. doi: 10.1055/a-1275-0703

25. Loiudice P., Pellegrini M., Marinò M., et al. Choroidal vascularity index in thyroid-associated ophthalmopathy: a cross-sectional study. *Eye Vis. (Lond)*. 2021; 8 (1): 18. doi: 10.1186/s40662-021-00242-6
26. Yeter V., Koçak N., Subaşı M., Parlak U. Choroidal vascularity index in thyroid-associated ophthalmopathy. *Can. J. Ophthalmol.* 2021; S 0008-4182(21)00249-0. doi: 10.1016/j.jcjo.2021.06.023
27. Aksoy M., Simsek M., Apaydin M. Evaluation of choroidal circulation and stromal features in Graves' disease. *Eur J. Ophthalmol.* 2022; 32 (3): 1680–6. doi: 10.1177/11206721211031406
28. Girard M.J.A., Tun T.A., Husain R., et al. Lamina cribrosa visibility using optical coherence tomography: comparison of devices and effects of image enhancement techniques. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56 (2): 865–74. doi: 10.1167/iovs.14-14903
29. Paulo A., Vaz P.G., Jesus D.A.D., et al. Optical coherence tomography imaging of the lamina cribrosa: structural biomarkers in nonglaucomatous diseases. *J. Ophthalmol.* 2021; 2021: 8844614:31. doi: 10.1155/2021/8844614
30. Lee S.H., Yu D.A., Kim T.W., et al. Reduction of the lamina cribrosa curvature after trabeculectomy in glaucoma. *Investigative ophthalmology visual science*. 2016; 57 (11): 5006–14. doi: 10.1167/iovs.15-18982
31. Lee S.H., Kim T.W., Lee E.J., Girard M.J.A., Mari J.M. Focal lamina cribrosa defects are not associated with steep lamina cribrosa curvature but with choroidal microvascular dropout. *Scie Rep.* 2020; 10 (1): 6761. doi: 10.1038/s41598-020-63681-6
32. Luo H., Yang H., Gardiner S.K., et al. Factors influencing central lamina cribrosa depth: a multicenter study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018; 59 (6): 2357–70. doi: 10.1167/iovs.17-23456
33. Иомдина Е.Н., Киселёва О.А., Хозиев Д.Д. и др. Способ ранней диагностики первичной открытогоглазной глаукомы. Патент РФ № 2698931; 2019. [Iomdina E.N., Kiseleva O.A., Khozhev D.D., et al. Method for early diagnosis of primary open-angle glaucoma. Patent RF 2698931; 2019 (in Russian)].
34. Rebollo G., Pérez-Sarriegui A., Díez-Álvarez L., et al. Lamina cribrosa position and bruch's membrane opening differences between anterior ischemic optic neuropathy and open-angle glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol.* 2019; 29 (2): 202–9. doi: 10.1177/1120672118782101
35. Akkaya S., Küçük B., Doğan H.K., Can E. Evaluation of the lamina cribrosa in patients with diabetes mellitus using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Diab. Vasc. Dis Res.* 2018; 15 (5): 442–8. doi: 10.1177/1479164118782091
36. Eraslan M., Eren C., Balci S.Y., et al. The choroid and lamina cribrosa is affected in patients with Parkinson's disease: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmologica*. 2016; 94 (1): 68–75. doi: 10.1111/aos.12809
37. Küçük B., Strakaya E., Delibaş Ş. Posterior segment assessment in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2019; 23 (3): 997–1005. doi: 10.1007/s11325-019-01837-z
38. López-de Egileta A., Lage C., López-Garcia S., et al. Ganglion cell layer thinning in prodromal Alzheimer's disease defined by amyloid pet. *Alzheimers Dement (N. Y.)*. 2019; 5: 570–8. doi: 10.1016/j.jtrci.2019.08.008
39. Lee E.J., Kim T.-W., Lee D.S., et al. Increased CSF tau level is correlated with decreased lamina cribrosa thickness. *Alzheimers Res. Ther.* 2016; 8: 6. doi: 10.1186/s13195-015-0169-3
40. Seo Y., Shin W.B., Bae H.W., Yoon J.S. Effects of orbital decompression on lamina cribrosa depth in patients with Graves' orbitopathy. *Korean J. Ophthalmol.* 2019; 33 (5): 436–45. doi: 10.3341/kjo.2019.0036
41. Haner N.U., Dysli M., Abegg M., Zinkernagel M.S. Enhanced-depth optical coherence tomography for imaging horizontal rectus muscles in Graves' orbitopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 253 (9): 1569–73. doi: 10.1007/s00417-015-3060-9
42. De-Pablo-Gómez-de-Liaño L., Fernández-Vigo J.I., Ventura-Abreu N., et al. OCT thickness measurements of the extraocular rectus muscle tendons in Graves' ophthalmopathy. *Pediatric Ophthalmol. Strabismus.* 2018; 55 (6): 356–62. doi: 10.3928/01913913-20180802-01

Вклад авторов в работу: Н.А. Гаврилова — концепция, дизайн и научное редактирование обзора; Н.Ю. Кутровская, Х.Н. Салимова — сбор и анализ литературы, написание обзора.

Authors' contribution: N.A. Gavrilova — concept, design and editing of the review; N.Yu. Kutrovskaya, Kh.N. Salimova — literature collection and analysis, writing of the review.

Поступила: 14.12.2021. Переработана: 15.05.2022. Принята к печати: 16.05.2022

Originally received: 14.12.2021. Final revision: 15.05.2022. Accepted: 16.05.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20/1, Москва, 127473, Россия

Наталья Александровна Гаврилова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней

Наталья Юрьевна Кутровская — канд. мед. наук, доцент кафедры глазных болезней

Ханум Назимовна Салимова — аспирант кафедры глазных болезней, ORCID 0000-0001-5410-2000

Для контактов: Ханум Назимовна Салимова,
salimova.xanumka@mail.ru

A.I. Yevdokimov State Medical and Stomatological University, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Natalia A. Gavrilova — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of eye diseases

Natalia Yu. Kutrovskaya — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of eye diseases

Khanum N. Salimova — PhD student, chair of eye diseases, ORCID 0000-0001-5410-2000

Contact information: Khanum N. Salimova,
salimova.xanumka@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-151-156>



Влияние программного гемодиализа на клинико-функциональный и морфометрический офтальмологический статус больных с терминальной болезнью почек

Е.В. Козина, П.М. Балашова, С.Ф. Синяпко, В.Т. Гололобов, С.В. Ивлиев

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия

Обзор литературы посвящен влиянию программного гемодиализа на состояние переднего отдела глаза, хориоретинального комплекса, центрального и периферического зрения. Процедура гемодиализа сопровождается снижением базальной слезопродукции, укорочением времени разрыва слезной пленки, аномальными показателями теста OSDI. Истончение центра роговицы не сопровождается значимыми изменениями кератометрических показателей. Интрадиализное истончение хориоидеи, снижение глазного перфузионного давления могут вносить вклад в прогрессирование ишемических заболеваний глаз. Понижение остроты зрения связано с нестабильностью толщины хрусталика и хориоидеи. Влияние гемодиализа на состояние периферического зрения изучено недостаточно. Корреляции офтальмологических изменений с системными эффектами диализа неоднозначна. Разноречивость результатов проведенных исследований обуславливает целесообразность их продолжения.

Ключевые слова: синдром сухого глаза; толщина хориоидеи; перфузионное давление; глаукома; хроническая болезнь почек; хроническая почечная недостаточность; гемодиализ

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Козина Е.В., Балашова П.М., Синяпко С.Ф., Гололобов В.Т., Ивлиев С.В. Влияние программного гемодиализа на клинико-функциональный и морфометрический офтальмологический статус больных с терминальной болезнью почек. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 151-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-151-156>

The impact of scheduled hemodialysis on clinical-functional and morphometric ophthalmological status of patients with a terminal kidney disease

Elena V. Kozina, Polina M. Balashova, Sergey F. Sinyapko, Vladimir T. Gololobov, Sergey V. Ivliev

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia
doctor-polly@mail.ru

The literature review discusses the impact of scheduled hemodialysis on the state of the anterior part of the eye, the chorioretinal complex, the central and peripheral vision. The hemodialysis procedure is accompanied by a decrease in basal tear production, quickening of the tear film break-up, and an abnormal ocular surface disease index. Thinning of the corneal center is not accompanied by significant keratometric changes. Intradialytic thinning of the choroid and reduction of ocular perfusion pressure may be involved in the progression of ischemic eye

diseases. Lower visual acuity is associated with the instability of the lens and choroid thickness. The impact of hemodialysis on the peripheral vision has not been sufficiently investigated. The correlations of ophthalmic changes with systemic effects of the dialysis are ambiguous. The inconsistency of the research results requires that the research should be continued.

Keywords: dry eye syndrome; choroid thickness; perfusion pressure; glaucoma; chronic kidney disease; chronic renal failure; hemodialysis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Kozina E.V., Balashova P.M., Sinyapko S.F., Gololobov V.T., Ivliev S.V. The impact of scheduled hemodialysis on clinical-functional and morphometric ophthalmological status of patients with a terminal kidney disease. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 151-6 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-151-156>

Хроническая болезнь почек — патологическое состояние, характеризующееся персистенцией признаков повреждения почек длительностью более 3 мес подряд в результате перманентного воздействия ренальных и/или экстравенальных повреждающих факторов [1]. Известно, что завершающей стадией данного заболевания является развитие терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН), требующей заместительной почечной терапии, в частности программного гемодиализа (ГД). Число пациентов в России, получающих программный ГД, ежегодно увеличивается и составляет более 70 % всех пациентов с тХПН [2].

Во время ГД понижается артериальное давление, уменьшается масса тела за счет удаления избыточного объема жидкости, снижается уровень уремических токсинов и осмоляльность/осмолярность сыворотки крови, повышается колloidно-осмотическое давление крови и пр. [3]. У этой категории больных отмечаются и определенные изменения органа зрения, их анализу посвящен данный обзор литературы.

Изменения глазной поверхности, корнеальные изменения. К изменениям глазной поверхности, ассоциированным с ГД, относят лентовидную дегенерацию роговицы, кальцификацию конъюнктивы, развитие синдрома сухого глаза (ССГ). Описаны перилимбальные по типу полумесяца и не имеющие четких границ, а также горизонтально проходящие лентовидные помутнения (пояса Вогта), гиперемия конъюнктивы, субконъюнктивальные отложения кальция в пределах открытой глазной щели [4, 5].

Кальцификация конъюнктивы у диализных больных, по данным А. Ismayilov и соавт. [6], встречается в 60,6 % случаев, ее связывают с нарушением фосфорно-кальциевого обмена [7]. Н. Chen и соавт. [8] кальцификацию слизистой оболочки в сочетании с ее гиперемией диагностировали в 48,89 % случаев, а Z. Aktas и соавт. [9] — в 1,6 раза чаще (81,3 %). Отложения располагались с носовой и/или височной стороны конъюнктивы, роговицы и лимба; были белыми или серыми, имели форму точек, линий или блоков [8]. В другом исследовании роговично-конъюнктивальные кальцинаты были выявлены лишь у 14 % пациентов и, по данным авторов, с содержанием паратиреоидного гормона, уровнем фосфора и кальция не коррелировали [10].

У больных тХПН, получающих программный ГД, нередко диагностируют ССГ. Установлено, что сеанс диализа индуцирует уменьшение времени разрыва слезной пленки, снижение базальной секреции слезы, способствует усилиению кератоэпителиопатии, в ряде случаев обусловливающей понижение остроты зрения [6, 8, 9, 11–14]. Данные изменения находятся в связи с интравенозным повышением колloidно-осмотического давления плазмы крови [11]. В то же время S. Ebana Mvogo и соавт. [13] среди 35 пациентов с длительностью нахождения на программном диализе в среднем около трех лет выявили гипопродукцию слезы,

по данным пробы Ширмера, лишь в 27,1 % случаев. Прежде всего низкая выработка слезы была обусловлена наличием сахарного диабета.

Ö. Kal и соавт. [15], подтвердив более низкие показатели функциональных тестов у больных с тХПН, чем у здоровых людей, дополнительно указали на такие проявления ССГ, как высокие баллы теста OSDI и малые размеры (высоты, ширины) слезного мениска, определенные с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ). В другом исследовании по данным OSDI у больных, длительно получающих лечение ГД, тяжелые проявления ССГ фиксировали в 2,8 % случаев, умеренно выраженные — у 22,9 %, минимальные — у 14,3 % пациентов [13].

Подобные изменения выявлены и у детей с тХПН. Жалобы на зуд, жжение, ощущение инородного тела, светобоязнь и затуманивание зрения обнаружены у 26 % обследованных детей от 6 до 16 лет (средний возраст — 10,8 года) без ранее имевшейся офтальмопатологии, а также сахарного диабета, дисфункций щитовидной железы, других метаболических нарушений. При давности тХПН $3,73 \pm 1,89$ года и длительности нахождения на диализе в $2,50 \pm 1,88$ года установлена обратная корреляционная зависимость между низкими значениями базальной секреции слезы и показателем стабильности слезной пленки с длительностью почечной недостаточности ($r = -0,45$; $p = 0,01$) и продолжительностью лечения диализом ($r = -0,39$; $r = -0,45$; $p = 0,01$). При этом системные показатели, отражающие концентрацию сывороточного креатинина, общего белка, альбумина, состояние электролитного баланса, артериального давления и пр., с нарушением слезопродукции не связаны. У одного ребенка выявлена плоскоклеточная метаплазия конъюнктивального эпителия [16].

Сравнив слезопродукцию у больных тХПН с диабетом и без него, группа японских исследователей получила результаты, несколько отличающиеся от традиционных. По их представлению, процедура гемодиализа может стимулировать выработку слезы у пациентов, не страдающих сахарным диабетом, с 6,4 до 7,1 мм по тесту Ширмера вследствие снижения уремии-индексированной вегетативной нейропатии, а у диабетиков базальная секреция слезы инвариантна, несмотря на также наблюдающуюся у этих пациентов вегетативную нейропатию — 6,6 и 6,0 мм соответственно. По мнению авторов, это обусловлено тем, что при диабете, как до сеанса диализа, так и по его окончании, преобладает активность симпатического нервного звена, что может быть связано с индукцированием тяжелой и необратимой вегетативной нейропатии не только уремией, но и метаболической дисфункцией, в то время как у недиабетиков симпатическая регуляция превалирует лишь до гемодиализа, а после его завершения высокую активность приобретает парасимпатическая иннервация. Это различие

может быть связано с индукцией вегетативной нейропатии у недиабетических пациентов только уремией. Как считают авторы, это объясняет увеличение частоты ССГ у пациентов с диабетом, поскольку нормальное состояние глазной поверхности может быть нарушено из-за ее меньшей гидратации, чем у пациентов без диабета [17].

Относительной диализной дегидратацией некоторых структур глазного яблока объясняют изменение их морфометрических характеристик. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что лечение ГД может сопровождаться истончением роговицы, оцениваемым по толщине ее центральной части (ЦТР) [11, 14, 18–20]. Изменения этого параметра колеблются от 3 до 8,1 мкм [11, 14, 18, 19]. По данным A. Elbay и соавт. [20], уменьшение ЦТР может быть транзиторным и исчезать через 2 ч после начала процедуры ГД. Обезвоживание роговичной ткани опосредовано диализным снижением массы тела, в основе которого также лежит удаление жидкости ($p = 0,030$) [18, 19]. Истончение центра роговицы не сопровождается значимыми изменениями кератометрических показателей [18, 21], что, видимо, связано с ее аваскулярностью [22]. При этом некоторые исследователи каких-либо изменений данного показателя у диализных пациентов не нашли [8, 21, 23]. По данным F. Ulaş и соавт. [24], средние значения ЦТР снизились незначительно: с $550,48 \pm 17,46$ до $548,10 \pm 21,12$ мкм ($p = 0,411$). На практически идентичное корнеальное истончение указывают I. Chang и соавт. [23]: $551,0 \pm 29,4$ до $548,9 \pm 30,4$ мкм ($p = 0,103$).

Лечение ГД может негативно влиять на состояние роговичного эндотелиального пласта. Группа исследователей из Индии установила более низкую плотность клеток заднего эпителия роговицы у диализных больных: 2337 ± 324 клеток/ мм^2 против 2574 ± 260 кл./ мм^2 у не получающих ГД и 2760 ± 304 кл./ мм^2 в контрольной группе ($p < 0,005$). Ими же определена обратная зависимость между изменениями роговичного эндотелия и уровнем мочевины в крови [25].

Учитывая неоднозначность влияния ГД на внутриглазное давление (ВГД) [26], для более точной оценки его уровня и возможного повреждающего действия N. Yuksel и соавт. [27] предлагают брать в расчет состояние биомеханических свойств роговицы. По их данным, значения корнеального гистерезиса у диализных пациентов в сравнении с группой контроля были значимо ниже как до начала сеанса, так и после его завершения: $8,07 \pm 1,80$, $8,8 \pm 1,6$ и $10,6 \pm 1,2$ мм рт. ст. соответственно ($p = 0,0001$), что свидетельствует о нарушении этих свойств у больных, находящихся на ГД [27, 28]. Принимая во внимание предположение о низком гистерезисе как о независимом факторе развития и прогрессирования первичной открытогоугольной глаукомы [28, 29], заметим, что теоретически ГД может представлять интерес как фактор, оказывающий влияние на течение глаукомного процесса. При этом влияния ГД на ЦТР в этом исследовании не установлено [27].

Морфометрические изменения передней камеры (ПК) глаза. Данные литературы, посвященные состоянию размерных характеристик ПК глаза у больных, находящихся на ГД, немногочисленны и противоречивы. У пациентов, не имеющих признаков глаукомы, глубина ПК (ГПК) может оставаться стабильной [18, 21, 30], уменьшаться [8, 31–33] либо увеличиваться [6].

Средние значения ГПК и ширины ее угла не претерпели значимых изменений в ходе диализа, проведенного у 50 пациентов с тХПН сотрудниками Ataturk Research and Training Hospital и их коллегами из Ulucanlar Eye Research and Training Hospital [18]. Результаты обследования 40 пациентов

в другом лечебном учреждении Анкары подтвердили эти данные: средние значения ГПК до и после сеанса ГД были одинаковыми: $2,50 \pm 0,39$ мм [21].

Значительному уменьшению ГПК может способствовать проведение как ацетатного, так и бикарбонатного диализа [31, 32]. В последнем случае авторы объясняют сужение ПК изменениями осмолярности плазмы крови [32]. L. Wang и соавт. [22] обсуждают связь подобных изменений с интрадиализным увеличением передне-заднего размера хрусталика и стекловидного тела ($p < 0,05$). При этом, по их мнению, некоторое истончение периферической части роговицы в сочетании с уменьшением толщины корня радужки, наступающими вследствие дегидратации их ткани, способствуют большему открытию угла ПК, что в ряде случаев может предотвратить интрадиализный подъем ВГД.

Иной результат получен A. Ismayilov и соавт. [6]. Через 30 мин после завершения сеанса лечения ими зафиксировано статистически значимое углубление ПК — на $0,06$ мм ($3,19 \pm 0,53$ до $3,25 \pm 0,55$ мм; $p = 0,001$). H. Chen и соавт. [8] считают, что это может быть следствием уменьшения передне-заднего размера хрусталиков, выявленного ими у 45 пациентов ($4,146 \pm 0,0640$ и $4,049 \pm 0,063$ мм соответственно; $p = 0,0001$). Однако в данной работе приведены данные и об уменьшении ГПК с $2,642 \pm 0,073$ до $2,613 \pm 0,077$ мм ($p = 0,006$).

Хориоретинальные изменения. Ввиду удаления в ходе ГД значительного объема жидкости основное внимание исследователей привлекает состояние хориоидальной выстилки глазного яблока. Благодаря использованию спектральной ОКТ в режиме улучшенной глубины изображения, удалось установить, что после сеанса ГД толщина собственно сосудистой оболочки уменьшается вне зависимости от зоны ее исследования — суб fovеально, на 500 — 1000 — 1500 — 3000 мкм выше, ниже, темпоральнее или назальнее центра fovea. Наибольшее внимание уделяется изменению суб fovеальной толщины хориоидей. Поданным разных авторов, ее истончение в этой зоне колеблется в пределах $11,7$ — $25,2$ мкм [11, 22, 24, 33—36]. По данным S. Yang и соавт. [33], средняя толщина хориоидей уменьшилась с $233,1 \pm 77,5$ до $219,1 \pm 76,8$ мкм ($p < 0,001$); поданным G. Sun и соавт. [36] — с $254,29 \pm 69,36$ до $235,54 \pm 59,90$ мкм ($p = 0,002$). При этом истончение хориоидальной выстилки коррелирует с исходным уровнем систолического артериального давления (САД) и интрадиализной потерей массы тела [32, 36].

В 2015 г. O. Çelikay и соавт. [34] не нашли каких-либо различий в показателях, характеризующих толщину хориоидей до и после проведения сеанса ГД у пациентов с сахарным диабетом и не страдающих таковым. Двумя годами позже исследователи из Южной Кореи помимо статистически значимого уменьшения после ГД хориоидальной толщины в пределах макулы — в центре фовеа и в $1,5$ мм темпоральнее, а также за пределами макулярной сетчатки — в $3,5$ мм сверху, снизу и медиальнее края диска зрительного нерва определили более выраженное снижение обсуждаемого параметра у больных сахарным диабетом, особенно у пациентов с «тяжелыми изменениями глазного дна», под которыми авторы подразумевали «тяжелую, очень тяжелую непролиферативную или нелеченную пролиферативную ретинопатию». При уменьшении данного показателя в суб fovеальной зоне у всех обследованных пациентов в среднем на $19,4$ мкм у больных диабетом разница составила $22,8$ мкм против $15,1$ мкм у лиц без диабета и $24,9$ мкм у больных с тяжелыми донными изменениями против $16,3$ мкм с умеренно выраженным — с «легкой или умеренной непролиферативной диабетической ретинопатией» [23].

Некоторые работы содержат информацию о последовательном утолщении хориоидей, ассоциированном с понижением САД [37] и об отсутствии значимых изменений толщины ее суб fovеальной зоны и их связи с состоянием артериального давления и наличием сахарного диабета [38]. В первом случае авторы объясняют утолщение сосудистой оболочки возможным хориоидальным ауторегуляторным контролем глазной гемодинамики, перемещением жидкости и молекул между плазмой и хориоидальным интерстицием, во втором — недостаточную ауторегуляторную способность хориоидального русла.

В целом уравнение множественной регрессии для изменения толщины хориоидей по I. Chang и соавт. [23] выглядит следующим образом: изменение толщины хориоидей ($\mu\text{мкм}$) = $-1,779 + 0,296 \times$ изменение массы тела + $0,055 \times$ изменения САД + $0,420 \times$ изменение осмолярности сыворотки крови.

G. Sun. и соавт. [36], M. Taal и соавт. [39] основным механизмом диализного воздействия на сосудистое ложе глаза считают удаление избыточного объема жидкости из сосудистого русла, индуцирующего повышение концентрации белка в плазме крови, что обуславливает дальнейшее уравновешивание за счет наполнения сосудов из интерстициального и внутриклеточного пространства. Дополнительным механизмом сокращения объема хориоидей авторы считают вазоконстрикцию ее сосудов, являющуюся следствием активации симпатоадреналовой системы, вызванной истощением объема крови [36, 40].

Связанный с ГД аномальный объем хориоидальной крови ассоциирован с изменением глазного перфузионного давления (ГПД), выступающего в качестве индикатора кровоснабжения глаза [38]. О его снижении в ходе сеанса диализа говорят многие исследователи [22, 23, 38, 40]. I. Chang и соавт. [23] сообщают о статистически значимом снижении: с $56,6 \pm 10,2$ до $52,9 \pm 10,3$ мм рт. ст. ($p = 0,041$). Yu. Zhang и соавт. [38], указывая на значительное снижение ГПД, акцентируют внимание на сопоставимости его изменений у больных диабетом и не страдающих таковым. L. Wang и соавт. [22] установили снижение ГПД ко второму часу сеанса ГД и его возвращение к исходному уровню к окончанию процедуры: $53,75 \pm 7,80 - 50,67 \pm 9,88 - 55,23 \pm 9,73$ мм рт. ст. Авторы делают заключение о транзиторном снижении ГПД как о факторе, способствующем развитию ишемического состояния. По их мнению, у диализных больных, как правило имеющих вазомоторную дисфункцию, сосудистое русло проявляет слабую способность к саморегуляции, и даже небольшие изменения перфузии усугубляют течение ишемических заболеваний глаз, в том числе глаукомы [22]. Проблему развития и прогрессирования глаукомы у лиц, находящихся на ГД, рассматривают исследователи из Чикаго. В отличие от предыдущих авторов, выявивших снижение ГПД на фоне не меняющегося или понижающегося во время лечения ВГД, J. Hu и соавт. [41] определили изменение перфузии, сочетанное с диализной офтальмогипертензией: среднее снижение ГПД было равным 5,8 мм рт. ст., прирост ВГД — 3,1 мм рт. ст. У более чем 50 % пациентов значения показателей ВГД и ГПД после сеанса диализа достигали уровня, повышающего риск развития и прогрессирования глаукомы; на «глаукомных глазах» такие значения отмечались в 67–100 % случаев. Несмотря на изменения показателей осмолярности крови, колloidно-осмотического давления, снижения массы тела, корреляций между этими параметрами и ВГД с ГПД не отмечалось. Изменение последних было ассоциировано с понижением САД [41].

Контрастирует с изложенным работа из Бразилии, отрицающая существенные диализные изменения ВГД и ГПД.

Однако у 3 из 35 пациентов были выявлены низкие значения диастолического перфузионного давления, что авторы расценили как возможный неблагоприятный прогностический фактор в отношении глаукомного процесса [42].

По мнению большинства авторов, сетчатка во время сеанса диализа остается интактной, о чем говорят результаты морфометрических исследований. Прежде всего это касается стабильности перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки [8, 19, 24, 43, 44]. Вместе с тем Yu. Zhang и соавт. [38] с помощью ОКТ-ангиографии выявили истончение сетчатки, что объясняют уменьшением объема сосудистого ретинального русла, а визуализируемое другой группой исследователей утолщение сетчатки объясняется возможным ее отеком, по своей интенсивности превышающим степень обезвоживания других структур глаза [8].

Витреохрусталиковые изменения. Изменения хрусталика у больных, находящихся на ГД, представлены в виде катаракты различной степени зрелости: начальной — у 35 % больных, незрелой — у 15 %. Помутнения не имеют конкретной локализации и располагаются в ядре, под задней и передней хрусталиковыми капсулами [4, 5]. Помимо основного заболевания, в частности сахарного диабета, инициация катарактальных помутнений может быть связана непосредственно с сеансом ГД. Ввиду различной скорости уменьшения концентрации мочевины в хрусталике и плазме крови, возникающий в ходе ГД дисбаланс осмотического давления между хрусталиком и водянистой влагой ведет к насыщению линзы жидкостью, что сопровождается увеличением ее объема и передне-заднего размера [22]. Описываемые вакуоли хрусталика у больных тХПН свидетельствуют о его повышенной гидратации, которая, как известно, является симптомом предкатарктального периода [4, 5, 45]. Подобный механизм изменения объемных размеров рассматривается и в отношении стекловидного тела [22]. В то же время другие авторы не отметили каких-либо размерных изменений хрусталика либо выявили его уплощение [10, 21].

ГД и состояние зрительных функций. Говоря о влиянии ГД на зрительные функции, прежде всего имеют в виду возможные изменения центрального и периферического зрения. Снижение остроты зрения чаще объясняют случаями глазной диализной гипотензии, уменьшением зонулярного натяжения, измельчением передней камеры, утолщением хрусталика и миопическим сдвигом рефракции, развитием катаракты [4, 5, 46]. Постдиализное повышение остроты зрения встречается у части больных с диабетической ретинопатией, что обусловлено истончением макулярной зоны в ответ на дегидратацию глазных тканей [35]. При этом изменение толщины данной зоны на 50 мкм обеспечивает сдвиг рефракции на 0,15 дптр, что и обуславливает нестабильность остроты зрения [47]. Существуют работы, свидетельствующие о возможном снижении или потере остроты зрения после ГД вследствие ишемической оптической нейропатии [цит. по 37]. Чаще острота зрения во время ГД не меняется [8, 9, 14, 35, 44, 48].

Как изложено выше, ГД привлекает внимание как фактор риска прогрессирования глаукомного процесса, в связи с чем оценка периметрических данных представляется весьма актуальной [49]. Результаты исследования, проведенного C. Costagliola и соавт. [50], отрицают изменение светочувствительности сетчатки у больных, получавших ГД на протяжение 5 лет, а также не усматривают роль ГД как пускового фактора развития глаукомы. Более того, данные компьютерной периметрии продемонстрировали улучшение показателя средней светочувствительности сетчатки после сеансов ГД при стабильных показателях ВГД [51]. В то же

время имеются сведения о существенных периметрических изменениях у пациентки с синдромом верхней полой вены и флегогипертензивной глаукомой, развившимися на фоне пятилетнего лечения ГД (MD правого и левого глаза -17,57 и -27,07 дБ соответственно) [52]. Других работ, посвященных влиянию ГД на состояние периферического зрения, в доступной нам литературе не обнаружено.

Таким образом, влияние программного ГД на структуры органа зрения по характеру и степени выраженности разнообразно, а полученные данные зачастую противоречивы. Их неоднозначность может быть связана с различиями в используемых методах диагностики, техническом оборудовании, методологии обследования в целом, а также в численности обследуемых пациентов, нозологической составляющей групп и пр. Вместе с тем растущее число больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии, увеличивающаяся продолжительность их жизни [2, 53], присоединение в связи с этим заболеваний и состояний, не имеющих непосредственного отношения к патологии почек, диктуют необходимость продолжения подобных исследований, а также совместного участия нефрологов и офтальмологов в лечении этой категории пациентов.

Литература/References

- Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В., Рубцов Д.А., Осинский В.А. Хроническая болезнь почек. *Colloquium-journal*. 2020; 12 (64): 17–23. [Gmurov D.V., Parfenteva M.A., Semenova Y.V., Rubtsov D.A., Osinskii V.A. Chronic kidney disease. *Colloquium-journal*. 2020; 12 (64): 17–23 (in Russian)]. doi:10.24411/2520-6990-2020-11792
- Строков А.Г., Гуревич К.Я., Ильин А.П. и др. Лечение пациентов с хронической болезнью почек V стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиафильтрации. Клинические рекомендации. Нефрология. 2017; 21 (3): 92–111. [Strokov A.G., Gurevich K.Y., Iljin A.P., et al. Treatment of patients with chronic kidney disease stage V (CKD 5) by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical guidelines. Nephrology (Saint-Petersburg). 2017; 21 (3): 92–111 (in Russian)]. doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-92-111
- Даудирдас Д.Т., Блейк П.Д., Инг Т.С., ред. Руководство по диализу. 5-е изд. Тверь: Триада; 2019. [Daugirdas D.T., Blake P.D., Ing T.S., eds. Handbook of Dialysis. 5th ed. Tver': Triada; 2019. (in Russian)].
- Мошетова Л.К., Шмарина О.В., Балакирев Э.М., Шмарина Н.В., Пинчук А.В. Особенности состояния органа зрения у пациентов после трансплантации почки. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011; 13 (4): 54–9. [Moshetova L.K., Shmarina O.V., Balakirev E.M., Shmarina N.V., Pinchuk A.V. Ocular pathology in patients after kidney transplantation. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2011; 13 (4): 54–9 (in Russian)]. doi.org/10.15825/1995-1191-2011-4
- Мошетова Л.К., Шмарина О.В., Сторожев Р.В. и др. Состояние глаз у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности в зависимости от метода заместительной почечной терапии. Казанский медицинский журнал. 2012; 93 (2): 238–41. [Moshetova L.K., Shmarina O.V., Storozhev R.V., et al. The state of the eyes in patients with end-stage chronic renal failure depending on the method of renal replacement therapy. Kazan. medical journal. 2012; 93 (2): 238–41 (in Russian)]. doi: 10.17816/KMJJ2298
- Исмаилов А.С., Гучу О.А., Ерол Г.А. Оcular manifestations in hemodialysis patients and short-term changes in ophthalmologic findings. Ther. Apher. Dial. 2021; 25 (2): 204–10. doi: 10.1111/1744-9987.13510
- Головин А.И., Ефремова О.А., Ходыкина Ю.Е. Особенности фосфорокальциевого обмена у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом. Научный результат. Медицина и фармация. 2016; 2 (4): 24–9. [Golovin A.I., Efremova O.A., Khodykina Yu.E. Features of phosphorus-calcium exchange in patients who are protected by program hemodialysis. Research result: medicine and pharmacy. 2016; 2 (4): 24–9 (in Russian)]. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-24-29
- Chen H., Zhang X., Shen X. Ocular changes during hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *BMC Ophthalmol*. 2018; 18 (1): 208. doi: 10.1186/s12886-018-0885-0
- Aktas Z., Ozdekk S., Dinc U.A., et al. Alterations in ocular surface and corneal thickness in relation to metabolic control in patients with chronic renal failure. *Nephrology*. 2007; 12 (4): 380–5. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00805.x
- Vrabec R., Vatavuk Z., Pavlovic D., et al. Ocular findings in patients with chronic renal failure undergoing haemodialysis. *Coll. Antropol.* 2005; 29 (Suppl. 1): 95–8.
- Jung J.W., Yoon M.H., Lee S.W., Chin H.S. Effect of hemodialysis (HD) on intraocular pressure, ocular surface, and macular change in patients with chronic renal failure. Effect of hemodialysis on the ophthalmologic findings. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013; 251 (1): 153–62. doi: 10.1007/s00417-012-2032-6
- Akta S., Sağdık H.M., Akta H., et al. Tear function in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Ren Fail*. 2015; 37 (2): 245–8. doi: 10.3109/0886022X.2014.982487
- Ebana Mvogo S.R., Fouda Menye H.D., Dohyoma V.A., et al. Measurement of lacrimal secretion in chronic hemodialysis patients at Douala General Hospital — Cameroon. *J. Fr. Ophtalmol.* 2019; 42 (3): 244–7. doi: 10.1016/j.jfo.2018.09.009
- Kalayci M., Hassan I.A., Keinan I.A., et al. The Effect of Hemodialysis on Axial Length, Ocular Surface, and Intraocular Pressure in Patients with End-Stage Renal Failure. *Int. J. Gen. Med.* 2020; 13: 1035–42. doi: 10.2147/IJGM. S281546
- Kal Ö., Ulusoy M.O., Kal A., Tanrıoğlu G., Cezairlioğlu Ş. Evaluation of Dry Eye Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Patients With End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis. *Ther. Apher. Dial.* 2018; 22 (2): 104–8. doi: 10.1111/1744-9987.12612
- Anbar M., Ahmed A.R., El-Mazary A.A., Mahmoud R.A. Ocular Surface Disorders in a Group of Egyptian Children with End Stage Renal Failure on Dialysis: A Cross-Sectional Study. *J. Ophthalmol.* 2016; (1): 1–7. doi: 10.1155/2016/4767819
- Nakata M., Okada Y., Kobata H., et al. Diabetes mellitus suppresses hemodialysis-induced increases in tear fluid secretion. *BMC Res. Notes*. 2014; 7 (1): 78. doi: 10.1186/1756-0500-7-78
- Caglayan M., Kosekaya P., Takmaz T., et al. Effect of hemodialysis on corneal and anterior chamber morphometry and intraocular pressure in patients with end-stage renal disease. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2017; 80 (3): 176–80. doi: 10.5935/0004-2749.20170043
- Dinc U.A., Ozdekk S., Aktas Z., Guz G., Onol M. Changes in intraocular pressure, and corneal and retinal nerve fiber layer thickness during hemodialysis. *Int. Ophthalmol.* 2010; 30 (4): 337–40. doi: 10.1007/s10792-009-9339-2
- Elbay A., Altiniski M., Dincyildiz A., et al. Are the effects of hemodialysis on ocular parameters similar during and after a hemodialysis session? *Arq. Bras. Oftalmol.* 2017; 80 (5): 290–5. doi: 10.5935/0004-2749.20170071
- Çalışkan S., Çelikay O., Biçer T., Aylı M.D., Gürdal C. Effect of hemodialysis on intraocular lens power calculation. *Ren Fail*. 2016; 38 (2): 209–13. doi: 0.3109/0886022X.2015.1128235
- Wang L., Yin G., Yu Zh., Chen N., Wang D. Effect of Hemodialysis on Eye Coats, Axial Length, and Ocular Perfusion Pressure in Patients with Chronic Renal Failure. *J. Ophthalmol.* 2018; 2018: 3105138. doi: 10.1155/2018/3105138
- Chang I.B., Lee J.H., Kim J.S. Changes in choroidal thickness in and outside the macula after hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Retina*. 2017; 37 (5): 896–905. doi: 10.1097/IAE.0000000000001262
- Ulaş F., Doğan Ü., Keleş A., et al. Evaluation of choroidal and retinal thickness measurements using optical coherence tomography in non-diabetic haemodialysis patient. *Int. Ophthalmol.* 2013; 33 (5): 533–9. doi: 10.1007/s10792-013-9740-8
- Sati A., Jha A., Moulick P.S., et al. Corneal Endothelial Alterations in Chronic Renal Failure. *Cornea*. 2016; 35 (10): 1320–5. doi: 10.1097/ICO.0000000000000922
- Козина Е.В., Балашова П.М., Ильин С.В. Внутриглазное давление, глазная боль и гемодиализ. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 140–5. [Kozina E.V., Balashova P.M., Ivliev S.V. Intraocular pressure, eye pain and hemodialysis. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 140–5 (in Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-140-145
- Yuksel N., Duru N., Uz E., et al. Evaluation of Intraocular Pressure by Ocular Response Analyzer in Patients Undergoing Hemodialysis. *J. Glaucoma*. 2016; 25 (4): 355–8. doi: 10.1097/JG.0000000000000364
- Levy J., Tovbin D., Lifshitz T., Zlotnik M., Tessler Z. Intraocular pressure during haemodialysis: a review. *Eye (Lond)*. 2005; 19 (12): 1249–56. doi: 10.1038/sj.eye.6701755
- Йомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Катаргина Л.А., Киселева О.А., Филиппова О.М. Взаимосвязь корнеального гистерезиса и структурно-функциональных параметров зрительного нерва при разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2009; 2 (3): 17–23. [Yomdina E.N., Arutjunyan L.L., Katargina L.A., Kiseleva O.A., Filippova O.M. Interrelation between corneal hysteresis and structural functional parameters of the optic nerve in different stages of primary open angle glaucoma. Rossijskij oftalmologicheskij zhurnal. 2009; 2 (3): 17–23 (in Russian)].
- Costagliola C., Cotticelli L., Di Benedetto A., et al. The influence of hemodialysis on intraocular pressure: a study of the correlation of selected parameters. *Glaucoma*. 1989; 11: 142–5.
- Rever B., Fox L., Christensen R., Bar-Khayim Y., Nissenson A.R. Adverse ocular effects of acetate hemodialysis. *Am. J. Nephrol.* 1983; 3: 199–204. doi: 10.1159/000166710
- Gracitelli C.P., Stefanini F.R., Penha F., et al. Anterior chamber depth during hemodialysis. *Jr. Clin. Ophthalmol.* 2013; 7: 1635–9. doi: 10.2147/OPTH.S45952

33. Yang S.J., Han Y.H., Song G.I., Lee C.H., Sohn S.W. Changes of choroidal thickness, intraocular pressure and other optical coherence tomographic parameters after haemodialysis. *Clin. Exp. Optom.* 2013; 96 (5): 494–9. doi: 10.1111/cxo.12056
34. Çelikay O., Çalışkan S., Biçer T., Kabataş N., Gürdal C. The Acute Effect of Hemodialysis on Choroidal Thickness. *J. Ophthalmol.* 2015; 2015: 528681. doi: 10.1155/2015/528681
35. Kal A., Kal O., Eroglu F.C., et al. Evaluation of choroidal and retinal thickness measurements in adult hemodialysis patients using spectral-domain optical coherence tomography. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2016; 79 (4): 229–32. doi: 10.5935/0004-2749.20160066
36. Sun G., Hao R., Zhang L., et al. The effect of Hemodialysis on ocular changes in patients with end stage renal disease. *Ren Fail.* 2019; 41 (1): 629–35. doi: 10.1080/0886022X.2019.1635494
37. Jung J.W., Chin H.S., Lee D.H., Yoon M.H., Kim N.R. Changes in subfoveal choroidal thickness and choroidal extravascular density by spectral domain optical coherence tomography after haemodialysis: a pilot study. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98 (2): 207–12. doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303645
38. Zhang Yu., Weng H., Li Q., Wang Z. Changes in retina and choroid after haemodialysis assessed using optical coherence tomography angiography. *Clin. Exp. Optom.* 2018; 101 (5): 674–9. doi: 10.1111/exo.12660
39. Taal M.W., Brenner B.M., Rector F.C. Hemodialysis In: Chertow G.M., Marsden P.A., Skorecki K., Yu A.S., eds. *Brenner Rector's the kidney*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012: 2294–346.
40. Kur J., Newman E.A., Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog. Retinal Eye Res.* 2012; 31: 377–406. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.04.004
41. Hu J., Bui K.M., Patel K.H., et al. Effect of hemodialysis on intraocular pressure and ocular perfusion pressure. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131 (12): 1525–31. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5599
42. Barbosa C.P., Stefanini F.R., Penha F., et al. Intraocular pressure and ocular perfusion during hemodialysis. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2011; 74 (2): 106–9. doi: org/10.1590/s0004-27492011000200007
43. Shin Y.U., Kim J.H., Cho H., et al. Effect of hemodialysis on Anterior Chamber Angle Measured by Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *J. Ophthalmol.* 2019; 2019: 2406547. doi: 10.1155/2019/2406547
44. Chelala E., Dirani A., Fadlallah A., et al. Effect of hemodialysis on visual acuity, intraocular pressure, and macular thickness in patients with chronic kidney disease. *Clin. Ophthalmol.* 2015; 9 (9): 109–14. doi: 10.2147/OPTH.S74481
45. Шульпина Н.Б. Биомикроскопия глаза. Москва: Медицина; 1974. [Shul'pina N.B. Biomicroscopy of the eye. Moskva: Meditsina; 1974 (in Russian)].
46. Furushima M., Imaizumi M., Nakatsuka K. Changes in refraction caused by induction of acute hyperglycemia in healthy volunteers. *Jpn. J. Ophthalmol.* 1999; 43 (5): 398–403. doi.org/10.1016/S0021-5155(99)00098-2
47. Kang E.S., Tevlis M.T., Wang Y.B., et al. Haemodialysis hypotension: interaction of inhibitors, iNOS, and the interdialytic period. *Am. J. Med. Sci.* 1999; 317 (1): 9–21. doi: 10.1097/00000441-199901000-00003
48. Theodossiadis P.G., Theodoropoulou S., Neamitonou G., et al. Hemodialysis-induced alterations in macular thickness measured by optical coherence tomography in diabetic patients with end-stage renal disease. *Ophthalmologica.* 2012; 227 (2): 90–4. doi.org/10.1159/000331321
49. Комаровских Е.Н., Козина Е.В. Вопросы диагностики и лечения первичной открытоугольной глаукомы. Красноярск: Красноярский писатель; 2012. [Komarovskih E.N., Kozina E.V. Diagnostics and treatment of primary open-angle glaucoma. Krasnojarsk: Krasnojarskij pisatel'; 2012 (in Russian)].
50. Costagliola C., Benedetto A.D., Piccione V., Rinaldi E. The influence of hemodialysis on intraocular pressure: II. Evaluation of visual field modifications over five years. *Glaucoma.* 1991; 13: 6–8.
51. Pelit A., Zümrüt dal A., Akova Y. The effect of hemodialysis on visual field test in patients with chronic renal failure. *Curr. Eye Res.* 2003; 26 (5): 303–6. doi: 10.1076/ceyr.26.4.303.15425
52. Ho Y-J., Yeh C-H., Lai C-C., Huang J-C-C., Chuang L-H. ExPRESS miniature glaucoma shunt for intractable secondary glaucoma in superior vena cava syndrome — a case report. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16: 125. doi: 10.1186/s12886-016-0301-6
53. Ивлиев С.В. 50 лет диализной службе Красноярского края. Сибирское медицинское обозрение. 2016; 97 (1): 73–8. [Ivliev S.V. 50th anniversary to dialysis service of Krasnoyarsk region. Siberian Medical Review. 2016; 97 (1): 73–8 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: Е.В. Козина — идея обзора, сбор и анализ литературы, написание статьи [С.Ф. Синяпко] — сбор и анализ литературы; В.Т. Гололов — анализ литературы, редактирование статьи; С.В. Ивлиев — сбор и анализ литературы.

Authors' contribution: E.V. Kozina — concept and design of the review; literature data collection and analysis, editing of the article; P.M. Balashova — literature data collection and analysis, writing of the article; [S.F. Sinyapko] — literature data collection and analysis; V.T. Gololobov — literature data analysis, editing of the article; S.V. Ivliev — literature data collection and analysis.

Поступила: 03.12.2021. Переработана: 21.12.2021. Принята к печати: 06.01.2022
Originally received: 03.12.2021. Final revision: 21.12.2021. Accepted: 06.01.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия

Елена Владимировна Козина — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии с курсом последипломного образования им. проф. М.А. Дмитриева

Полина Михайловна Балашова — ассистент кафедры офтальмологии с курсом последипломного образования им. проф. М.А. Дмитриева

Сергей Федорович Синяпко — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии с курсом последипломного образования им. проф. М.А. Дмитриева

Владимир Трофимович Гололов — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии с курсом последипломного образования им. проф. М.А. Дмитриева

Сергей Викторович Ивлиев — канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии Института последипломного образования.

Для контактов: Полина Михайловна Балашова,
doctor-polly@mail.ru

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Elena V. Kozina — Dr. of Med. Sci., associate professor, head of the chair of ophthalmology

Polina M. Balashova — assistant professor, chair of ophthalmology

Sergey F. Sinyapko — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of ophthalmology

Vladimir T. Gololobov — Dr. of Med. Sci., professor, chair of ophthalmology

Sergey V. Ivliev — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of therapy

Contact information: Polina M. Balashova,
doctor-polly@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-157-167>



Поражение органа зрения при COVID-19. Часть 2: осложнения со стороны заднего отрезка глаза, нейроофтальмологические проявления, вакцинация и факторы риска

Н.И. Курышева^{1, 2} , О.А. Евдокимова^{1, 2}, А.Д. Никитина^{1, 2}

¹ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ – Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, 123098, Россия

² Центр офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, ул. Гамалеи, д. 15, Москва, 123098, Россия

Поражения заднего отрезка глаза при COVID-19 имеют различные проявления: сосудистые, воспалительные и нейрональные. Все они вызваны вирусом SARS-CoV-2, тем не менее их невозможно характеризовать как специфичные для COVID-19. Средний возраст пациентов, согласно данным литературы, колеблется от 17 до 75 лет и составляет 50 лет. Средняя продолжительность между появлением офтальмологических симптомов и выявлением COVID-19 составила 12 дней. Заболевание в равной степени поражает как мужчин, так и женщин. Прямое воздействие вируса, иммуноопосредованное повреждение тканей, активация системы свертывания и протромботическое состояние, вызванное вирусной инфекцией, сопутствующие заболевания и лекарственные препараты, используемые при лечении, влияют на развитие офтальмопатологии. Офтальмологи должны быть осведомлены о возможных связях патологии заднего отрезка глаза, орбиты и нейроофтальмологических расстройств с SARS-CoV-2, а также о возможном обострении хронических форм воспалительных заболеваний глаз и аутоиммунных нарушений вследствие вакцинации от COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; ретинальные сосудистые окклюзии; хориоидиты; острые макулярные нейроретинопатии и парацентральная острые срединная макулопатия; невриты; осложнения коронавирусной инфекции; вакцинация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Курышева Н.И., Евдокимова О.А., Никитина А.Д. Поражение органа зрения при COVID-19. Часть 2: осложнения со стороны заднего отрезка глаза, нейроофтальмологические проявления, вакцинация и факторы риска. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 157-67 <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-157-167>

Eye damage in COVID-19. Part 2: posterior segment complications, neuro-ophthalmic manifestations, vaccination and risk factors

Natalia I. Kurysheva^{1, 2}✉, Oksana A. Evdokimova^{1, 2}, Anastasia D. Nikitina^{1, 2}

¹ Medical Biological University of Innovations and Continuing Education – A.I. Burnazyan Medical Biophysical Center, 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

² Ophthalmological Center, Federal Medical and Biological Agency, 15, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia
e-natalia@list.ru

Posterior eye segment involvement in COVID-19 has varied manifestations: vascular, inflammatory, and neuronal. All of them are triggered by SARS-CoV-2 virus but they cannot be viewed as exclusively specific to COVID-19. According to the literature, the mean age of the patients varies from 17 to 75 with the median of 50 years. The median duration between the appearance of ophthalmic symptoms and the detection of COVID-19 was 12 days. The disease affects both men and women equally. Direct exposure to the virus, immune-mediated tissue damage, activation of the coagulation system, the prothrombotic state caused by a viral infection, concomitant diseases and medications used in the treatment contribute to the development of eye pathologies. Ophthalmologists should be aware of the possible relations of posterior eye segment pathologies, orbit and neuro-ophthalmic disorders with SARS-CoV-2, as well as the possible exacerbation of chronic forms of inflammatory eye diseases and autoimmune disorders due to anti-COVID-19 vaccination.

Keywords: COVID-19; retinal vascular occlusions; choroiditis; acute macular neuroretinopathy; paracentral acute middle maculopathy; neuritis; complications of coronavirus infection; vaccination

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the authors have no financial or property interest in any materials or methods mentioned.

For citation: Kurysheva N.I., Evdokimova O.A., Nikitina A.D. Eye damage in COVID-19. Part 2: posterior segment complications, neuro-ophthalmic manifestations, vaccination and risk factors. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 157-67 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-157-167>

За год, прошедший с момента начала пандемии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, стало очевидным: орган зрения находится под ударом данной инфекции наряду с прочими органами и тканями. Это обусловлено тем, что белки, имеющие отношение к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (RAAS) и играющие ключевую роль при заражении SARS-CoV-2, широко распространены в тканях глаза: в пигментном эпителии [1], сетчатке [2–6] и водянстой влаге [7].

Прямое воздействие вируса, иммуноопосредованное повреждение тканей, активация системы свертывания и протромботическое состояние, вызванное вирусной инфекцией, сопутствующие заболевания и лекарственные препараты, используемые при лечении, влияют на развитие глазной патологии.

В данной части обзора (первая часть опубликована в РОЖ № 4, 2022) мы остановимся на разнообразных поражениях заднего отрезка глаза, вызванных коронавирусом SARS-CoV-2, а также нейроофтальмологических проявлениях этого заболевания и его осложнений, которые были отмечены в литературе последних месяцев.

1. Поражение заднего отдела глаза

Поражения заднего сегмента глаза многоголики и проявляются в виде сосудистой, воспалительной и/или нейрональной патологии. Все они вызваны вирусной инфекцией, тем не менее их невозможно характеризовать как специфичные для COVID-19. Возраст пациентов, согласно данным литературы, колеблется от 17 до 75 лет (в среднем 50 лет).

Средняя продолжительность между выявлением COVID-19 и появлением офтальмологических симптомов составляет 12 дней. Заболевание в равной степени поражает как мужчин, так и женщин. В таблице 1 приведены сведения об описанных случаях поражения заднего отрезка глаза при COVID-19 и данные обзоров литературы на эту тему.

Остановимся подробнее на патологии заднего отрезка глаза, вызванной или спровоцированной COVID-19.

Окклюзии сосудов сетчатки. Одним из наиболее часто описываемых проявлений данной инфекции со стороны заднего отрезка является окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС), частота которой при COVID-19 не коррелирует ни с тяжестью заболевания, ни с сопутствующей патологией, типичной для данного осложнения. Так, в имеющихся публикациях только один пациент страдал гипертонией и патологическим ожирением. Клинические проявления окклюзии ЦВС, развившейся у больных COVID-19, не имеют специфических характеристик, что следует из данных флюоресцентной ангиографии (ФАГ) и оптической когерентной томографии (ОКТ). Все описанные пациенты с COVID-19 имели повышенные D-димеры, протромбиновое время, активированное частичное тромбоэластиновое время (АЧТВ), повышенный уровень фибриногена и цитокинов, несмотря на отсутствие общих системных состояний, таких как гипертония, диабет или дислипидемия. Гипоксия, которой подвержены пациенты с пневмонией при COVID-19, приводит к высвобождению тканевого фактора коагуляции эндотелиальными клетками. В лечении указанной категории пациентов положительную роль играли стероиды в высоких дозах, которые способство-

Таблица 1. Поражения заднего отрезка глаза при COVID-19 (цит. по M. Sen и соавт., 2021 [19] в модификации авторов обзора)
Table 1. Pathology of the posterior segment of the eye in COVID-19 (Cit. after M. Sen et al., 2021 [19] in the modification of the authors of the review)

1 Иследование Study	2 Промежуток между симптомами/ди- агнозом COVID-19 и офтальмологическими проявлениями, дни Interval between symptoms/diagnosis of COVID-19 and ophthalmic manifestations, days	3 Тяжесть COVID- инфекции Severity of COVID infection	4 Признаки Signs	5 Диагноз Diagnosis	6 Лечение Therapy	7 Исход Outcome
A. Invernizzi и соавт. [8]	9	Легкая форма Light form	OD O3 20/40, A3Д, ретинальные геморрагии, извитость вен, диффузное побледнение сетчатки OD Vis 20/40, APF, retinal hemorrhages, tortuosity of the veins, diffuse blanching of the retina	Развивающаяся ОЦВС Developing CRVO	Предниззолон внутрь в убывающей дозе Lowering dose of prednisolone	Неполная, полное разрешение 1 week, full resolution
J. Walunjkar и соавт. [9]	21	Легкая форма Light form	OD O3 6/24, папиллоэдема, кровоизлияния в виде «языков пламени», пятнистые кровоизлияния во всех квадрантах OD Vis 6/24, papilledema, hemorrhages in the form of tongues of flame, spotted hemorrhages in all quadrants	ОЦВС CRVO	Интратривеально но ранибизумаб 3 дозы Intravitreal Ranimizumab 3 doses	3 мес, улучшение зрения 6/12 3 months, vision improvement 6/12
J. Sheth и соавт. [10]	10	Умеренно- тяжелая форма Moderately severe form	O3 6/60, нижняя гемиригидальная ОВС, макулярный отек Vis 6/60, lower hemiretinal RVo, macular edema	Баскулитная ОВС Vascultite RVo	Интратривеально ранабизумаб, биона-люти, оральные стероиды Intravitreal Ranimizumab, bioanalogs, oral steroids	Месяц: ОЗ 6/9, разрешение СРЖ, устранение дезорганизации внутренних слоев, поражение эллипсоидной зоны и наружной пограничной мембранны 1 month: Vis 6/9; resolution of SRF; elimination of disorganization of the inner layers, damage to the ellipsoid zone and the outer boundary membrane
W. Gaba и соавт. [11]	4	Тяжелая форма Severe form	OD O3 6/9, OS 6/18. OU: расширенные извитые вены сетчатки, мягкие экссудаты, точечные интракапиллярные геморрагии, папиллоэдема OD 6/9, OS 6/18. OU: dilated tortuous retinal veins, soft exudates, punctate intraretinal hemorrhages, papilledema	Двусторонняя ОЦВС Bilateral CRVO	Низкомолеку- лярный гепарин, ривораксабан Low molecular weight heparin, Rivoraxaban	2 нед — излечение Second week - recovery
S. Acharya и соавт. [12]	12	Тяжелая форма Severe form	Стушеванный край ДЗН, симптом «вишневой kostочки», побледнение сетчатки Blurred edge of the optic disc, cherry-stone symptom, retinal blanching	ОПАС CRAO		
O. Dumitrascu и соавт. [13]	21	Тяжелая форма Severe form	OD папиллоэдема, побледнение сетчатки, экссудаты сетчатки, сохранение перфузии в нижневисочной перипапillary области OD papilledema, retinal blanching, retinal exudates, preservation of perfusion in the inferotemporal peripapillary area	Незавершенная окклюзия глазной артерии Incomplete occlusion of the ophthalmic artery	Эноксапарин Enoxaparin	

Окончание таблицы I

1	2	3	4	5	6	7	
P. Gascon и соавт. [14]	Обратился с жалобами на зрение Complained about vision	Легкая форма Light form	20/60, глубокие ретинальные геморрагии на заднем полюсе, пятна Рота, легкое побледнение паракомфоса Vis 20/60, deep retinal hemorrhages at the posterior pole, Roth spots, slight blanching of the parafovea	OMH, PAMM AMN, PAMM	2 нед – улучшение зрения, OKT – исчезновение СРЖ и гиперрефлексивности, НПС/ НЯС/ВЯС – исчонение 2 weeks – improvement in vision, OCT – disappearance of SF and hyperreflexivity, OPL/ONL/INL – thinning		
G. Zamani и соавт. [15]	Обратился с жалобами на зрение Complained about vision	Тяжелая форма Severe form	OU: множественные кровоизлияния с пятнами Рота вокруг диска зрительного нерва и сосудистых аркад OU: multiple hemorrhages with Roth's spots around the optic disc and vascular arcades	OU: множественные кровоизлияния с пятнами Рота вокруг диска зрительного нерва и сосудистых аркад OU: multiple hemorrhages with Roth's spots around the optic disc and vascular arcades	OMH AMN	Умер на 6-й день Died on the 6 th day	
J. Virgo и соавт. [16]	35	Легкая форма Light form	Клинических данных нет. Изменения на OKT No clinical data. OCT pathology	PAMM PAMM	2 мес – редукция витриита, уменьшение рефлективности на OKT 2 months: reduction of vitritis, decrease in reflectivity on OCT		
L. Zago Filho и соавт. [17]	12	Легкая форма Light form	ОЗ OD 20/25, OS 20/20. Гиперсемия конъюнктивы, помутнение стекловидного тела +1, желтоватые отяги в макулярной зоне Conjunctival hyperemia, vitreous opacity+1, yellowish foci in the macular zone	Витрит с поражением наружной сетчатки Vitritis with damage to the outer retina			

Примечание. ПК – передняя камера, ОМН – острая макулярная нейроретинопатия, ОЦАС – окклюзия центральной артерии сетчатки, ОВС – окклюзия вены сетчатки, ОЦВС – окклюзия центральной вены сетчатки, ОКТ – оптическая когерентная томография, ОД – правый глаз, НПС – наружный плексиформный слой, НЯС – наружный ядерный слой, ОС – левый глаз, ОУ – оба глаза, РАММ – парцентральная острая средняя макулопатия, АЗД – афферентный зрачковый дефект, РПЭ – ретинальный пигментный эпителизий, СРЖ – субретинальная жидкость, ОЗ – острая зрения.
Note. AC – anterior chamber, AMN – acute macular neuropathy, CRAO – central retinal artery occlusion, RVO – retinal vein occlusion, CRVO – central retinal vein occlusion, INL – inner nuclear layer, OCT – optical coherence tomography, OD – right eye, OS – left eye, ОУ – both eyes, ОПЛ – outer plexiform layer, ONL – outer nuclear layer, РАММ – paracentral acute moderate maculopathy, АРФ – afferent pupillary defect, RPE – retinal pigment epithelium, SF – subretinal fluid, Vis – visual acuity.

вали не только снижению маркеров воспаления, но и показателей свертывания. Описана также позитивная роль анти-VEGF-терапии [8–11].

Очевидно, что для профилактики окклюзий ЦВС всем пациентам с тяжелой инфекцией COVID-19 показано раннее назначение антикоагулянтной терапии.

Другой сосудистой катастрофой, описанной в литературе у двух пациентов, является *окклюзия центральной артерии сетчатки (ЦАС)*. Заболевание характеризовалось внезапной безболезненной потерей зрения. У обоих пациентов отмечались повышенные маркеры воспаления, в том числе: IL-6, CRP, феритин, фибриноген и D-димер [12, 13]. В одном случае у пациента развилась неполная окклюзия глазной артерии, несмотря на то, что пациент принимал эноксапарин по поводу тромбоза глубоких вен [13].

В литературе имеются единичные публикации о редких формах макулярного поражения при COVID-19. Примером являются *острая макулярная нейроретинопатия (ОМН) и парцентральная острая срединная макулопатия (ПОСМ)*.

ОМН – редкое заболевание неизвестной этиологии, но около 50 % случаев ОМН связаны с респираторными или гриппоподобными заболеваниями. В качестве патогенеза предлагается ишемический компонент с вовлечением глубоких капиллярных сплетений. Сообщалось о нескольких случаях развития ОМН и ПОСМ, вызванных COVID-19 [14–16]. Описан клинический пример, когда у 28-летней пациентки была диагностирована ОМН через неделю после выздоровления от легкой формы COVID-19.

В случае, описанном G. Zamani и соавт. [15] из Ирана, у пациента был диагностирован острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), и он проходил химиотерапию. Сложно сделать однозначный вывод о том, было ли поражение сетчатки проявлением ОМЛ или оно было вызвано вирусной инфекцией. Данный клинический случай сопровождался острым безболезненным ухудшением зрения, наличием парцентральной скотомы и дисхроматопсией, что характерно для указанной патологии. Исследование глазного дна может не выявить очевидных аномалий, хотя были описаны кровоизлияния в сетчатку с пятнами Рота и клиновидное красновато-коричневое поражение по направлению к фовеа. Спектральная ОКТ (SD-OCT) является весьма полезным методом в обнаружении гиперрефлексивности на уровне внешнего плексиформного слоя (OPL), внешнего ядерного слоя (ONL) или между внешним плексиформным слоем (OPL) и внутренним ядерным слоем (INL). Описаны также нарушение зоны эллипсоида (EZ), зоны сочленения (IZ) и исчезновение внутреннего ядерного слоя. ОКТ-ангиография (ОКТА) при ПОСМ показывает снижение кровотока в промежуточных, глубоких и поверхностных капиллярных сплетениях, а при ОМН – снижение кровотока в глубоком сплетении.

Поражение стекловидного тела при COVID-19 (вitreum) характеризуется гиперрефлексивностью на уровне заднего гиалоида, что заметно на SD-OCT. Гиперрефлексивность также присутствует на уровне внутреннего плексиформного слоя (IPL) и слоя ганглиозных клеток (GCL) с нарушением эллипсоидной зоны (EZ). Соответствующая гиперфлюоресценция заметна при проведении флюоресцентной ангиографии (ФАГ) [17].

Описаны также случаи острого некроза сетчатки (*acute retinal necrosis, ARN*) у пациентов с отягощенным системным статусом. Так, у одного больного имелся иммунодефицит на фоне рецидива диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. У другого ARN развился на фоне системной красной волчанки (СКВ). Исследование стекловидного тела дало положительный результат на вирус ветряной оспы (VZV), но не на COVID-19 [18]. Предполагается, что ARN в данном случае является результатом иммуносупрессивного состояния, что нетипично для патогенеза. Вероятно, COVID-19 сыграл роль в запуске VZV-связанного ARN путем нарушения гематоретинального барьера, что привело к усилению воспалительной реакции [19].

L. Pereira и соавт. [20] из Бразилии сообщили о находках поражения сетчатки у пациентов, госпитализированных с тяжелой формой COVID-19. Исследование показало изменения сетчатки у 10 (55,6 %) пациентов и выявило периферические кровоизлияния в сетчатку, ее секторальное побледнение, гиперпигментацию желтого пятна, перипапиллярные пламяобразные кровоизлияния, твердые и мягкие экссудаты. Все пациенты получали профилактические препараты или антикоагулянты для борьбы с протромботическим состоянием в тяжелых случаях COVID-19. Но факт ранее существовавших сопутствующих заболеваний, госпитализация в отделение интенсивной терапии и активная фармакологическая поддержка не принимались во внимание. Таким образом, выявленная ретинальная патология не может быть связана исключительно с вирусной инфекцией [20].

О реактивации *серпигинозного хориоидита* после заражения COVID-19 сообщили J. Providencia и соавт. [21]. У пациента имелись более старые фотографии предыдущего обследования сетчатки, которые показали наличие атрофических изменений на ФАГ, указывающих на предыдущий эпизод хориоидита. Имеются неопубликованные случаи мультифокального или серпигинозного хориоидита у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе. Трудно определить, возникали ли они впервые или являлись примером реактивации воспаления в связи с аутоиммунным ответом, вызванным вирусом SARS-CoV-2.

РНК SARS-CoV-2 обнаружена в сетчатке глаза пациентов с диагнозом COVID-19 в исследовании M. Casagrande и соавт. [22] в Германии. В 3 из 14 глаз, изъятых при вскрытии, на ОТ-ПЦР выявлены все три последовательности генов: ген *RdRp*, *E-ген*, *Orfl*. Авторы справедливо констатируют, что реальные показатели выявления вирусной РНК в сетчатке могут быть намного выше, так как это зависит от интервала с момента смерти до взятия образца и размера биопсии. На животных моделях обнаружено развитие ретинита иuveита. Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) обнаружены в сетчатке. Но ни одно из исследований не дало ответа на вопрос о репликации вируса в структурах глаза.

Многие проявления являются результатом предрасположенности к артериальному и венозному тромбозу у пациентов с коронавирусной инфекцией. D. Cavalcanti и соавт. [23] сообщали о трех пациентах моложе 41 года с тромбозом вен головного мозга. У этих пациентов наблюдались такие заболевания, как тромбоэмболия легочной артерии, инсульт, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), инфаркты конечностей и пальцев. Венозная тромбоэмболия диагностирована у 19–25 % пациентов с COVID-19, находящихся в ОИТ или принимающих антикоагулянты. Таким образом, развитие венозной или артериальной окклюзии не является удивительным. Однако интересный факт состоит в том, что окклюзии развивались даже у пациентов с легкой или умеренной формой COVID-19 [8, 9].

Окклюзия может возникнуть в разное время: от нескольких дней до почти 3 нед после начала появления симптомов COVID-19. Пациенты, обращающиеся к офтальмологу с окклюзией центральной вены сетчатки, могли не знать о наличии у них активной фазы COVID-19 или об уже перенесенном заболевании. Поэтому всем пациентам с сосудистыми окклюзиями сетчатки теперь необходимо сдавать ПЦР-тест на COVID-19.

При отсутствии сопутствующих заболеваний и в молодом возрасте к окклюзии сосудов сетчатки может приводить васкулит. Отсроченное начало можно объяснить иммунными комплексными отложениями на эндотелии сосудов, что может быть следствием реакции гиперчувствительности III типа, вызывающей провоспалительное состояние с цитокиновым штурмом. Это схоже с патогенезом развития васкулита при других вирусных инфекциях, таких как лихорадка чикунгуны, лихорадка Денге и системный васкулит.

Помимо серпигинозного хориоретинита описан случай *атипичного мультифокального хориоидита* со стремительным формированием экскаваций хориоиды в местах локализации очагов у 23-летнего пациента в период острой инфекции SARS-CoV-2. Туберкулез и сифилис были лабораторно исключены. Лечение преднизолоном в дозе 40 мг *per os* привело к улучшению остроты зрения с 20/800 до 20/60 в течение 11 дней [24].

Клинический пример из нашей практики демонстрирует развитие очагового хориоретинита через 2 мес после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 средней степени тяжести (рис. 1). Снижение остроты зрения больная заметила спустя месяц после выздоровления COVID-19. При обращении к офтальмологу максимально корректируемая острота зрения составила 0,5. Лабораторно-инструментальные исследования признаков острой герпес-вирусной, цитомегаловирусной, токсоплазмозной инфекции не выявили. Результаты обследования на ВИЧ, гепатит В, С отрицательны, показатели общего и биохимического анализов крови без отклонений от нормальных значений, рентгенограмма органов грудной клетки без патологии. В крови сохранялись антитела к вирусу SARS-CoV-2.

Поражения микроциркуляторного русла сетчатки. R. Marinho и соавт. [25] в мае 2020 г. обсуждали результаты ОКТ сетчатки у 12 пациентов с COVID-19. У всех пациентов обнаружено *гиперрефлективное поражение на GCL и IPL, заметное в папилломакулярном пучке*. Тропность к ганглиозным клеткам и плексiformному слою также может объяснить связанные с ним проявления в центральной нервной системе (ЦНС) [25]. Следует, однако, дифференцировать патологические гиперрефлективные точки от тех, что являются проекцией сосудов, что хорошо заметно при детальном анализе b-сканов ОКТА, и подтверждаются результатами ОКТА (рис. 2).

В исследовании случай-контроль, проведенном в Испании, у пациентов с COVID-19 с умеренным и тяжелым течением заболевания отмечено нарастающее снижение плотности сосудов на макулярных сканах ОКТА по сравнению с пациентами с легким течением и лицами контрольной группы без вирусной инфекции. Считается, что вовлеченные иммунные клетки вызывают отек клеток сосудистого эндотелия. Косвенно вирусная инфекция может провоцировать иммунный ответ, приводящий к эндотелиальной дисфункции, связанной с апоптозом клеток эндотелия. Снижение плотности сосудов на макулярных сканах считается биомаркером нескольких заболеваний, таких как сахарный диабет, хронические заболевания почек, воспалительные заболевания кишечника и болезнь Альцгеймера, и может стать

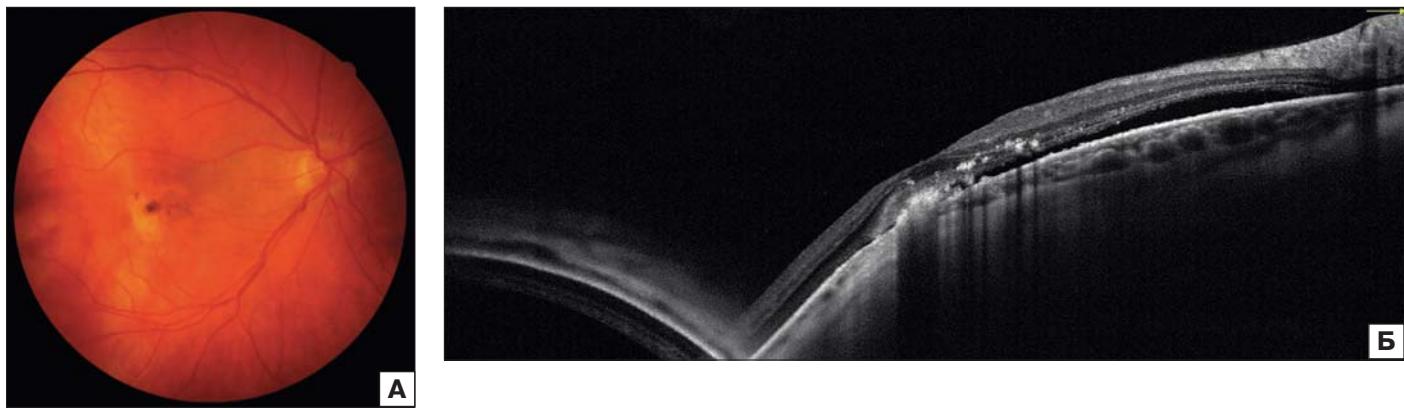


Рис. 1. Клинический случай хориоретинита неясной этиологии у пациентки, перенесшей коронавирусную инфекцию. А — фундус-фото: в фовеа очаг беловато-желтого цвета с нечеткими контурами, размером 1ДД, с очаговым скоплением пигмента, назальне — область сероватого цвета, распространяющаяся к диску зрительного нерва. Б — б-скан: в фовеа гиперрефлективный очаг с нечеткими контурами на уровне наружных слоев, от него назальне рас пространяется плоская отслойка нейроэпителия, над ней в наружных слоях прослеживаются гиперрефлективные точечные включения — клетки пигментного эпителия

Fig. 1. A clinical case of chorioretinitis of unclear etiology in a patient who suffered a coronavirus infection. A — fundus-photo: in fovea, a focus of whitish-yellow color with indistinct borders, 1DD in size, with a focal accumulation of pigment, nasally — a grayish area extending to the optic nerve disk. Б — b-scan: in fovea, a hyperreflective focus with indistinct borders at the level of the outer layers, nasally from it spreads a flat detachment of the neuroepithelium, above it in the outer layers, hyperreflective dot-like inclusions are traced — cells of the pigment epithelium

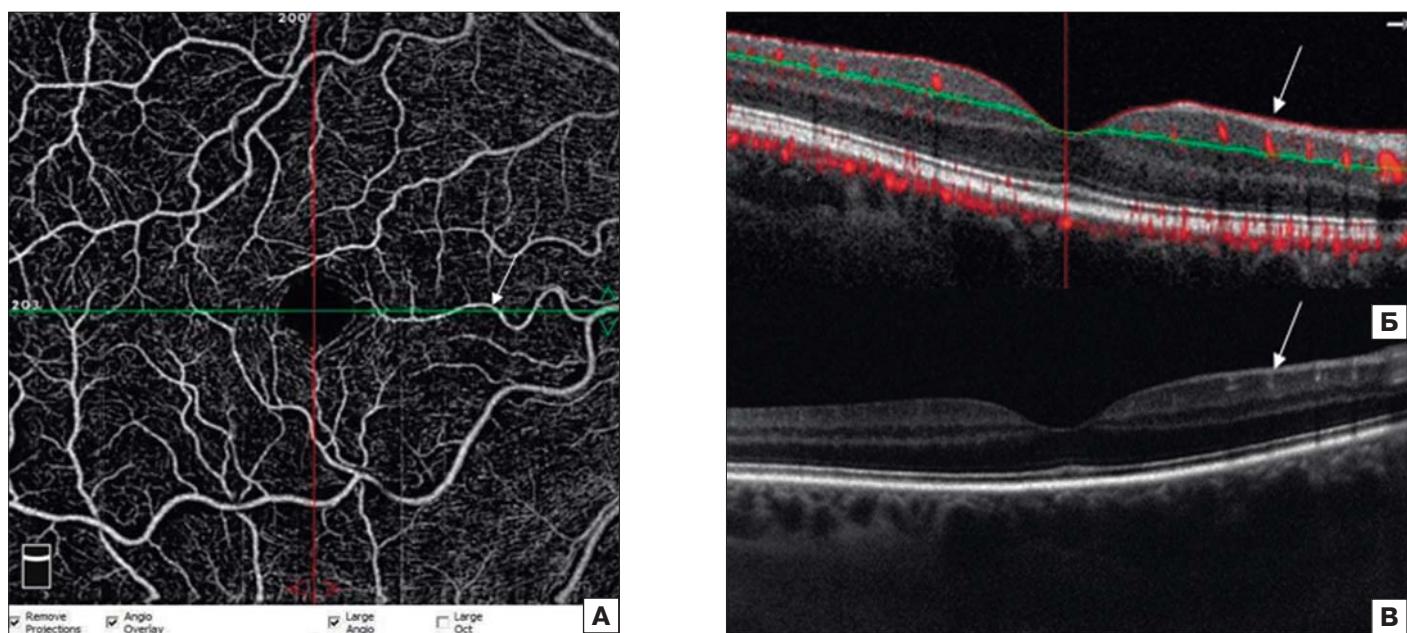


Рис. 2. ОКТ-срез, проходящий через сосуд, который ошибочно может быть трактован как гиперрефлективные очаги во внутренних слоях сетчатки, являющиеся проявлением коронавирусной инфекции. А — ОКТ-ангиограмма, поверхностное сосудистое сплетение. Б — б-скан с наложением кровотока. В — б-скан

Fig. 2. OCT cross-section passing through a vessel that can be falsely interpreted as hyperreflective foci in the inner layers of the retina, as a manifestation of a coronavirus infection. А — OCT-angiogram, superficial vascular plexus. Б — b-scan with blood flow overlay. В — b-scan

биомаркером микрососудистого поражения у пациентов с COVID-19, хотя для подтверждения этой гипотезы необходимы более масштабные популяционные исследования [26].

2. Нейрофтальмологические проявления COVID-19

К настоящему моменту в литературе имеется описание лишь единичных случаев нейрофтальмологических проявлений при COVID-19, хотя в будущем можно ожидать, что эта патология окажется более распространенной.

Средний возраст пациентов с описанными нейрофтальмологическими проявлениями составил $42,3 \pm 16,2$ (от 6 до 71) года. Всего зарегистрировано 19 случаев, из них

13 мужчин, и только 7 имели системную сопутствующую патологию в виде гипертонии и диабета. У одного пациента была СКВ с прогрессирующей хронической болезнью почек (ХБП) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Пациенты предъявляли офтальмологические жалобы либо одновременно, либо в течение нескольких дней после появления системных симптомов COVID-19. Промежуток от заражения COVID-19 до развития офтальмологических симптомов составил 0–42 дня (в среднем $11,3 \pm 13,3$ дня) (табл. 2).

Случаи *напиллофлебита*, редкого заболевания, также были зарегистрированы у пациентов с COVID-19. Как

Таблица 2. Клинические случаи нейроофтальмологической патологии при COVID-19 (цит. по M. Sen и соавт., 2021 [19] в модификации авторов обзора)

Table 2. Clinical cases of neuro-ophthalmological pathology in COVID-19 (cit. after M. Sen et al., 2021 [19] in the modification of the authors of the review)

Источник Reference	Пол Gender	Возраст, годы Age, yrs	Промежуток между симптомами/ диагнозом COVID-19 и офтальмологическими проявлениями, дни Interval between symptoms/diagnosis of COVID-19 and ophthalmic manifestations, days	Симптомы Symptoms	Диагноз Diagnosis
A. Insausti-Garcia и соавт. [27]	M	40	42	OЗ = 0,1, расширенные извитые сосуды сетчатки, отек ДЗН: поверхностные ретинальные геморрагии, ватообразные очаги, макулярный отек Vis = 0.1, dilated convoluted retinal vessels, edema. ONH: superficial retinal hemorrhages, cotton-wool spots, macular edema	Папиллофлебит Papillophlebitis
K. Sawalha и соавт. [28]	M	65	7	Vis OD = 0,1. Относительный афферентный дефект зрачка, дугообразный дефект поля зрения Vis OS = 1.0. Relative afferent pupillary defect, arcuate visual field defect	OU — оптический неврит OU — optical neuritis
S. Zhou и соавт. [29]	M	26	Одновременно At the same time	OD = движение руки, OS = 0,08, отек ДЗН, ретинальные геморрагии Vis OD — hand motion, OS = 0.08, ONH edema, retinal hemorrhages	Анти-MOG-ассоциированный оптический неврит на фоне COVID-19 паралингвистической демиелинизации Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein associated optic neuritis at COVID-19 parainfectious demyelination
A. Mendez-Guerrero и соавт. [30]	M	58	36	Хаотичные движения глаз, опсоклонус*, парез вертикального взора Chaotic eye movements, opsoclonus*, vertical gaze paresis	Актинетико-риgidный синдром** Actineticorigid syndrome**
A. Ortiz-Seller и соавт. [31]	Ж	51	2	OU = 0,8, вялая реакция зрачка на свет, расширение зрачка при ярком освещении, диссоциация зрачков на свет и конвергенцию OU = 0.8, sluggish pupillary response to light, pupil dilation in bright light, pupillary dissociation to light and convergence	Хориоретинальное воспалительное заболевание с синдромом Ади Chorioretinal inflammatory disease with Adie's syndrome

Примечание. * — опсоклонус — проявляется непроизвольными, аритмичными, хаотичными, разнородными саккадическими движениями глаз с горизонтальным, вертикальным и торсионным компонентами, часто сопровождается миоклоническими судорожными подергиваниями конечностей и туловища, мозжечковой атаксией, трепором. ** — актинетико-ригидный синдром — совокупность двигательных расстройств, выражющихся снижением двигательной активности, замедлением произвольных движений и повышением тонуса мышц по пластическому типу.

Note. * — opsoclonus — manifested by involuntary, arrhythmic, chaotic, multidirectional saccadic eye movements with horizontal, vertical and torsion components, often accompanied by myoclonic convulsive twitches of the limbs and trunk, cerebellar ataxia, tremor. ** — actinicorigid syndrome is a set of movement disorders, expressed by a decrease in motor activity, a slowdown in voluntary movements and an increase in muscle tone according to the plastic type.

правило, при этой патологии наблюдается безболезненное, одностороннее, незначительное снижение остроты зрения. Периметрия выявляет увеличение зоны слепого пятна. Объективно отмечаются расширенные, извитые сосуды сетчатки, отек ДЗН, поверхностные ретинальные геморрагии, ватообразные очаги с макулярным отеком или без него. ФАГ показывает прерывистое венозное окрашивание и ликедж, позднее окрашивание ДЗН, но без признаков ишемии или периферического васкулита. В то время, как прогноз по остроте зрения довольно благоприятен, примерно в 30 % случаев развивается угрожающая зрению ишемическая венозная

окклюзия с последующей неоваскулярной глаукомой и макулярным отеком. Для определения возможной этиологии воспаления сосудистой сети сетчатки и капилляров ДЗН необходимо провести оценку системы гемостаза, синдромов васкулита, гипервазкости и других воспалительных заболеваний сосудов. Роль COVID-19 в качестве возможной причины обусловлена его ассоциацией с коагулопатией и выраженной системной воспалительной реакцией или цитокиновым штурмом [27].

Неврологические проявления описаны почти в 36 % случаев при COVID-19 [32]. Нейротропизм вируса был

предложен в качестве одного из механизмов неврологических и нейроофтальмологических проявлений.

В литературе описан случай двустороннего неврита зрительного нерва у здоровой молодой женщины через 2 нед после перенесенной инфекции COVID-19 легкой степени тяжести. В описании клинического случая, представленного K. Sawalha и соавт. [28], двусторонний неврит зрительного нерва развился в течение недели после появления симптомов COVID-19. Аналогичный случай был описан S. Zhou и соавт. [29]. У пациентов наблюдалось болезненное снижение остроты зрения, относительный аfferентный дефект зрачка (RAPD) в более пораженном глазу, дефекты поля зрения и повышенный сигнал от зрительного нерва на магнитно-резонансной томографии (МРТ). В обоих случаях обнаружены антитела к антимиelinовому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG). Исследование спинномозговой жидкости (ликвора), иммунологический профиль, вирусная панель и МРТ головного мозга не выявили какой-либо другой основной этиологии. Лечение было таким же, как и в стандартном случае неврита зрительного нерва, а именно внутривенное введение метилпреднизолона с последующим переходом на пероральный преднизолон до восстановления зрительных функций и разрешения отека ДЗН.

Anti-MOG-ассоциированный неврит зрительного нерва в условиях COVID-19 представляет собой парапаразитарный демиелинизирующий синдром с вирусным прудром. Вирус не был выделен из цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов, что скорее доказывало иммуноопосредованное поражение, нежели влияние вируса. Вполне возможно, что в будущем может наблюдаться всплеск демиелинизирующих неврологических состояний, вызванных вирусной инфекцией [32].

Острый акинетико-риgidный синдром с транзиторным опсоклонусом зарегистрирован у пациента, госпитализированного с тяжелой инфекцией COVID-19. В этом случае предполагаемым механизмом также было парапаразитарное иммуноопосредованное поражение среднего мозга [30].

Еще один редкий случай патологии описан в связи с COVID-19: *тонический зрачок Ади*. Это заболевание может проявляться при системных заболеваниях, таких как диабет, или некоторых вирусных инфекциях. Развитие тонического зрачка у пациента на фоне COVID-19 заставило авторов рассмотреть эту ассоциацию. Пациентом был медицинский работник, у которого в анамнезе отмечались ретроокулярные боли и трудности с чтением через два дня после появления системных симптомов COVID-19. Гиперчувствительность зрачков к 0,1 % пилокарпину подтвердила диагноз «тонический зрачок Ади». Короткий период между появлением симптомов COVID-19 и глазными симптомами указывает на прямое влияние вируса на нервную ткань [31]. Функциональный рецептор вируса, рецептор АПФ-2, был обнаружен как в головном мозге, так и базальном слое назального эпителия. Было высказано предположение, что вирус может проникать в мозг из назального эпителия через обонятельную луковицу. В противовес этой теории другие предположили, что обонятельный сенсорный нейрон не содержит рецептора АПФ-2 и мемброносвязанной сериновой протеазы (TMPRSS2). Однако рентгенологические изменения были выявлены в обонятельной луковице и прямой извилине [33]. У пациента также была обнаружена двусторонняя хориоретинопатия.

Этиология *синдрома белых точек* остается неизвестной, хотя он проявляется на фоне аутоиммунных заболеваний и вирусных инфекций. С помощью системных пероральных стероидов было достигнуто полное анатомическое и функциональное восстановление, что еще больше указывало на роль

автоиммунных факторов, опосредованных COVID-19, в развитии как хориоретинопатии, так и тонического зрачка Ади.

Еще одно нейроофтальмологическое проявление COVID-19 — *синдром Миллера — Фишера (СМФ) и парез черепных нервов*.

СМФ, проявляющийся внезапным развитием атакции, потерей сухожильных рефлексов и офтальмоплегией, а также случаи пареза черепных нервов зарегистрированы у некоторых пациентов с недавно диагностированным COVID-19 [34–39]. В качестве жалобы со стороны органа зрения пациенты называли остро развивающуюся диплопию. Наиболее часто поражался отводящий нерв, за которым следовал глазодвигательный.

В США зарегистрирован случай пареза лицевого нерва справа у ребенка с агаммаглобулинемией и гипер-IgM-синдромом, астмой и обструктивным апноэ во сне [39]. ОТ-ПЦР была положительной для SARS-CoV-2, но не для вируса простого герпеса и вируса ветряной оспы. На фоне внутривенного введения иммуноглобулина при СМФ наблюдалась положительная динамика, в то время как парезы черепных нервов разрешались спонтанно в большинстве случаев через 2–6 нед. В этих случаях причиной опять же считается влияние вирусной инфекции на иммунную систему.

Об остром начале *двустороннего птоза* с другими неврологическими признаками синдрома Гиейна — Барре (СГБ) сообщили A. Assini и соавт. [40] из Италии. Симптомы развивались почти через 20 дней после тяжелой инфекции COVID-19. Исследование ЦСЖ выявило олигоклональные полосы с повышенным соотношением IgG/альбумина. Вирус SARS-CoV-2 в ЦСЖ не был обнаружен. Таким образом, СГБ с поражением черепных нервов может быть поздним проявлением тяжелой инфекции COVID-19. Хороший ответ на иммуноглобулин поддерживает теорию об иммуноопосредованном патогенезе.

Отсроченное начало *глазной миастении* у 21-летней здоровой женщины было опубликовано M. Huber и соавт. [41]. За месяц до обращения пациентка отметила легкие симптомы, похожие на грипп. Титры антител к SARS-CoV-2 навели на мысль о перенесенной инфекции COVID-19. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам были положительными. В связи с быстрым ухудшением симптомов пациентку лечили внутривенно с постепенным увеличением дозы пиридостигмина. Вполне вероятно, что инфекция COVID-19 потенциально может спровоцировать или усугубить аутоиммунные заболевания.

Наконец, грознымсложнением COVID-19 является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) с потерей зрения.

Острая потеря зрения после ОНМК также может быть результатом прокоагулянтного состояния при инфекции COVID-19. Пациенты с ранее существовавшей эндотелиальной дисфункцией могут быть более восприимчивы. В двух зарегистрированных случаях у одного пациента был сахарный диабет, а у другого — СКВ с терминальной ХБП, ХОБЛ и ОНМК в анамнезе. Острая двусторонняя безболезненная потеря зрения должна побудить лечащих врачей назначить срочную визуализацию головного мозга с применением ангиографии [42].

Y. Yang и соавт. [43] описали развитие двустороннего наддядерного пареза с окклюзией правой ветви артерии сетчатки у 60-летнего пациента с фибрillацией предсердий в анамнезе, ХОБЛ, раком мочевого пузыря и бактериальным эндокардитом. Диффузионная спектральная МРТ выявила инфаркт в среднем мозге слева. В этом случае также возможно влияние COVID-19 на прокоагулянтное состояние пациента.

Основываясь на вышеизложенных примерах, резюмируем: важно, чтобы врачи задавали наводящие вопросы о двоении в глазах, снижении зрения, боли при движениях глаз, нарушениях походки или других неврологических состояниях при обследовании пациентов с симптомами COVID-19. Для определения этиологии заболевания разумно тестирование на COVID-19, особенно у пациентов, предъявляющих подобные жалобы. Лечащие врачи также должны оценить остроту зрения, реакцию зрачков, подвижность глаз, птоз, диск зрительного нерва и рефлексы, поскольку большинство из этих состояний появляются на ранней стадии заболевания. Кроме того, может быть рекомендована нейровизуализация с ангиографией с прицелом на черепные нервы для выявления аномального усиления сигнала или инфаркта головного мозга.

3. Вакцинация и возможные факторы риска со стороны органа зрения

Вакцинация — одна из основных мер борьбы с распространением инфекции в период пандемии. По состоянию на декабрь 2020 г. в процессе клинической разработки находились 73 потенциальные вакцины (23 — в фазе I, 32 — в фазе II, 18 — в фазе III). В настоящее время семь вакцин: «Спутник V» (Gamelaya), «ЭпиВакКорона» (ГНЦ «Вектор»), «Кови-Вак» (Центр имени Чумакова РАН), BNT162b2 (BioNTech/Pfizer), мРНК-1273 (Moderna), ChAdOx1 (Оксфордский университет), BBIBP-CorV (Sinopharm) — были одобрены к применению [44, 45].

Данные по контролю использования вакцины против COVID-19 у пациентов с имеющимися офтальмологическими заболеваниями весьма ограничены. Это может быть связано с беспрецедентными временными рамками, в которых вакцины были разработаны и утверждены. Как правило, этот процесс занимает 10–15 лет (с момента разработки, доклинических и клинических исследований до лицензирования) [46].

Иммунологическая основа вакцин заключается в активации противовирусного врожденного иммунного ответа, а впоследствии и адаптивного иммунитета для долговременной иммунологической памяти [47]. В этой связи различные формы офтальмопатологии имеют иммунологические основы и могут отражать нарушение в системном иммунитете, несмотря на то, что глаз является прототипной иммунологически привилегированной областью [48]. Не стоит также забывать об аутоиммунных расстройствах со стороны органа зрения: измененное иммунологическое состояние может быть вызвано первоначальным заболеванием или быть следствием применения иммуносупрессивной терапии. Поэтому необходимо большее количество наблюдений об эффективности и безопасности вакцин с точки зрения побочных реакций со стороны органа зрения [49].

Иммуносупрессивная терапия все чаще используется для лечения различных воспалительных заболеваний глаз. Вопросы об использовании, временных рамках, дозировке и продолжительности иммуносупрессии у пациентов с COVID-19 все еще остаются открытыми [50].

Нарушение антимикробного иммунитета может увеличивать вирусную нагрузку и вызывать воспаление. Этим можно объяснить, что глаз перестает быть иммунологически привилегированным органом. Кроме того, ослабленная иммунная система может подорвать иммуногенность вакцины. Это было продемонстрировано на других вакцинах с более низкими показателями серопroteкции по сравнению со здоровыми субъектами [51].

Поэтому пациентам важно напоминать, что даже после вакцинации им необходимо принимать меры по защите от инфекции COVID-19 во время пандемии. Глазные воспалительные заболевания могут возникать изолированно или как часть системных аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ) и синдром Шегрена. Иммуногенность вакцин против COVID-19 потенциально может вызывать или запускать аутоиммунные заболевания.

В связи с вакцинацией от COVID-19 возникают важные вопросы.

1. Следует ли изменить иммуносупрессивное или иммуномодулирующее лечение больным с офтальмопатологией? Снижение дозировок или переходная терапия с местными и системными методами лечения уже наблюдались у пациентов с активной стадиейuveита с начала пандемии [52, 53]. Однако риск развития рецидива заболевания может иметь серьезные последствия для зрительной функции и качества жизни.

2. Каковы оптимальные сроки вакцинации в зависимости от активности заболевания и сроки иммуносупрессивного лечения? Большинство исследований вакцинации, проводимых у пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями, включают пациентов в стадии покоя, при этом практически отсутствуют данные в отношении пациентов с умеренной или тяжелой активностью заболевания [54].

В контексте COVID-19 можно предположить, что вакцинация, приводящая к образованию антител, может спровоцировать глазные или нейроофтальмологические проявления у определенной категории пациентов, при этом глазные заболевания имеют положительную корреляцию с увеличением тяжести заболевания [55].

Глазные проявления COVID-19, описанные в настоящем обзоре, можно объяснить глазным тропизмом респираторных вирусов из-за анатомического и клеточного сходства глазной и дыхательной систем [56]. Поэтому заболевания глаз с измененными анатомическими или иммунными свойствами слизистых оболочек могут влиять на восприимчивость к вирусным глазным заболеваниям. Этим же можно объяснить развитие иммуно-сосудистого воспаления и тромботических осложнений, изложенных выше. Тем не менее проспективное когортное исследование глазных проявлений COVID-19 не продемонстрировало статистически значимого увеличения риска развития конъюнктивальной гиперемии у пациентов с хроническими заболеваниями глаз (например, с конъюнктивитом, кератитом, ксерофтальмии) [57].

На сегодня хронические заболевания глаза не являются противопоказаниями к вакцинации. Тем не менее, учитывая возможность обострения этих заболеваний в результате вакцинации, вопрос заслуживает отдельного изучения.

В заключение можно отметить, что глобальное внедрение вакцин против COVID-19 — важный шаг в борьбе с пандемией. Как показали клинические испытания фазы III, ведущие вакцины, изготавляемые в настоящее время, являются безопасными и эффективными для защиты пациентов от симптомов и тяжелых заболеваний, вызванных COVID-19. Поскольку производство и распространение вакцин набирают обороты, медицинские работники должны быть осведомлены об уязвимых группах пациентов, таких как больные с хроническими воспалительными заболеваниями глаз и аутоиммунными нарушениями. Несмотря на то, что данные долгосрочных клинических испытаний все еще отсутствуют, существует несколько ключевых областей, на которые стоит обращать особое внимание при консультировании пациентов с воспалительными заболеваниями глаз, с иммуносупрессивным лечением или без него. Прежде всего

ЭТО СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПРОХОДЯЩИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКУЮ ИММУНОСУПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ, И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК ОБОСТРЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННОГО ВАКЦИНОЙ. ВАЖНО ТАКЖЕ ПОДЧЕРКНУТЬ НЕОБХОДИМОСТЬ СОБЛЮДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР ПО ЗАЩИТЕ ОТ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ДАЖЕ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ.

Литература/References

1. Tao L., Qiu Y., Fu X., et al. Angiotensin-converting Enzyme 2 activator Diminazene Aceturate prevents lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibiting MAPK and NF-κappaB pathways in human retinal pigment epithelium. *J. Neuroinflammation*. 2016; 13 (1): 35. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0489-7>
2. Reichhart N., Figura A., Skosyrski S., Strauß O. Control of the Retinal Local RAS by the RPE: An Interface to Systemic RAS Activity. *Exp. Eye Res.* 2019; 189: 107838. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107838>
3. Fletcher E.L., Phipps J.A., Ward M.M., et al. The Renin-Angiotensin system in retinal health and disease: its influence on neurons, glia and the vasculature. *Prog. Retin. Eye Res.* 2010; 29 (4): 284–311. <https://doi.org/10.1016/j.preteyes.2010.03.003>
4. Zhang Y.H., Zhang Y., Dong X.F., et al. ACE2 and Ang-(1–7) protect endothelial cell function and prevent early atherosclerosis by inhibiting inflammatory response. *Inflamm. Res.* 2015; 64 (3–4): 253–60. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0805-1>
5. Seah I., Agrawal R. Can the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020; 28 (3): 391–5. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501>
6. Lovren F., Pan Y., Quan A., et al. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* 2008; 295 (4): H1377–84. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00331.2008>
7. Holappa M., Valjakka J., Vaajanen A. Angiotensin(1–7) and ACE2, “The Hot Spots” of renin-angiotensin system, detected in the human aqueous humor. *Open Ophthalmol. J.* 2015; 9 (1): 28–32. <https://doi.org/10.2174/1874364101509010028>
8. Invernizzi A., Pellegrini M., Messenio D., et al. Impending central retinal vein occlusion in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020; 28: 1290–2. doi: 10.1080/09273948.2020.1807023
9. Walinjkar J.A., Makhija S.C., Sharma H.R., Morekar S.R., Natarajan S. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J. Ophthalmol.* 2020; 68: 2572–4. doi: 10.4103/ijo.IJO_2575_20
10. Sheth J.U., Narayanan R., Goyal J., Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J. Ophthalmol.* 2020; 68 (10): 2291–3. doi: 10.4103/ijo.IJO_2380_20
11. Gaba W.H., Ahmed D., Al Nuaimi R.K., Al Dhahani A.A., Eatmadi H. Bilateral central retinal vein occlusion in a 40-year-old man with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Am. J. Case Rep.* 2020; 21: e927691. doi: 10.12659/AJCR.927691
12. Acharya S., Diamond M., Anwar S., Glaser A., Tyagi P. Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. *IDCases*. 2020; 21: e00867. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00867
13. Dumitrescu O.M., Volod O., Bose S., et al. Acute ophthalmic artery occlusion in a COVID-19 patient on apixaban. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020; 29: 104982. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104982
14. Gascon P., Briantais A., Bertrand E., et al. Covid-19-associated retinopathy: A case report. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020; 28: 1293–7. doi: 10.1080/09273948.2020.1825751
15. Zamani G., Azimi S.A., Aminizadeh A., et al. Acute macular neuroretinopathy in a patient with acute myeloid leukemia and deceased by COVID-19: A case report. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* 2020; 10 (1): 39. doi: 10.1186/s12348-020-00231-1
16. Virgo J., Mohamed M. Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. *Eye (Lond.)*. 2020; 34 (12): 2352–3. doi: 10.1016/j.preteyes.2020.100884
17. Zago Filho L.A., Lima L.H., Melo G.B., Zett C., Farah M.E. Vitritis and outer retinal abnormalities in a patient with COVID-19. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020; 28 (8): 1298–300. doi: 10.1080/09273948.2020.1821898
18. Gupta A., Dixit B., Stamoulas K., Akshikar R. Atypical bilateral acute retinal necrosis in a coronavirus disease 2019 positive immunosuppressed patient. *Eur. J. Ophthalmol.* 2022; 32 (1): NP94–NP96. doi: 10.1177/1120672120974941
19. Sen M., Honavar S.G., Sharma N., et al. COVID-19 and eye: A review of ophthalmic manifestations of COVID-19. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021; 69 (3): 488–509. doi: 10.4103/ijo.IJO_297_21
20. Pereira L.A., Soares L.C.M., Nascimento P.A., et al. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *Br. J. Ophthal.* 2022; 106 (1): 102–5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317576
21. Providência J., Fonseca C., Henriques F., Proença R. Serpiginous choroiditis presenting after SARS-CoV-2 infection: A new immunological trigger? *Eur. J. Ophthalmol.* 2022; 32 (1): NP97–NP101. doi: 10.1177/1120672120977817
22. Casagrande M., Fitzek A., Püschel K., et al. Detection of SARS-CoV-2 in human retinal biopsies of deceased COVID-19 patients. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020; 28 (5): 721–5. doi: 10.1080/09273948.2020.1770301
23. Cavalcanti D.D., Raz E., Shapiro M., et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2020; 41 (8): 1370–6. doi: 10.3174/ajnr.A6644
24. de Souza E. C., de Campos V. E., Duker J. S. Atypical unilateral multifocal choroiditis in a COVID-19 positive patient. *Am. J. Ophthalmol. Case Reports*. 2021; 22: 101034. doi: 10.1016/j.ajoc.2021.101034
25. Marinho P.M., Marcos A.A., Romano A.C., Nascimento H., Belfort R. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10237): 1610. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31014-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X)
26. Zapata M.Á., García S.B., Sánchez-Molatva A., et al. Retinal microvascular abnormalities in patients after COVID-19 depending on disease severity. *Br. J. Ophthalmol.* 2022; 106 (4): 559–63. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317953
27. Insauti-García A., Reche-Sainz J.A., Ruiz-Arranz C., Vázquez Á.L., Ferro-Osuna M. Papillonephritis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. *Eur. J. Ophthalmol.* 2022; 32 (1): NP168–NP172. doi: 10.1177/1120672120947591
28. Sawalha K., Adeodokun S., Kamoga G.R. COVID-19-induced acute bilateral optic neuritis? *J. Invest. Med. High. Impact. Case Rep.* 2020; 8: 2324709620976018. doi: 10.1177/2324709620976018
29. Zhou S., Jones-Lopez E.C., Soneji D.J., Azevedo C.J., Patel V.R. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated optic neuritis and myelitis in COVID-19. *J. Neuroophthalmol.* 2020; 40 (3): 398–402. doi: 10.1097/WNO.0000000000001049
30. Méndez-Guerrero A., Laespada-García M.I., Gómez-Grande A., et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Neurology*. 2020; 95 (15): e2109–18. doi: 10.1212/WNL.0000000000010282
31. Ortiz-Seller A., Martínez Costa L., Hernández-Pons A., et al. Ophthalmic and neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020; 28 (8): 1285–9. doi: 10.1080/09273948.2020.1817497
32. Tisdale A.K., Chwalisz B.K. Neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 19. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2020; 31: 489–94. doi: 10.1097/ICU.00000000000000707
33. Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (8): 1028–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
34. Dinkin M., Gao V., Kahan J., et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020; 95 (5): 221–3. doi: 10.1212/WNL.00000000000009700
35. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez-Guerrero A., Rodrigo-Rey S., et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020; 95 (5): e601–5. doi: 10.1212/WNL.00000000000009619
36. Greer C.E., Bhatt J.M., Oliveira C.A., Dinkin M.J. Isolated cranial nerve 6 palsy in 6 patients with COVID19 infection. *J Neuroophthalmol.* 2020; 40 (4): 520–2. doi: 10.1097/WNO.00000000000001146
37. Falcone M.M., Rong A.J., Salazar H., et al. Acute abducens nerve palsy in a patient with the novel coronavirus disease (COVID-19) *J AAPOS*. 2020; 24 (4): 216–7. doi: 10.1016/j.jaapos.2020.06.001
38. Belghmaidi S., Nassif H., Boutgayout S., et al. Third cranial nerve palsy presenting with unilateral diplopia and strabismus in a 24-year-old woman with COVID-19? *Am. J. Case Rep.* 2020; 21: e925897. doi: 10.12659/AJCR.925897
39. Theophanous C., Santoro J.D., Itani R. Bell's palsy in a pediatric patient with hyper IgM syndrome and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Brain Dev.* 2021; 43 (2): 357–9. doi: 10.1016/j.braindev.2020.08.017
40. Assini A., Benedetti L., Di Maio S., Schirinzi E., Del Sette M. New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barré syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: Two Italian cases. *Neurol Sci.* 2020; 41 (7): 1657–8. doi: 10.1007/s10072-020-04484-5
41. Huber M., Rogozinski S., Puppe W., et al. Postinfectious onset of myasthenia gravis in a COVID-19 patient? *Front Neurol.* 2020; 11: 576153. doi: 10.3389/fneur.2020.576153
42. Cyr D.G., Vicidomini C.M., Siu N.Y., Elmann S.E. Severe bilateral vision loss in 2 patients with coronavirus disease 2019. *J. Neuroophthalmol.* 2020; 40 (3): 403–5. doi: 10.1097/WNO.0000000000001039
43. Yang Y., Qidwai U., Burton B.J., Canepa C. Bilateral, vertical supranuclear gaze palsy following unilateral midbrain infarct. *BMJ Case Reports*. 2020; 13 (11): e238422. doi: 10.1136/bcr-2020-238422
44. McGill COVID19 Vaccine Tracker Team. 2020. Available at: <https://covid19trackvaccines.org/vaccines/>. Accessed 31 Dec 2020.
45. Zhao J., Zhao S., Ou J., et al. COVID-19: coronavirus vaccine development updates. *Front Immunol.* 2020; 11: 602256. doi: 10.3389/fimmu.2020.602256
46. Petousis-Harris H. Assessing the safety of COVID-19 vaccines: a primer. *Drug Saf.* 2020; 43 (12): 1205–10. doi: 10.1007/s40264-020-01002-6

47. Sallusto F., Lanzavecchia A., Araki K., Ahmed R. From vaccines to memory and back. *Immunity*. 2010; 33 (4): 451–63. doi: 10.1016/j.immuni.2010.10.008
48. Perez V.L., Caspi R.R. Immune mechanisms in inflammatory and degenerative eye disease. *Trends Immunol.* 2015; 36 (6): 354–63. doi: 10.1016/j.it.2015.04.003
49. DeFrancesco L. Whither COVID-19 vaccines? *Nat. Biotechnol.* 2020; 38 (10): 1132–45. doi: 10.1038/s41587-020-0697-7
50. Thng Z.X., De Smet M.D., Lee C.S., et al. COVID-19 and immunosuppression: a review of current clinical experiences and implications for ophthalmology patients taking immunosuppressive drugs. *Br. J. Ophthalmol.* 2021; 105 (3): 306–10. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316586
51. Liang Y., Meng F.Y., Pan H.F., Ye D.Q. A literature review on the patients with autoimmune diseases following vaccination against infections. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015; 11 (9): 2274–80. doi: 10.1080/21645515.2015.1009337
52. Hung J.C.H., Li K.K.W. Implications of COVID-19 for uveitis patients: perspectives from Hong Kong. *Eye*. 2020; 34 (7): 1163–4. doi: 10.1038/s41433-020-0905-1
53. Agarwal A.K., Sudharshan S., Mahendradas P., et al. Impact of COVID-19 pandemic on uveitis patients receiving immunomodulatory and biological therapies (COPE STUDY). *Br. J. Ophthalmol.* 2022. 106 (1): 97–101. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317417
54. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (1): 39. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
55. Aggarwal K., Agarwal A., Jaiswal N., et al. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15 (11): e0241661. doi: 10.1371/journal.pone.0241661
56. Belser J.A., Rota P.A., Tumpey T.M. Ocular tropism of respiratory viruses. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* 2013; 77 (1): 144–56. doi: 10.1128/MMBR.00058-12
57. Chen L., Deng C., Chen X., et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98 (8): e951–9. doi: 10.1111/aos.14472

Вклад авторов в работу: Н.И. Курышева — концепция обзора, написание и редактирование статьи; О.А. Евдокимова — сбор и анализ литературы, написание статьи; А.Д. Никитина — сбор и анализ литературы.

Author's contribution: N.I. Kuryshova — concept of the review, writing and editing of the article; O.A. Evdokimova — literature data collection and analysis, writing of the article; A.D. Nikitina — literature data collection.

Поступила: 23.06.2021. Переработана: 05.07.2021. Принята к печати: 27.07.2021

Originally received: 23.06.2021. Final revision: 05.07.2021. Accepted: 27.07.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ — Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, 123098, Россия

² Центр офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, ул. Гамалеи, д. 15, Москва, 123098, Россия

Наталья Ивановна Курышева — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней¹, заведующая консультативно-диагностическим отделением², ORCID 0000-0002-2265-6671

Оксана Александровна Евдокимова — ассистент кафедры глазных болезней¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0003-4183-2420

Анастасия Дмитриевна Никитина — ассистент кафедры глазных болезней¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0003-3537-6406

Для контактов: Наталья Ивановна Курышева,
e-natalia@list.ru

¹ Medical Biological University of Innovations and Continuing Education — A.I. Burnazyan Medical Biophysical Center, 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

² Ophthalmological Center, Federal Medical and Biological Agency, 15, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia

Natalia I. Kuryshova — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of eye diseases¹, head of the consultative and diagnostic department², ORCID 0000-0002-2265-6671

Oksana A. Evdokimova — assistant of chair of eye diseases¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0003-4183-2420

Anastasiya D. Nikitina — assistant of chair of eye diseases¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0003-3537-6406

Contact information: Natalia I. Kuryshova,
e-natalia@list.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-168-174>

Особенности применения традиционной аналоговой и трехмерной цифровой визуализации в офтальмохирургии

В.С. Стебнев^{1, 2}, А.В. Журавлев^{1, 3}

¹ ФГБОУ «Самарский государственный медицинский университет – Институт профессионального образования», ул. Чапаевская, д. 89, Самара, 443099, Россия

² Офтальмологическая клиника «Хирургия глаза», ул. Самарская, д. 25, Самара, 443020, Россия

³ ГБУЗ СО «Кинельская ЦБГиР», ул. Светлая, д. 12, Кинель, Самарская область, 446430, Россия

Визуализация хирургического процесса остается актуальной проблемой оперативного лечения катаракты. В обзоре представлена история методов визуализации в офтальмохирургии, проведено сравнение основных современных аналоговых и трехмерных цифровых технологий. Появление в клинической практике 3D-систем визуализации позволило решить многие проблемы, возникавшие при использовании стандартных аналоговых микроскопов. К таким проблемам можно отнести ограниченные фокус и поле зрения, необходимость яркого освещения, увеличивающего риск ятрогенной ретинальной фототоксичности, постоянное использование хирургом бинокуляров микроскопа и, как следствие, большую нагрузку на его зрительный аппарат, а также мышцы спины и шеи.

Ключевые слова: визуализация; офтальмохирургия; катаракта

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Стебнев В.С., Журавлев А.В. Особенности применения традиционной аналоговой и трехмерной цифровой визуализации в офтальмохирургии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 168-74. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-168-174>

Traditional analogue vs. three-dimensional digital visualization used in ophthalmic surgery

Vadim S. Stebnev^{1, 2}, Anton V. Zhuravlev^{1, 3}

¹ Samara State Medical University, Institute of Vocational Education, 89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia

² "Eye Surgery" Ophthalmological Clinic, 25, Samarskaya St., Samara, 443020, Russia

³ Kinel Central Regional Hospital, 12, Svetlaya St., Kinel, Samara region, 446430, Russia

zhuranton@inbox.ru

The visualization of the surgical process remains a topical issue in cataract surgery. The review presents the history of visualization technique in ophthalmic surgery and compares the main current analogue and 3D digital technologies. The advent of 3D imaging systems in clinical practice has helped solve many issues associated with the use of standard analogue microscopes. These issues include limited focus and field of vision, the need to use a large amount of light, which increases the risk of iatrogenic retinal phototoxicity, the surgeon's attachment to the microscope and, consequently, a high load on the surgeon's visual apparatus when using eyepieces, as well as on their back and neck muscles.

Keywords: visualization; ophthalmic surgery; cataract

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

1. Визуализация в офтальмохирургии

1.1. История развития оптических систем в офтальмохирургии. Начиная с древних времен люди искали способы рассмотреть мельчайшие детали, увеличить изображение с помощью подручных средств. Они обращали внимание на то, что предметы, находящиеся под водой, кажутся больше, чем есть на самом деле [1]. В египетских иероглифах, датированных 800 г. до н. э., имеется первое документированное упоминание о выпуклых линзах, считающееся первым упоминанием об увеличительных приборах [2]. Первое упоминание о практическом использовании оптического увеличения относится к I веку н. э., когда один из учителей римского императора Нерона отмечал в своих письмах, что если смотреть на мелкие и неразборчивые буквы через стеклянный сосуд, наполненный водой, то они становятся крупными и читаемыми [2].

Важным этапом в развитии оптических систем считается изобретение очков, о которых впервые упоминается в манускрипте из Флоренции, написанном в 1299 г. Изобретателем очков считается Сальвиро Армати, хотя документальных подтверждений этому до сих пор не найдено. Очки быстро распространились у итальянцев, а затем и по всей Европе, а в 1305 г. доминиканский монах Джордано да Риальто в своей проповеди называет очки «лучшим из искусств, призванных улучшить зрение» [3, 4].

Дальнейшие попытки усовершенствования увеличительных приборов приводят к появлению на свет первого микроскопа. Примечательно, что единого мнения по поводу изобретателя микроскопа в мире не существует, но считается, что он появился в 1590 г. благодаря голландскому мастеру по подбору и производству очков Хансу Янсену и его сыну Захарию Янсену [5, 6]. Их прототип микроскопа представлял собой трубку с двумя выпуклыми линзами, фокусировка на объекте осуществлялась за счет выдвижного тубуса, а увеличение составляло от 3 до 10 крат [5, 6]. Примерно в те же годы итальянский ученик Галилео Галилей изобрел телескоп, построенный по тому же принципу оптической трубы [6, 7]. В конце XVII века нидерландский натуралист Антони ван Левенгук сконструировал однолинзовый микроскоп, который, несмотря на простую конструкцию, имел увеличение уже до 270 крат [8].

История применения увеличения изображения в офтальмохирургии берет начало в XIX веке, когда офтальмохирурги стали использовать различные варианты навесных увеличительных оптических систем, крепящихся к голове хирурга с помощью очковой оправы или ремня. Поначалу они представляли собой простые очки для коррекции пресбиопии, затем силу линз увеличили. Налобные оптические системы подразделялись на однолинзовье, призматические и телескопические [9, 10]. Несмотря на то, что к концу XIX — началу XX в. микроскопы уже были широко распространены в различных областях науки и стали обязательным атрибутом любой лаборатории, в операционных они все еще не применяются и налобные увеличители остаются основным способом визуализации для офтальмохирургов [11]. Первым хирургом, применившим операционный микроскоп на практике, стал отолог Карл-Олоф Сигессон Нильен, который впервые воспользовался монокулярным

микроскопом для хирургического лечения отитов с фистулой среднего уха [12]. Однако, несмотря на успешный опыт применения операционного микроскопа коллегами, в офтальмохирургии операционный микроскоп не применялся вплоть до 1946 г., когда офтальмолог из Чикаго, доктор медицины Ричард Перри, впервые прооперировал пациента, используя модифицированный настольный микроскоп Bausch and Lomb с точечным освещением, который он расположил на тележке рядом с операционным столом [13]. Это послужило началом новой эры хирургии с использованием операционных микроскопов в офтальмологии.

1.2. Налобные системы визуализации. Налобные системы визуализации долгое время оставались основным инструментом у офтальмохирургов. Эдвард Ландольт в своем обзоре хирургических луп 1920 г. подразделяет налобные системы визуализации на три основные категории: однолинзовье, призматические и телескопические [10].

Однолинзовье системы представляли собой простые собирательные линзы в очковой оправе, например это бинокулярная лупа Бишопа Хармана или собирательные линзы с призмой в основании, расположенные в очковой оправе с вытянутыми дужками [14].

Налобные бинокулярные призматические увеличители были впервые представлены в 1912 г. компанией «Карл Цейс» [10]. Они создавали увеличение от 0,75 до 3 крат. Линзы располагались на носу и крепились к голове ремнем, что вызывало определенные неудобства при использовании из-за большого веса устройства [15].

Ограниченные возможности увеличения и малое рабочее расстояние в однолинзовых и призматических увеличительных системах привели к разработке и производству налобных увеличителей телескопического типа. В основу лег принцип устройства телескопа Галилея. Они представляли собой лупу Галилея открытого типа, бинокуляры с минусовыми линзами большой силы сзади и плюсовыми линзами большой силы спереди. Для удобства хирурга оптическая конструкция была откидной [15].

Закрытую галилеевскую систему первым предложил Эдвард Джексон из Филадельфии в 1897 г. [15]. На планку, которая крепилась к голове хирурга ремнем, прикреплялись две закрытые телескопические системы, расположенные в трубках. Фокусное расстояние такой системы было 15 см и давало трехкратное увеличение [1, 10, 15]. Далее, в 1912 г., компания «Карл Цейс» начнет массовое производство таких бинокуляров, немного модифицировав их для комфортного использования хирургами, сделав регулируемым межзрачковый интервал и увеличив оптическую силу линз [15].

В 1952 г. Чарльз Дэвис Килер в сотрудничестве с Лондонским оториноларингологом Чарльзом Холпайком представил модифицированную телескопическую бинокулярную систему. Два миниатюрных галилеевских телескопа крепились к очковой оправе и были подвижными, могли менять угол расположения относительно оправы и межзрачковый интервал [15]. С этими модификациями увеличение составляло уже от 1,75 до 9 крат, а фокусное расстояние варьировало от 34,5 до 16 см, что расширяло возможности хирургов и добавляло комфорта при использовании [14, 15]. Тем не менее налобные увеличительные системы не имели стабильной

фокусировки изображения вследствие их постоянного перемещения при движении головы хирурга и отсутствия стационарной точки опоры во время работы, а также становились довольно громоздкими по мере расширения их возможностей в увеличении и освещении.

1.3. Стационарные микроскопы в офтальмохирургии. В 1897 г. Зигфрид Чапский представил модель бинокулярного микроскопа для обследования переднего отдела глаза, а в 1911 г. лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине, шведский офтальмолог Альвар Гульстранд представил миру новый инструмент — щелевую лампу, которая, по сути, являлась доработанным бинокулярным микроскопом Чапского с модифицированными источниками освещения и возможностью их регулирования [12]. Логично было бы предположить, что использование микроскопов в офтальмохирургии должно было начаться с этого периода, однако по разным причинам этого не произошло, и вплоть до 1946 г. операционные микроскопы не находили применения в офтальмологической практике, когда Ричард Перри впервые применил микроскоп в операционной [16].

Ранние модели операционных микроскопов устанавливались на штатив или треногу и были нестабильны, что ухудшало качество изображения, особенно при большом увеличении. У них также было неэффективное освещение и довольно узкое поле зрения. Они имели только одну пару окуляров, и у ассистентов не было возможности смотреть в микроскоп одновременно с хирургом [17, 18]. Проблему стабилизации микроскопа частично удалось решить профессору Тулио из университета Пармы, который в 1938 г. представил тяжелый тринод для микроскопа, который компенсировал вес его оптической части и позволял располагать его над операционным полем без потери качества изображения при высоких увеличениях. Тулио также добавил пару окуляров с дублированным изображением на них с помощью дополнительного призматического компонента, что позволило наблюдать за ходом операции ассистенту [15]. В 1951 г. компания V. Mueller & Co начала продавать микроскопы с тяжелым основанием для их стабилизации, а Хоакин Барракер в 1956 г. спроектировал операционный микроскоп с потолочным креплением [19].

Рабочее расстояние у хирургического микроскопа дает хирургу свободу для манипуляций инструментами. Оно изменялось по мере эволюции микроскопов и составляло 60 мм у первого монокулярного микроскопа, затем увеличилось до 75 мм у первого бинокулярного микроскопа [18], к 1948 г. максимальное рабочее расстояние увеличилось уже до 250 мм [19]. В 1953 г. компания «Карл Цейс» выпускает операционный микроскоп Zeiss OPMI 1 (Zeiss Operating Microscope 1), у которого рабочее расстояние менялось от 100 до 405 мм [20]. Этот микроскоп ознаменовал новую эпоху и стал прообразом современных операционных микроскопов. У него было много преимуществ в сравнении с конкурентами: коаксиальное освещение, сбалансированное основание с противовесами, регулируемое увеличение, подвижная оптическая часть на шарнирных соединениях. Позже к этому микроскопу также добавили электромотор для регулировки высоты, управляемый педалью, а также возможность присоединения камеры для видеосъемки [19]. Zeiss OPMI 1 имел большой успех у микрохирургов, и в 1965 г. вышла модель OPMI 2, которая оснащалась электрозумом и многими взаимозаменяемыми компонентами с OPMI 1. Уже в 1966 г. выходит модель OPMI 3 с устройством для стерилизации микроскопа и настраиваемым с помощью переключателя увеличением. В дальнейшем линейка моделей OPMI продолжала совершенствоваться.

2. Аналоговое и цифровое изображение

2.1. Аналоговое и цифровое изображение в медицине. Аналоговые изображения — это изображения, получаемые с помощью аналогового сигнала, т. е. сигнала непрерывного характера. Цифровые изображения получаются путем обработки аналогового сигнала в двоичную систему при помощи компьютера и имеют дискретный характер. Аналоговые изображения имеют ряд недостатков, в частности объем получаемых от источника данных и невозможность их сжатия для хранения. Кроме того, из-за наличия посторонних шумов аналогового сигнала данные изображения имеют относительно низкое качество.

Цифровые изображения, в свою очередь, представлены в виде матричной структуры. Их основными преимуществами являются высокое качество и отсутствие шума, как в случае с аналоговыми изображениями, легкое сохранение на разных носителях, обработка и передача данных по сетям.

Наиболее яркие примеры аналоговых и цифровых медицинских изображений — это классическая пленочная рентгенография, до сих пор широко распространенная во многих лечебных учреждениях, аналоговая рентгеноскопия, аналоговая линейная томография. В настоящее время эти методы активно замещаются цифровыми: цифровой рентгенографией, компьютерной томографией, цифровой рентгеноскопией.

Аналоговое изображение можно перевести в матрицу, и наоборот. Примером перевода аналогового изображения в цифровое служит устройство, применяемое в рентгенологии, — транспарентный (прозрачный) сканер. Сканеры используются для оцифровки аналоговых изображений. А для упорядоченной оцифровки пленочных рентгенограмм используются так называемые оцифровщики, или дигитайзеры. Обработка сигнала с дигитайзеров происходит уже в процессоре компьютера [20].

2.2. Аналоговое изображение в офтальмохирургии. Несмотря на то, что практическое применение аналоговых микроскопов началось более 50 лет назад, они все еще обеспечивают высокое качество изображения и на сегодняшний день являются основным инструментом визуализации для офтальмохирургов. Тем не менее у аналоговых микроскопов имеется ряд весомых недостатков, таких как недостаточная эргonomичность и неудобная посадка хирурга, а также невозможность добавления дополнительной информации к изображению.

Преимущество аналогового сигнала перед цифровым — отсутствие задержки изображения. Современные системы цифровой визуализации все еще имеют задержку 50–80 мс, которая, однако, не критична и позволяет оперировать, используя изображение с дисплея [21].

Важным условием для визуализации является стереопсис — объемное изображение. При аналоговом способе визуализации объемное изображение получается благодаря бинокулярам микроскопа. Изображение на каждом окуляре независимо, имеет свое увеличение, и свет, попадающий в окуляры микроскопа, разделен на 2 потока, что формирует различные изображения в правом и левом окулярах, благодаря чему изображение операционного поля получается объемным. При работе с операционным микроскопом при больших увеличениях ощущение размера объекта, его формы может быть искажено. Тем не менее стереопсис очень важен, поскольку позволяет хирургу ориентироваться в пространстве и придает глубину изображению [22].

Часто на офтальмологических операциях присутствует не только оперирующий хирург, но и ассистент, а также наблюдатель, не участвующий в операции, например студент.

В стандартных микроскопах предусмотрены оптические порты для подключения дополнительных окуляров, в некоторых моделях предусмотрена также возможность подключения камеры для трансляции изображения на дисплей или записи процесса операции [23]. Запись операций ранее происходила с использованием видеокамеры, прикрепленной к микроскопу, которая записывала аналоговой сигнал на видеокассеты. Изображение получалось сравнительно низкого качества, а также с множеством оптических шумов. Разрешение и глубина резкости такого изображения были недостаточными для использования его в качестве замены окулярами микроскопа. Низкое разрешение изображения не позволяло получать объемный эффект. Формат изображения был VHS, а сами видеокассеты вмещали малое по протяженности видео и были громоздкими и неудобными для хранения [21].

Из-за недостатков в эргономике операционного микроскопа многие офтальмохирурги страдают от мышечных болей в шее и спине, поскольку оперируют в неестественной для человека позе и прикованы к окулярам микроскопа, движение их головы ограничено полем зрения окуляров [24, 25].

2.3. Цифровые системы визуализации в офтальмохирургии. Преобразование в цифровую технологию дает множество преимуществ. Цифровая технология позволяет захватывать видеоизображения практически без потери качества, в отличие от ухудшения качества изображений при копировании, редактировании или повторном просмотре аналоговых видео. Цифровые камеры имеют высокое разрешение, а также хорошую коррекцию цвета и баланс белого, что особенно актуально для витреоретинальной хирургии. Хранение, возможность передачи и редактирования данных также лучше в цифровом формате, чем в аналоговом.

В современных операционных микроскопах есть возможность использовать цифровой способ визуализации, они снабжены HD-камерами и дисплеями с высоким разрешением, на которые выводится изображение. В последнее время дисплеи стали использоваться с поляризованными 3D-очками, что дает возможность получения трехмерного изображения. Высокое качество исходного изображения, получаемого с камер, и высокое разрешение дисплея вкупе с использованием поляризованных очков позволяют получать эффект стереоприса и не использовать окуляры микроскопа как средство визуализации операционного поля [26].

Такая система позволяет ассистентам и наблюдателям следить за ходом операции, возможно также использовать 3D-очки, получая объемное изображение высокого качества. Имеются данные о том, что изображение с OLED-экрана получается более контрастным с лучшим балансом белого и большей яркостью по сравнению с изображением, получаемым с окулярами микроскопа, что является преимуществом, особенно при витреоретинальной хирургии [26].

Важной особенностью цифровых систем визуализации является возможность добавления дополнительной информации к изображению. Например, цифровая навигационная система Verion Image Guided System, позволяющая строить план операции и в дальнейшем проецирующая на дисплей данные с осью для имплантации торических ИОЛ, размерами капсулорексиса для каждого глаза индивидуально [27]. Цифровая визуализация позволяет использовать данные оптической когерентной томографии (ОКТ) для навигации и получения дополнительной информации для хирурга. Изображение, получаемое с ОКТ, может накладываться как на основной OLED-дисплей, так и выводиться на дополнительный дисплей, а также в окуляры микроскопа [27, 28].

2.4. Цифровые навигационные системы в офтальмохирургии. Навигационные системы помогают снизить количество

осложнений и улучшить результаты в офтальмохирургии, повышают точность при выполнении разрезов, капсулорексиса, имплантации торических ИОЛ. Особенно актуальна помощь этих систем при наличии у пациента астигматизма роговицы, который можно скорректировать торической ИОЛ. До появления цифровых навигационных систем использовались различные варианты мануальной разметки. Точность такой разметки ниже, чем у виртуальной, и требует определенного опыта хирурга [29].

Точность имплантации торической линзы очень важна, ведь даже один градус отклонений от планируемой оси может давать снижение остроты зрения в дальнейшем примерно на 3%. А при выполнении операционной разметки лежа отклонение от планируемой оси может достигать 10–15% за счет эффекта циклоторсии [30].

Различные авторские методики с предоперационной разметкой предлагались ранее для улучшения точности позиционирования ИОЛ. D. Cha и соавт. [31] в 2011 г. Предложили разметки методом картографии. Пациенту, сидящему на операционном столе, наносили разметку на 3, 6 и 9 ч, используя лимбальный разметчик. Торическую ось отмечали маркером. Возможен другой вариант этого метода, когда, используя щелевую лампу, предварительно размечали меридианы 3 и 9 ч, а также торическую ось маркером. Далее проводили фотографирование переднего отрезка глаза. Ориентирами служили крупные сосуды зоны лимба. Измерение проводили циркулем Кастроъехо и далее в фоторедакторе рисовали круг, основываясь на данных диаметра радужки, накладывали фотографию переднего отрезка и размечали ось позиционирования ИОЛ. Затем, проводя измерения циркулем Кастроъехо и ориентируясь на сосуды лимба, наносили разметку [31].

В 2013 г. была предложена методика разметки с использованием YAG-лазера. Наносилась разметка на 3, 6 и 9 ч лучем лазера малой мощности 1,0–1,2 мДж, а выравнивание по горизонтальной оси проводилось с помощью водяного уровня во избежание смещения точек разметки. Такой метод выгодно отличался от существовавших, был безопасен и адаптирован для беспокойных пациентов, с которыми возникали трудности при разметке с использованием красителей [29].

С появлением новой системы разметки Verion Image Guided System ее нанесение упростилось. Система включает в себя Verion Reference Unit, Verion Digital Marker и Verion Digital Marker Microscope. В качестве первого модуля применяется оптический биометр, данные с которого в дальнейшем загружаются в программное обеспечение Verion Vision Planner, которое обрабатывает полученные результаты. Итогом обработки является план операции, который транспортируется в цифровой интерфейс Verion Digital Marker Microscope и непосредственно накладывает виртуальную разметку на глаз пациента, указывает ось имплантации ИОЛ, размеры капсулорексиса, места инцизии [27, 28].

3. 3 D-технологии в офтальмохирургии

3.1. Обзор современных 3D-систем в офтальмохирургии. На сегодняшний день микрохирургия с использованием трехмерных систем визуализации приобрела термин head up surgery, или «хирургия с поднятой головой», из-за того, что хирург не привязан к окулярам микроскопа и оперирует, смотря на монитор с изображением операционного поля. В офтальмологию трехмерная визуализация операций пришла с появлением системы True Vision 3D Surgical System. До офтальмологии эта система уже активно применялась в других областях хирургии, в частности в оториноларингологии, нейрохирургии, челюстно-лицевой хирургии [32–35].

Современные системы трехмерной визуализации можно разделить на активные и пассивные. Пассивные системы смешивают две плоскости изображения и выводят его на дисплей, на котором хирург с помощью поляризованных очков видит объемное изображение. Каждое изображение имеет свою длину волны, и поляризационные очки выполняют селекцию изображений, составляющих стереопару. Этот способ называют также анагlyphическим, он используется в подавляющем большинстве современных трехмерных систем визуализации. Пассивные системы — это электронные очки, в которых изображение поочередно меняется в правом и левом глазу с высокой частотой, при этом запрограммировано подавляется изображение в противоположном глазу. Такой принцип используется в налобных системах и также называется затворным [36].

В теории использование трехмерной визуализации позволяет снизить риск осложнений, в частности разрыва задней капсулы и позволяет улучшить результаты передней витрэктомии за счет лучшей глубины резкости и большей степени увеличения [37].

В офтальмологии первый опыт хирургии на человеческом глазу с использованием трехмерной системы визуализации был описан R. Weinstock и соавт. [38, 39]. Они проводили сравнение хирургии переднего отдела глаза с использованием бинокулярного микроскопа и микроскопа с трехмерной системой визуализации True Vision 3D Surgical System. В группе, прооперированной с использованием этой системы, получились лучшие результаты, при этом число незапланированных витрэктомий было в три раза ниже, чем в контрольной группе [39].

Система True Vision 3D Surgical System представляет собой камеру с высоким разрешением, прикрепленную к операционному микроскопу и транслирующую с помощью специального программного обеспечения трехмерное изображение на дисплей. Система использует графический движок True Vision 3D, совместимый со многими операционными системами. В дополнение к этой системе были также разработаны навигационные системы True guide и True Plan, позволяющие отказаться от мануальной разметки при имплантации торических ИОЛ и достигать лучших рефракционных результатов хирургии [40].

В 2017 г. Y. Mohamed и соавт. [41] опубликовали статью с результатами первого опыта использования трехмерной системы визуализации Sony HD Medical Display System при задней эндотелиальной кератопластике десцеметовой оболочки, которые были лучше, чем при стандартной визуализации из-за большего увеличения и качества изображения. Однако на этапе имплантации донорского лоскута авторы столкнулись с трудностями в связи с неправильной настройкой автофокуса камеры, который пришлось регулировать вручную [41].

Компания Alcon в 2018 г. выпустила новую систему трехмерной цифровой визуализации Ngenuity 3D Visualization System. Эта система имеет схожее строение с True Vision 3D Surgical System, по сути, являясь ее модификацией, и представляет собой HDR-камеру с четырехкратным разрешением, прикрепленную к операционному микроскопу. Она включает в себя программный модуль Data Fusion с системой Verion и Constellation, позволяющий добавлять заранее рассчитанные данные предоперационной разметки, ось имплантации ИОЛ и видеть их в реальном времени во время операции.

В 2019 г. R. Weinstock и соавт. [39], которые ранее занимались исследованием и апробацией системы True Vision, публикуют результаты хирургии катаракты с использова-

нием стандартного микроскопа и системы Ngenuity 3D Visualization System. Несмотря на очевидные преимущества этой системы, процент осложнений и время, затраченное на операцию, оказались сравнимы в основной и контрольной группе.

В том же году I. Hamasaki и соавт. [42], использовавшие Ngenuity 3D Visualization System при малом количестве света для хирургии косоглазия, заключают, что данная технология снижает риск фототоксичности, а также сокращает количество необходимого физиологического раствора для орошения конъюнктивы и роговицы.

Компания Carl Zeiss вслед за компанией Alcon презентовала свою систему трехмерной цифровой визуализации Carl Zeiss Artevo 800. В целом ее конструкция аналогична Ngenuity, но имеет ряд отличий. В Ngenuity используется одна HDR-камера, в Artevo 800 — две 4-кратные камеры. У Artevo 800 меньшее время отклика (менее 50 мс), чем у Ngenuity (с 80 мс). Система от Carl Zeiss позволяет также использовать ОКТ-ассистенцию интраоперационно. Трехмерное изображение выводится на 55-дюймовый 4-кратный дисплей, хирург работает в поляризованных 3D-очках.

Современные стационарные системы трехмерной визуализации уже успели себя хорошо зарекомендовать, имеют хорошие отзывы от офтальмохирургов и хороший потенциал для дальнейшего развития их функционирования, однако ввиду их новизны пока недостаточно данных для формирования выводов об их эффективности.

Кроме стационарных систем, на сегодняшний день трехмерное изображение активно применяется и в налобных системах визуализации. Налобная система HMS-3000MT от компании Sony представляет собой систему, которая состоит из графического процессора и дисплея, воспроизводящего трехмерное изображение. Изображение на дисплее для правого и левого глаза разное, за счет чего создается стереоскопический эффект. Налобный дисплей подключается к камере MCC-3000MT, есть также возможность подключения второго налобного дисплея для ассистента. Первый опыт использования этой системы в офтальмологии опубликовали M. Dutra-Medeiros и соавт. [43, 44] в 2017 г. Они отмечали хорошую эргономику устройства, оно не вызывает дискомфорта при использовании, имеет высокое качество изображения и хороший стереоскопический эффект. Проблем с адаптацией к новому устройству не возникало.

Другим представителем налобных систем является израильская система The Clarity (компания Beyeonics). Система включает в себя двойную камеру, расположенную на штативе, транслирующую изображение на HD-дисплей. По принципу работы The Clarity схожа с HMS от Sony, но, в отличие от нее, налобный дисплей не беспроводной. Сравнение этой системы со стандартным аналоговым микроскопом на 40 глазах при хирургии различной витреоретинальной патологии показало, что качество изображения сравнимо с таковым в стандартном микроскопе. Однако увеличение было больше в налобной системе, при этом использовалось меньшее количество света; отмечалась хорошая эргономика для хирурга и удобная посадка [45].

Налобная система Avegant Glyph (Avegant Corporation, США), в отличие от других налобных систем, которые выводят изображение на дисплей, находящийся в очках перед глазами пользователя, с помощью RGB-светодиодов, микрзеркала и оптики встроенных проекторов проецирует изображение с разрешением 1280 на 720 точек непосредственно на сетчатку хирурга. За счет этого получается объемное изображение высокого качества [46].

3.2. Особенности и преимущества 3D-технологий. В офтальмохирургии, как и других областях микрохирургии, визуализация операций играет важнейшую роль в получении хороших результатов. Благодаря возможности привносить дополнительную информацию на экран, например предоперационную разметку, и дополнять изображение операционного поля виртуальными данными, трехмерная визуализация имеет большой потенциал для дальнейшего использования и совершенствования технологии.

Бинокуляры операционного микроскопа были длительное время основным инструментом визуализации для офтальмохирургов. Несмотря на совершенствование конструкции оптической части, улучшение эргономики микроскопов, принцип визуализации оставался тем же. Со временем прогресс в качестве изображения цифровых дисплеев и камер позволил использовать в качестве основного инструмента визуализации дисплей компьютера. В 2010 г. в Чикаго (США) на съезде офтальмологов для визуализации витреоретинальных операций вместо бинокуляров микроскопа была представлена возможность использования 3D-дисплея [47].

Основными преимуществами 3D-технологий являются улучшенная эргономика для хирурга и ассистентов, использование меньшего количества света и, следовательно, меньший риск развития ретинальной фототоксичности, большая глубина резкости и возможность добавления дополнительной информации к изображению [47–49]. К недостаткам можно отнести дороговизну таких систем, необходимость большого количества места в операционной по сравнению с обычным микроскопом. Кроме того, многие хирурги, особенно длительное время оперирующие на стандартных микроскопах, не адаптированы к таким системам, требуется определенное время для привыкания. Даже в современных системах имеется задержка изображения в среднем 50–80 мс, которой нет при работе со стандартным аналоговым микроскопом и которая повышает риск осложнений, особенно при проведении самых сложных этапов операции, например капсульрексиса [47–49].

3.3. Перспективы развития 3D-технологий. Трехмерные цифровые технологии визуализации появились в офтальмохирургии относительно недавно, но уже активно используются и являются хорошим подспорьем для офтальмологов при лечении патологии как переднего отрезка глаза, так и стекловидного тела, и сетчатки. Основной областью применения этой технологии стала витреоретинальная хирургия, поскольку большая глубина резкости и увеличение изображения особенно востребованы при хирургии сетчатки и стекловидного тела [32].

Трехмерные технологии применяются и в других отраслях: нейрохирургии, челюстно-лицевой хирургии, оториноларингологии, ортодонтии [32–35]. Современные 3D-системы ограничены возможностями процессоров, в том числе графических, разрешением дисплеев и камер. Несмотря на мощный процессор, система Ngenuity имеет запаздывание около 80 мс. Задержка не критична для операций на заднем отделе глаза, но может быть заметна при операциях на переднем отделе, где скорость действий хирурга в среднем выше [50].

По мере увеличения мощности процессоров будет уменьшаться задержка, по мере улучшения качества камер в дальнейшем будет также появляться возможность получения еще более качественного изображения. Немаловажным аспектом в перспективе является возможность использования нейросетей и искусственного интеллекта для улучшения существующего программного обеспечения, навигационных

хирургических систем. Актуальным направлением развития цифровой визуализации является также технология дополненной реальности. Эту технологию используют и продвигают в нейрохирургии, где очень важна точность следования утвержденному плану операции, и она напрямую влияет на исход оперативного лечения. Использование результатов компьютерной и магнитно-резонансной томографии, моделирование анатомических структур, а затем добавление дополнительной информации с помощью технологии дополненной реальности уже апробированы в нейрохирургии, оториноларингологии, ортопедии и челюстно-лицевой хирургии. Результаты показали, что это направление очень перспективно [51].

Литература/References

1. Kriss T.C., Kriss V.M. History of the operating microscope: from magnifying glass to microneurosurgery. 1998; 42 (4): 899–907. doi: 10.1097/00006123-199804000-00116
2. Bradbury S. The evolution of the microscope. New York: Pergamon, 1967.
3. Kalderon A.E. The evolution of microscope design from its invention to the present days. Am. J. Surg. Pathol. 1983; 7 (1): 95–102.
4. James P., Nick J. Thorpe. Ancient inventions. Ballantine: Books Inc.; 1997.
5. Соболь С.Л. Изобретение микроскопа и его исторические предпосылки. Москва; 1945: 418–9. [Sobel S.L. The invention of the microscope and its historical background. Moscow; 1945: 418–9 (In Russian)].
6. Kalderon A.E. The evolution of microscope design from its invention to the present days. Am. J. Surg. Pathol. 1983; 7 (1): 95–102.
7. Purtle H.R. History of the microscope. In: Gray P., eds. The encyclopedia of microscopy and microtechnique. New York: Van Nostrand Reinhold; 1973: 252–60.
8. Zuylen J.V. The microscopes of Antoni van Leeuwenhoek. J. Microsc. 1981; 309–28. doi: 10.1111/j.1365-2818.1981.tb01227.x
9. Landolt I.E. Review of surgical loupes. In: Handbuch der Augenheilunde. Berlin: Springer; 1920: 353–61.
10. Schultheiss D., Denil J. History of the microscope and development of microsurgery: a revolution for reproductive tract surgery. Andrologia. 2002; 34 (4): 234–41. doi: 10.1046/j.1439-0272.2002.00499.x
11. Perritt R.A. The operating microscope in practice. Bibl. Ophthalmol. 1968; 77: 21–50.
12. Perritt R.A. Micro Ophthalmic Surgery. Belgica Acta. 1958; 2: 1680–3.
13. Jackson E. Magnifying lenses for use when operating. 1897. Arch. Ophthalmol. 1996; 114 (7): 867–8. doi: 10.1001/archophth.1996.01100140081014
14. Schultheiss D., Denil J. History of the microscope and development of microsurgery: a revolution for reproductive tract surgery. Andrologia. 2002; 34 (4): 234–41. doi: 10.1046/j.1439-0272.2002.00499.x
15. Czapski S. Binokulares Corneal Mikroskop. Graefe Arch. Ophthalmol. 1899; 48: 229–35.
16. Barraquer J.I. The microscope in ocular surgery. Am. J. Ophthalmol. 1956; 42 (6): 916–8. doi: 10.1016/0002-9394(56)90666-3
17. Nylen C.O. The microscope in aural surgery, its first use and later development. Acta Otolaryngol. Suppl. 1954; 226–40.
18. Tang C.T., Kurozumi, K., Pillai, et al. Quantitative analysis of surgical exposure and maneuverability associated with the endoscope and the microscope in the retrosigmoid and various posterior petrosectomy approaches to the petroclival region using computer tomography-based frameless stereotaxy. A cadaveric study. Clin. Neurosurg. 2013; 115 (7): 1058–62. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.10.023
19. Uluç K., Kujoth G.C., Başkaya M.K. Operating microscopes: past, present, and future. Neurosurg. Focus. 2009; 27 (3): E 4. doi: 10.3171/2009.6.focus09120
20. Королюк И.П. Медицинская информатика. Самара: ООО «Офорт»; 2012. [Korolyuk I.P. Medical informatics. Samara: ООО «Офорт»; 2012 (in Russian)].
21. Miron H., Blumenthal E.Z. Bridging analog and digital video in the surgical setting. J. Cataract Refract. Surg. 2003; 29 (10): 1874–7. doi: 10.1016/s0886-3350(03)00252-9
22. Buckland E.L. Surgical microscopes using optical coherence tomography and related methods. Patent US # 8, 777, 412 B2; 2014.
23. Riew K.D., McCulloch J.A., Delamarter R.B., An H.S., Ahn N.U. Microsurgery for degenerative conditions of the cervical spine. Instruct. Course Lect. 2003; 52: 497–508.
24. Dimitri K.C., McGwin G.Jr., McNeal S.F., et al. Symptoms of musculoskeletal disorders in ophthalmologists. Am. J. Ophthalmol. 2005; 139 (1): 179–81. doi: 10.1016/j.ajo.2004.06.091
25. Chatterjee A., Ryan W.G., Rosen E.S. Back pain in ophthalmologists. Eye (Lond). 1994; 8 (4): 473–4. doi: 10.1038/eye.1994.112

26. Siebelmann S., Steven P., Hosen D., et al. Advantages of microscope-integrated intraoperative online optical coherence tomography: usage in Boston keratoprosthesis type I surgery. *J. Biomed. Ort.* 2016; 21 (1): 16005. doi: 10.1117/1.JBO.21.1.016005
27. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Черкашина А.В. Первый опыт применения системы Verion при имплантации торических ИОЛ у пациентов с катарактой и астигматизмом в Российской Федерации. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2016 (1): 20–4. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu., Cherkashina A.V. The first experience of using the Verion system for implantation of toric IOLs in patients with cataracts and astigmatism in the Russian Federation. Cataract and refractive surgery, 2016 (1): 20–4 (in Russian)].
28. Weinstock R.J., Diakonis V.F., Schwartz A.J., Weinstock A.J. Heads-up cataract surgery: complication rates, surgical duration, and comparison with traditional microscopes. *J. Refract. Surg.* 2019; 35 (5): 318–22. doi: 10.3928/1081597X-20190410-02
29. Belykh E., Xiaochun Z., Claudio C., et al. Laboratory evaluation of a robotic operative microscope — visualization platform for neurosurgery. *Cureus.* 2018; 10 (7): e3073. doi: 10.7759/cureus.3072
30. Mamalis N. Correction of astigmatism during cataract surgery. *J. Refract. Cataract Surgery.* 2009; 35 (3): 403–4. doi: 10.3928/1081597X-20100526-01
31. Cha D., Kang S.-H., Kim J.-S., Kim H.-M. New axis-marking method for a toric intraocular lens: mapping method. *J. Refract. Surg.* 2011; 27 (5): 375–9. doi: 10.3928/1081597X-20101005-01
32. Mascitelli J.R., Schlachter L., Chartrain A.G., et al. Navigation-linked heads-up display in intracranial surgery: early experience. *Oper. Neurosurg. (Hagerstown).* 2018; 15 (2): 184–93. doi: 10.1093/ons/oxp205
33. Bickerton R., Nassimizadeh A.K., Ahmed S. Three-dimensional endoscopy: the future of nasoendoscopic training. *Laryngoscope.* 2019; 129 (6): 1280–5. doi: 10.1002/lary.27812
34. Rose A.S., Kim H., Fuchs H., Frahm J.M. Development of augmented-reality applications in otolaryngology-head and neck surgery. *Laryngoscope.* 2019; 129 (3): 1–11. doi: 10.1002/lary.28098
35. Bosc R., Fitoussi A., Hersant B., Dao T.H., Meningaud J.P. Intraoperative augmented reality with heads-up displays in maxillofacial surgery: a systematic review of the literature and a classification of relevant technologies. *Int. J. Oral. Maxillofacillac Surg.* 2019; 48 (1): 132–9. doi: 10.1016/j.ijom.2018.09.010
36. Fotouhi J., Fuerst B., Lee S.C., et al. Interventional 3D augmented reality for orthopedic and trauma surgery. In: 6th Annual Meeting of the International Society for Computer Assisted Orthopedic Surgery (CAOS). 2016.
37. Weinstock R.J., Desai N. Heads-up cataract surgery with the TrueVision 3D display system. *Surgical Techniques in Ophthalmology.* Jaypee Medical Publishers. 2010; 1: 24–127. doi: 10.17925/EOR.2019.13.1.31
38. Weinstock R.J. Operate with your head up. *Cataract Refract. Surg. Today.* 2011. Available at: <https://crstodayeurope.com/articles/2011-apr/operate-with-your-head-up/> (accessed 27 Januar 2022).
39. Weinstock R.J., Diakonis V.F., Schwartz A.J., Weinstock A.J. Heads-up cataract surgery: complication rates, surgical duration, and comparison with traditional microscopes. *J. Refract. Surg.* 2019; 35 (5): 318–22. doi: 10.3928/1081597X-20190410-02
40. Leica Microsystems. IOL Guidance Systems. IOLcompass & 3D TrueGuide. Available at: https://downloads.leica-microsystems.com/IOLcompass/Brochures/IOL%20guidance%20brochure_en.pdf (accessed 5 Nov. 2022).
41. Mohamed Y.H., Uematsu M., Inoue D., Kitaoka T. First experience of nDSAEC with heads-up surgery: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (19): e6906. doi: 10.1097/MD.00000000000006906
42. Hamasaki I., Shibata K., Shimizu T., et al. Lights-out surgery for strabismus using a heads-up 3D vision system. *Acta Med. Okayama.* 2019; 73 (3): 229–33. doi: 10.18926/AMO/56865
43. Dutra-Medeiros M., Nascimento J., Henriquez J., et al. Three-dimensional head-mounted display system for ophthalmic surgical procedures. *Retina.* 2017; 37 (7): 1411–4. doi: 10.1097/IAE.0000000000001514
44. Dutra-Medeiros M., Moura-Coelho N., Nascimento J., et al. Correspondence three-dimensional (3D) head-mounted display systems in ophthalmic surgery — first reports. *Retina.* 2017; 37 (7): 1411–4. doi: 10.1097/IAE.0000000000001514
45. Lowenstein A., Schneider R., Barak A. First look: a head-mounted OR display. *Review of ophthalmology.* 2019; 1–5. Available at: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/first-look-a-headmounted-or-display>
46. Korot E., Thanos A., Todorich B., et al. Use of the Avegant Glyph head-mounted virtual retinal projection display to perform vitreoretinal surgery. *J. Vitreoretin Dis.* Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2474126417738613> (accessed 28 December).
47. Mendez B.M., Chioldo M.V., Vandevender D., Patel P.A. Heads-up 3D microscopy: an ergonomic and educational approach to microsurgery. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2016; 4(5): e717. doi: 10.1097/GOX.0000000000000727
48. Eckardt C., Paulo E.B. Heads-up surgery for vitreoretinal procedures: an experimental and clinical study. *Retina.* 2016; 36 (1): 137–47. doi: 10.1097/IAE.0000000000000689
49. Freeman W.R., Chen K.C., Ho J., et al. Resolution, depth of field, and physician satisfaction during digitally assisted vitreoretinal surgery. *Retina.* 2019; 39 (9): 1768–71. doi: 10.1097/IAE.0000000000002236
50. Yoshihiro Y. Seeing the world through 3-D glasses: Grab some pearls for the coming world of 3-D heads-up surgery. *Retina Today.* Available at: https://assets.bmctoday.net/retinatoday/pdfs/1016RT_Cover_Yonekawa.pdf
51. Shuhaiber J. H. Augmented reality in surgery. *Arch. Surg.* 2004; 139 (2): 170–4. doi: 10.1001/archsurg.139.2.170

Вклад авторов в работу: В.С. Стебнев — разработка концепции и дизайна обзора; А.В. Журавлев — сбор и обработка литературы, написание обзора.

Authors' contribution: V.S. Stebnev — conception and design of the review; A.V. Zhuravlev — literature data collection and analysis, writing of the paper.

Поступила: 14.12.2021. Переработана: 16.01.2022. Принята к печати: 18.01.2022

Originally received: 14.12.2021. Final revision: 16.01.2022. Accepted: 18.01.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ «Самарский государственный медицинский университет — Институт профессионального образования», ул. Чапаевская, д. 89, Самара, 443099, Россия

² Офтальмологическая клиника «Хирургия глаза», ул. Самарская, д. 25, Самара, 443020, Россия

³ ГБУЗ СО «Кинельская ЦБГиР», ул. Светлая, д. 12, Кинель, Самарская область, 446430, Россия

Вадим Сергеевич Стебнев — д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней¹, главный врач²

Антон Владимирович Журавлев — аспирант кафедры глазных болезней¹, врач-офтальмолог³

Для контактов: Антон Владимирович Журавлев,
zhuranton@inbox.ru

¹ Samara State Medical University, Institute of Vocational Education, 89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia

² “Eye Surgery” Ophthalmological Clinic, 25, Samarskaya St., Samara, 443020, Russia

³ Kinel Central Regional Hospital, 12, Svetlaya St., Kinel, Samara region, 446430, Russia

Vadim S. Stebnev — Dr. of Med. Sci., professor of the department of eye diseases¹, chief medical officer²

Anton V. Zhuravlev — PhD student of the department of eye diseases², ophthalmologist³

Contact information: Anton V. Zhuravlev,
zhuranton@inbox.ru



Памяти профессора Юрия Федоровича Майчука (1929–2023 гг.)

Третьего января 2023 г. ушел из жизни признанный лидер офтальмологии, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, многолетний руководитель отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, руководитель сотрудничающего Центра ВОЗ по профилактике слепоты, доктор медицинских наук, профессор Юрий Федорович Майчук.

Трудовой и научный путь Юрия Федоровича был насыщен яркими, многогранными событиями. После окончания Львовского медицинского института Ю.Ф. Майчук остановил свой выбор на кафедре глазных болезней. Далее была ординатура и работа над диссертацией. В то время в СССР активно велась борьба с тяжелым заболеванием — трахомой, поэтому после окончания ординатуры по глазным болезням Юрий Федорович выбрал работу в Чувашском трахоматозном институте, где был избран по конкурсу руководителем клинического отдела. После назначения Института глазных болезней им. Гельмгольца головным учреждением по организации борьбы с трахомой в СССР была организована лаборатория экспериментальной химиотерапии трахомы, в которой начал работать Юрий Федорович. Являясь сотрудником головного учреждения по организации борьбы с трахомой, принимал активное участие в ликвидации данного заболевания, был избран руководителем поисковой программы ВОЗ ЮНИСЕФ по борьбе с инфекционными заболеваниями в Судане, где продолжилась активная работа по изучению и лечению трахомы.

В последующем Ю.Ф. Майчук был назначен региональным советником по борьбе с глазными инфекциями в странах Восточно-Средиземноморского региона. Эта служба позволила разработать рекомендации по массовому лечению трахомы для 14 стран региона.

После работы в Судане и в региональном бюро ВОЗ в Александрии Юрия Федоровича пригласили работать в отдел профилактики слепоты в секретariate ВОЗ в Женеве. Это был период первой пандемии острого геморрагического конъюнктивита в странах Африки, Ближнего Востока и вспышек этого заболевания в Москве. По договоренности между Всемирной организацией здравоохранения и Минздравом СССР на базе Института глазных болезней им. Гельмгольца создается Центр ВОЗ по профилактике слепоты, а Юрий Федорович назначается его руководителем.

Участие в работе по ликвидации трахомы в нашей стране, научные исследования в лаборатории экспериментальной химиотерапии трахомы Института глазных болезней

им. Гельмгольца и годы работы советником ВОЗ в странах Африки и Ближнего Востока были обобщены в книге «Therapy of Trachoma and Paratratrachoma», изданной на английском и французском языках в Париже и представленной на конгрессе Французского офтальмологического общества в 1993 г., а ее автор, профессор Ю.Ф. Майчук, награжден золотой медалью Общества борьбы с трахомой.

Но основным трудом всей жизни Юрий Федорович считал работу в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз, руководителем которого являлся более 45 лет. Это уникальное подразделение Института глазных болезней им. Гельмгольца было создано в 1965 г. и являлось практически единственным в России отделом, занимавшимся изучением этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний переднего отдела глаза, а также разработкой новых диагностических, лечебных манипуляций и лекарственных препаратов, необходимых в консервативной терапии данных патологических состояний.

Монографии Ю.Ф. Майчука «Вирусные заболевания глаз», «Паразитарные заболевания глаз», «Аллергические заболевания глаз», «Антибиотики в офтальмологии» актуальны и в настоящее время. Юрий Федорович — автор более 700 статей, 150 из них опубликованы в зарубежной печати, им написано девять монографий, более 70 методических пособий, подготовлено 25 документов ВОЗ. Ю.Ф. Майчук — соавтор 55 патентов и свидетельств на изобретения, восьми зарубежных патентов на новые лекарственные препараты. Под руководством профессора выполнено 38 кандидатских диссертаций. Он много лет являлся председателем Офтальмологической комиссии Формулярного комитета РАМН, председателем комиссии президиума правления Общества офтальмологов России, членом редколлегии трех журналов, членом международных офтальмологических обществ.

Юрий Федорович Майчук — это эпоха становления и расцвета учения о воспалительных, инфекционных и аллергических заболеваниях глаз, это школа, подарившая российской офтальмологии большое количество талантливейших учеников, это множество новаторских предложений и разработок, это безгранична любовь и полная отдача своей профессии. Имя Юрия Федоровича навсегда останется в памяти коллег, благодарных учеников и пациентов. Искренние болезнования родным и светлая память...

Администрация и коллектив сотрудников
ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России

ОПТИК

КАЧЕСТВО ПО ДОСТУПНЫМ ЦЕНАМ



ЛАТАНОПРОСТ-ОПТИК

Первый латанопрост без
бензалкония хлорида в составе!*



*IQVIA январь 2023
ГРЛС



ДОРЗОЛАМИД-ОПТИК

phs Фармстандарт

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**Никогда ранее измерение
электрофизиологических реакций
всего зрительного пути не было
таким доступным и таким понятным!**



Благодаря инновационным системам **Diopsys® ARGOS™**, **Diopsys® NOVA™** и **Diopsys® RETINA PLUS™** возможность проведения различных тестов ЭРГ и ЗВП появилась у каждой клиники, у каждого врача-офтальмолога.

Diopsys® ARGOS™, Diopsys® NOVA™ и Diopsys® RETINA PLUS™ — первые в мире **офисные системы**

для проведения **ЭРГ** и **ЗВП** исследований всего зрительного пути с получением объективной, функциональной информации о состоянии зрительной системы для раннего выявления нарушений зрения, их причин и максимально эффективного ведения пациентов.

Виды исследований:

- **ПЭРГ, ФНО** — информация о функции ганглиозных клеток сетчатки
- **Ганцфельд-ЭРГ** — информация о функции фоторецепторов
- **МФ-ЭРГ** — информация о локальной функции сетчатки
- **ЗВП** — информация обо всём зрительном пути



Клиническое применение:

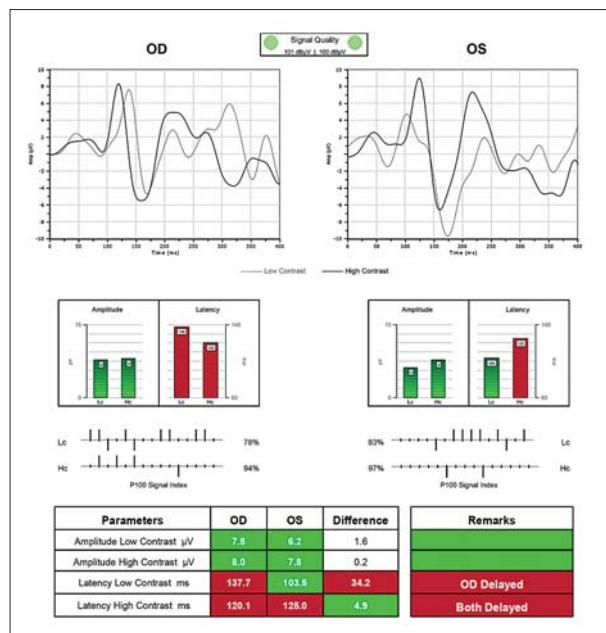
- Глаукома (в т.ч. глаукома низкого давления)
- Патология сетчатки
- Оценка состояния сетчатки при катаракте
- Неврит и нейропатия зрительного нерва
- Нейроофтальмология
- Амблиопия

DIOPSYS®
Seeing tomorrow, today.™

Эксклюзивный дистрибутор
компании DIOPSYS (США)
в России и странах СНГ —
фирма «Трейдомед Инвест»

Ключевые особенности систем DIOPSYS:

- Не требуют создания специальных условий и отдельного кабинета
- Быстрое проведение тестов и лёгкая интерпретация данных
- Соответствие стандартам ISCEV, наличие референсных значений
- Цветовая кодировка результатов
- Уникальные запатентованные неинвазивные электроды для фиксации на веках
- Возможность обследования детей с 6-месячного возраста



Пример теста ЗВП (неврит зрительных нервов)

Информация предназначена для медицинских работников

109147, Москва, ул. Марксистская, д. 3, стр. 1, офис 412. Тел.: (495) 662-78-66

E-mail: publication@tradomed-invest.ru www.tradomed-invest.ru

ГИЛАН

МГНОВЕННОЕ УВЛАЖНЕНИЕ
ВАШИХ ГЛАЗ



Устранение сухости
и ощущения «песка»
в глазах*



Обеспечение
длительного
увлажнения глаз*



Уникальные формы
выпуска*:
юнидозы и OSD флякон



для пациентов с ССГ легкой
степени тяжести



для пациентов с ССГ средней
степени тяжести, а также
при тяжелом ксерозе

РЕКЛАМА

*Инструкция по медицинскому применению Гилан. РЗН 2015/3476

SOLOPHARM

Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.