

ISSN 2072-0076 (print)
ISSN 2587-5760 (online)

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Ophthalmological Journal

РОЖ 2024
Том 17 № 2



ROJ 2024
Vol. 17 No. 2

Клинические исследования



Clinical studies

Экспериментально-лабораторные
исследования



Experimental and laboratory
studies

В помощь практическому врачу



For ophthalmology practitioners

Обзоры литературы



Reviews

Информация о конференциях,
выставках, курсах, конкурсах,
книжных новинках...



On conferences, exhibitions,
educational courses,
new books...

История офтальмологии



History of Ophthalmology



Российский офтальмологический журнал

Rossijskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2024 Том 17 № 2

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2024 Vol. 17 No. 2

Главный редактор

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



Заместители главного редактора

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



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



Ответственный секретарь

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

Редакционный совет

Аветисов Сергей Эдуардович — академик РАН, профессор,
д-р мед. наук, научный руководитель ФГБНУ «НИИ глазных болезней»,
зав. кафедрой глазных болезней 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова,
Москва, Россия

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

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

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

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

Бровкина Алевтина Федоровна — академик РАН, д-р мед. наук,
профессор кафедры офтальмологии с курсом офтальмоонкологии и
орбитальной патологии Российской академии последипломного образования,
Минздрава России, Москва, Россия

Джеймс Волффсон — 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

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

Тарутта Елена Петровна — профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики 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 Моншуази и Лозаннский университет, Президент Европейского общества офтальмоиммуноинфектологии, Лозанна, Швейцария

Дамиан Чепита — д-р медицины, почетный профессор Поморского медицинского университета, Щецин, Польша

Чеснокова Наталья Борисовна — профессор, д-р биол. наук, руководитель отделения патофизиологии и биохимии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

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

Леопольд Шметтерер — профессор, д-р медицины, зав. подразделением офтальмологической фармакологии отделения клинической фармакологии и зав. отделением сосудистой визуализации Центра медицинской физики и биомедицинской техники Венского медицинского университета, Вена, Австрия

Карл Эрб — профессор, д-р медицины, медицинский директор глазной клиники Виттенбергплатц, директор Института прикладной офтальмологии, Берлин, Германия

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

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

Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

© Российский офтальмологический журнал, 2024

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 (категория К1)

Префикс DOI: 10.21516

Журнал включен в Российский 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, в каталоге Пресса РФ 71618

<https://podpiska.pochta.ru/collection/populyarnye?ysclid=I598ayvab8231701108>

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

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

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

Редакция: ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, тел.: 8 (495) 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

Central Reviewed Journal

POЖ 2024 Tom 17 № 2

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2024 Vol. 17 No. 2

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. Vladimirovsky 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. Herbort — MD, PD, fMER, FEBOPhth, Centre for Specialized Ophthalmic Care, Clinic Montchoisi & University of Lausanne, President of Society for Ophthalmology-Immunoinfectiology in Europe (SOIE), Lausanne, Switzerland

Damian Czepita — M.D., Ph.D., Professor 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, 2024

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 (category K1). 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 and catalog Pressa RF 71618

<https://podpiska.pochta.ru/collection/populyarnye?ysclid=I598ayvab8231701108>

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

В.В. Гарькавенко, В.В. Салмин, П.М. Балашова, Е.В. Эпова.

Спектрофлуориметрический метод исследования пересаженного кожного лоскута на ножке при хирургическом лечении новообразований век.....7

М.М. Магомедова, А.-Г.Д. Алиев, С.И. Закиева, З.Н. Максудова, М.Т. Микаилова.

Клинико-функциональные и aberromетрические параллели в лечении неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации..... 13

A. Patel, N.S. Chauhan, C. Sunov, Ank. Singh, A. Singh.

An assessment of the thickness of the retinal nerve fiber layer around the optic disc using spectral domain optical coherence tomography in myopia patients at an industrial hospital in India 19

О.В. Проскурина, Е.П. Тарутта, Н.А. Тарасова, С.В. Милаш, С.Г. Арутюнян, Г.А. Маркосян.

Двухлетние результаты применения очковых линз со встроенными кольцами высокоасферичных микролинз Stellest® для контроля миопии у детей 25

С.Н. Сахнов, С.В. Янченко, А.В. Малышев, Ш.Ж. Тешаев, Г.Р. Одилова, Н.Ю. Худдиева, Н.О. Муродуллаева.

Эффективность и безопасность терапии блефарита демодекозной этиологии в условиях синдрома сухого глаза..... 32

Е.П. Тарутта, П.В. Лужнов, Н.А. Тарасова, Г.А. Маркосян, С.Э. Кондратова, Л.А. Шамкина.

Новый способ количественной оценки параметров аккомодации на основе объективной динамической аккомодометрии 38

А.Ж. Фурсова, М.Ю. Зубкова, М.А. Васильева, Ю.А. Гамза, А.С. Дербенева, И.Ф. Никулич, Н.А. Малкова, А.И. Прокаева, П.Н. Позднякова.

Гиперрефлективные фокусы как биомаркер прогрессирования рассеянного склероза 47

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.А. Павленко, Н.Б. Чеснокова, О.В. Безнос, А.В. Григорьев, Т.Д. Охоцимская, Н.Н. Шикарева.

Моделирование ранней стадии нейродегенеративного процесса в сетчатке путем локального введения дофаминергического нейротоксина 55

А.В. Потапов, Е.Ю. Варакута, А.В. Солонский, А.В. Герасимов, А.А. Жданкина, С.В. Логвинов.

Реакция мультиполярных нейронов сетчатки на фотоповреждение в эксперименте 62

С.В. Саакян, М.Г. Жильцова, Ю.И. Бородин, А.Ю. Цыганков.

Комплексная клинико-цитологическая диагностика эпителиальных опухолей придаточного аппарата глаза.... 68

Д.В. Фадеев, Н.В. Нероева, М.В. Зуева, И.В. Цапенко, В.И. Котелин, Т.А. Павленко, О.В. Безнос,

Т.Д. Охоцимская, П.А. Илюхин, Ю.С. Тимофеев.

Фрактальная фототерапия: влияние на структуру и функцию сетчатки кролика с моделью атрофии ретинального пигментного эпителия..... 74

Е.В. Ченцова, Н.В. Боровкова, К.В. Сироткина, О.В. Безнос, Т.А. Павленко.

Изучение показателей локальной протеолитической системы как предрасполагающих факторов развития кератолизиса у пациентов после экстренной кератопластики 82

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Г.Р. Алтынбаева, Г.А. Азаматова, А.А. Гильванова, С.Р. Авхадеева, О.В. Шайхутдинова.

Клинический случай ксероза роговицы на фоне ихтиоза кожи..... 89

Д.Е. Исаханова, А.К. Дуйсенова, А.Ж. Курмашева, Д.Е. Жумабек.

Диагностика и лечение оптического неврита как проявления персистирующей герпесвирусной инфекции. Клиническое наблюдение 93

В.П. Николаенко, А.В. Антонова, В.В. Бржеский.

Пути повышения эффективности фильтрующей хирургии глаукомы 99

Э.Н. Эскина, А.В. Белогурова, А.И. Фисенко.

Одномоментная двусторонняя последовательная имплантация мультифокальных ИОЛ с рефракционной целью после ЛАСИК. Клиническое наблюдение 108

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

А.Э. Бабушкин, Л.И. Гилемзянова, И.П. Пономарев.

Мукормикоз как осложнение коронавирусной инфекции COVID-19: глазная симптоматика 116

С.А. Зубашева, Т.В. Чернякова, Д.А. Барышникова, А.В. Куроедов.

Основы персонифицированного подхода в лечении пациентов на разных стадиях впервые выявленной глаукомы 121

Е.Н. Иомдина, Е.П. Тарутта, Г.А. Маркосян, В.Н. Папаян, С.В. Милаш.

Кросслинкинг коллагена склеры — перспективное направление развития склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии..... 128

В.В. Нероев, О.В. Зайцева, С.Ю. Петров, А.А. Брагин.

Применение искусственного интеллекта в офтальмологии: настоящее и будущее 135

В.В. Нероев, О.В. Зайцева, А.И. Ушаков.

Влияние силиконового масла на анатомические и функциональные параметры сетчатки при хирургии регматогенной отслойки сетчатки 142

О.И. Оренбуркина, А.Э. Бабушкин, С.М. Шамсутдинов.

Микробиота — новый фактор в механизме развития глаукомы? 148

С.Ю. Петров, О.М. Филиппова, Т.Н. Малишевская, О.И. Маркелова.

Современные тенденции и перспективы разработки местных гипотензивных препаратов для лечения глаукомы 154

А.В. Терещенко, С.К. Демьянченко, Ю.Д. Ерина, А.Н. Паштаев, К.И. Катмаков, Я.М. Трифаненкова, А.М. Гелястанов, А.А. Луговая.

Эндотелиальная кератопластика при нарушениях целостности иридохрусталиковой диафрагмы 160

Памяти профессора Абдул-Гамида Давудовича Алиева . 166

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

- V.V. Garkavenko, V.V. Salmin, P.M. Balashova, E.V. Epova.*
A spectrofluorimetric method of testing a transplanted pedicle skin flap in eyelid neoplasms surgery.....7
- M.M. Magomedova, A.-H.D. Aliyev, S.I. Zakieva, Z.N. Maksudova, M.T. Mikailova.*
Clinical, functional and aberrometric parallels in the treatment of the neovascular form of age-related macular degeneration..... 13
- A. Patel, N.S. Chauhan, C. Sunov, Ank. Singh, A. Singh.*
An assessment of the thickness of the retinal nerve fiber layer around the optic disc using spectral domain optical coherence tomography in myopia patients at an industrial hospital in India 19
- O.V. Proskurina, E.P. Tarutta, N.A. Tarasova, S.V. Milash, S.G. Harutyunyan, G.A. Markosyan.*
Using spectacle lenses with embedded rings of high-spherical microlenses Stelvest® for the myopia control in children: two-year results 25
- S.N. Sakhnov, S.V. Yanchenko, A.V. Malyshev, S.J. Teshaev, G.R. Odilova, N.Yu. Khuddieva, N.O. Murodullaeva.*
Effectiveness and safety of demodexosis blepharitis therapy under dry eye conditions 32
- E.P. Tarutta, P.V. Luzhnov, N.A. Tarasova, G.A. Markossian, S.E. Kondratova, L.A. Shamkina.*
A new method for quantifying accommodation parameters based on objective dynamic accommodometry..... 38
- A.Zh. Fursova, M.Y. Zubkova, M.A. Vasilyeva, Y.A. Gamza, A.S. Derbeneva, I.F. Nikulich, N.A. Malkova, A.I. Prokaeva, P.N. Pozdnyakova.*
Hyperreflective focuses as a biomarker of multiple sclerosis progression 47

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

- T.A. Pavlenko, N.B. Chesnokova, O.V. Beznos, A.V. Grigoryev, T.D. Okhotsimskaya, N.N. Shikareva.*
Modelling of the early stage of retinal neurodegeneration via a topical injection of dopaminergic neurotoxin..... 55
- A.V. Potapov, E.Y. Varakuta, A.V. Solonsky, A.V. Gerasimov, A.A. Zhdankina, S.V. Logvinov.*
Response of multipolar retinal neurons to photodamage in the experiment 62
- S.V. Saakyan, M.G. Zhiltsova, Yu.I. Borodin, A.Yu. Tsygankov.*
Complex clinical and cytological diagnostics of eye adnexa epithelial tumors 68
- D.V. Fadeev, N.V. Neroeva, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko, V.I. Kotelin, T.A. Pavlenko, O.V. Beznos, T.D. Okhotsimskaya, P.A. Ilyukhin, Yu.S. Timofeev.*
Fractal phototherapy: impact on the structure and function of the retina of rabbits with modelled retinal pigment epithelium atrophy 74

- E.V. Chentsova, N.V. Borovkova, K.V. Sirotkina, O.V. Beznos, T.A. Pavlenko.*
Local proteolytic system indicators as suspect factors of keratolysis development after urgent keratoplasty 82

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- G.R. Altynbaeva, G.A. Azamatova, A.A. Gilvanova, S.R. Avhadeeva, O.V. Shaikhutdinova.*
Corneal xerosis in a skin ichthyosis patient: a clinical case.... 89
- J.Y. Issakhanova, A.K. Duisenova, A.Zh. Kurmasheva, D.E. Zhumabek.*
Diagnosis and treatment of optic neuritis as a manifestation of persistent herpesvirus infection: a clinical case..... 93
- V.P. Nikolaenko, A.V. Antonova, V.V. Brzhesky.*
Ways to improve the effectiveness of glaucoma filtering surgery 99
- E.N. Eskina, A.V. Belogurova, A.I. Fisenko.*
A simultaneous post-LASIK sequential bilateral implantation of multifocal IOLs aimed at refraction correction. A clinical case 108

REVIEWS

- A.E. Babushkin, L.I. Gilemzianova, I.P. Ponomarev.*
Mucormycosis as a complication of COVID-19 coronavirus infection: eye symptoms 116
- S.A. Zubasheva, T.V. Chernyakova, D.A. Baryshnikova, A.V. Kuroyedov.*
Fundamentals of a personalized approach at different stages of newly diagnosed glaucoma 121
- E.N. Iomdina, E.P. Tarutta, G.A. Markosyan, V.N. Papyan, S.V. Milash.*
Scleral collagen crosslinking as a promising direction of sclera-strengthening treatment of progressive myopia 128
- V.V. Neroev, O.V. Zaytseva, S.Yu. Petrov, A.A. Bragin.*
Artificial intelligence in ophthalmology: the present and the future 135
- V.V. Neroev, O.V. Zaytseva, A.I. Ushakov.*
The effect of silicone oil on the anatomical and functional parameters of the retina during surgery of regmatogenic retinal detachment 142
- O.I. Orenburkina, A.E. Babushkin, S.M. Shamsutdinov.*
Is microbiota a factor in the mechanism of glaucoma development? 148
- S.Yu. Petrov, O.M. Fillipova, T.N. Malishevskaya, O.I. Markelova.*
Current trends and prospects of the local antihypertensive drugs development for the glaucoma treatment 154
- A.V. Tereshchenko, S.K. Demyanchenko, Yu.D. Erina, A.N. Pashtaev, K.I. Katmakov, Y.M. Trifanenkova, A.M. Gelyastanov, A.A. Lugovaya.*
Endothelial keratoplasty in integrity-damaged iridolenticular diaphragm 160
- In memoriam of Abdul-Hamid Davudovich Aliyev**..... 166

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-7-12>

Спектрофлуориметрический метод исследования пересаженного кожного лоскута на ножке при хирургическом лечении новообразований век

В.В. Гарькавенко¹ , В.В. Салмин², П.М. Балашова^{1, 3}, Е.В. Эпова¹

¹ КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница им. проф. П.Г. Макарова», ул. Никитина, д. 1в, Красноярск, 660022, Россия

² Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Каширское ш., д. 31, Москва, 115409, Россия

³ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, ул. П. Железняк, д. 1, Красноярск, 660022, Россия

Цель работы — разработать методику оценки метаболических изменений кожных лоскутов на ножке методом спектрофлуориметрии при хирургическом лечении новообразований век. **Материал и методы.** Четырнадцати пациентам (средний возраст — $74,50 \pm 7,14$ года) было проведено хирургическое лечение новообразований век с замещением дефекта ткани лоскутами на ножке. Площадь поражения век составляла до 90 %. При гистологическом исследовании в 100 % случаев определялась базальноклеточная карцинома. Оценка метаболических изменений кожи в пересаженном лоскуте, а также в симметричной зоне парного глаза проводилась с помощью спектрофлуориметрии на 3-и сутки и через 3 мес после операции. С каждого участка снимался ряд последовательных спектров флуориметрических показателей, после чего вычислялись средние значения показателя метаболического сдвига. **Результаты.** Выявлены различия спектрофлуориметрических показателей метаболического сдвига участка с пересаженным лоскутом и симметричного участка парного глаза на 3-и сутки ($p = 0,00058$) и через 3 мес после операции ($p = 0,0317$). Полученные результаты свидетельствуют о частичном сохранении гипоксического состояния кожных покровов на 3-и послеоперационные сутки и полном восстановлении трофики спустя 3 мес после хирургического лечения ($p = 0,043$), а также о развитии рубцовых изменений пересаженного лоскута к этому сроку наблюдения. **Заключение.** Разработана методика оценки метаболических изменений кожи век, позволившая определить значения нормальных спектрофлуориметрических показателей в этой области, а также выявить изменения показателей метаболического сдвига в пересаженных лоскутах на ножке в ранние послеоперационные сроки и на протяжении всего периода исследования. Спустя 3 мес после хирургического лечения показатели метаболических изменений в пересаженном лоскуте на ножке приближаются к нормальным значениям.

Ключевые слова: спектрофлуориметрия; кожа; новообразования век; лоскут на ножке; хирургическое лечение

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Гарькавенко В.В., Салмин В.В., Балашова П.М., Эпова Е.В. Спектрофлуориметрический метод исследования пересаженного кожного лоскута на ножке при хирургическом лечении новообразований век. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 7-12. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-7-12>

A spectrofluorimetric method of testing a transplanted pedicle skin flap in eyelid neoplasm surgery

Viktor V. Garkavenko¹ ✉, Vladimir V. Salmin², Polina M. Balashova^{1, 3}, Ekaterina V. Epova¹

¹ P.G. Makarov Krasnoyarsk Regional Ophthalmological Clinical Hospital, 1b, Nikitina St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² National Research Nuclear University (Moscow Engineering Physics Institute), 31, Kashirskoye Hgwy, Moscow, 115409, Russia

³ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznayak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia
victor-unique@yandex.ru

Purpose: to develop a method for assessing metabolic changes in pedicle skin flaps using spectrofluorimetry in eyelid neoplasm surgery. **Material and methods.** 14 patients (mean age 74.50 ± 7.14 years) were operated for eyelid neoplasms with tissue defects replaced by pedicle flaps. The area of eyelid lesion achieved 90 %. In 100 % of cases, a histological examination revealed basal cell carcinoma. Metabolic changes of the skin in the transplanted flap and in the symmetrical area of the fellow eye were assessed using the spectrofluorimetric method 3 days and 3 months after the surgery. A number of successive spectra of fluorimetric parameters were taken from each site, whereupon the mean values of the Metabolic Shift Index were calculated. **Results.** Differences in the spectrofluorimetric parameters of the metabolic shift between the area with the transplanted flap and the symmetrical area were revealed on the third day after surgery ($p = 0.00058$) and 3 months after it ($p = 0.0317$). The obtained results indicate a partial preservation of the hypoxic state of the skin on the third postoperative day and the complete restoration of trophism 3 months after the surgery ($p = 0.043$), as well as the onset of scarring of the transplanted flap by the latter time point. **Conclusion.** A technique for assessing metabolic changes in eyelid skin has been developed, which enabled the establishment of normal spectrofluorimetric values in this area and helped reveal the changes in the indices of metabolic shift in the transplanted pedicle flaps in the early postoperative periods and throughout the entire follow-up period. 3 months after the surgical treatment, the indices of metabolic changes in the transplanted pedicle flap come close to normal values.

Keywords: spectrofluorimetry; skin; neoplasms of the eyelids; pedicle flap; surgery

Conflicts of interest: there is no conflict of interests.

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

For citation: Garkavenko V.V., Salmin V.V., Balashova P.M., Epova E.V. A spectrofluorimetric method of testing a transplanted pedicle skin flap in eyelid neoplasms surgery. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 7-12 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-7-12>

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. заболеваемость раком кожи лидировала среди других видов рака (1,2 млн случаев). Злокачественные новообразования кожи век являются одними из наиболее распространенных опухолей, в связи с чем представляют собой важную медико-социальную проблему [1]. Злокачественные опухоли придаточного аппарата глаза, наиболее частая патология в офтальмоонкологии, составляют около 75 % среди всех злокачественных новообразований органа зрения. Данный вид опухолей выявляется преимущественно у пациентов старше 60 лет. Чаше поражается кожа век, реже — конъюнктивы. В структуре злокачественных опухолей кожи век превалирует базальноклеточный рак (94,7 %), реже развиваются плоскоклеточный и метатипический рак (4 %), аденокарцинома мейбомиевой железы (0,7 %) и меланома кожи (0,6 %) [2–4].

Несмотря на достижения альтернативных методов лечения новообразований кожи век, таких как брахитерапия и криодеструкция, золотым стандартом является хирургическое удаление. Оперативное лечение злокачественных новообразований век и периорбитальной области в связи со сложным строением защитного аппарата глаза остается

сложной хирургической проблемой [5]. Поздняя диагностика, несвоевременное обращение пациентов за медицинской помощью и неадекватный объем оперативного вмешательства приводят к поражению тканей злокачественной опухолью больших размеров. Запущенные случаи нуждаются не только в применении индивидуальной хирургической тактики, но и в сопутствующей медикаментозной терапии и адекватной реабилитации [6]. Согласно источникам литературы, хирургическое иссечение новообразований кожи требует их удаления в пределах здоровых тканей, с отступом 3 мм от края опухоли, что порой приводит к обширным дефектам периорбитальной зоны. Оперативное лечение новообразований век с замещением дефекта пересаженными кожными лоскутами, как свободными, так и на ножке, требует не только особых интраоперационных подходов [7–9], но и своевременной предоперационной диагностики.

В литературе представлены методы неинвазивной оценки придаточного аппарата глаза, которые используются при травмах век и орбиты, а также при офтальмоонкологических заболеваниях [10–12].

Одной из перспективных методик оценки состояния (гипоксии) кожных покровов глубиной до 2–3 мм на кле-

точном и молекулярном уровне является спектрофлуориметрия.

Данный метод отражает энергетический метаболизм клеток, в основе которого лежит совокупность реакций гликолиза, окисления жирных кислот, активности цикла трикарбоновых кислот и электрон-транспортной цепи митохондрий, обеспечивающая скоординированные с текущими потребностями клетки утилизацию нутриентов, конверсию их в универсальные промежуточные продукты катаболизма (например, ацетил-КоА) и генерацию молекул АТФ [13]. Эти реакции обеспечивают эффективную адаптацию клеток к изменениям внешней среды/микроокружения (например, при гипоксии), взаимодействие клеток, обладающих разными доминирующими процессами генерации энергии (например, гликолитически активные клетки ткани способны поставлять лактат в клетки, преимущественно использующие митохондриальное окислительное фосфорилирование для продукции АТФ), изменение дифференцировочного и пролиферативного статуса клеток (например, по мере дифференцировки большинство клеток приобретают большую зависимость от процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях) [14, 15]. Пиридиновые и флавиновые нуклеотиды — NAD(H), FAD(H₂) — являются активными участниками этих реакций, выступая в качестве кофакторов для ферментов гликолиза, окисления жирных кислот и цикла Кребса, а в электрон-транспортной цепи митохондрий они обеспечивают перенос электронов между цитохромами (гемопротеидами) внутренней мембраны митохондрий. При таком анализе следует учитывать наличие молекул, существенно влияющих на параметры аутофлуоресценции ткани, например гемоглобина в окси- и дезоксиформах (HbO, DoxHb) и порфиринов [16].

В литературе описано использование спектрофлуориметрической методики для определения границ опухоли [17]. Для оценки гипоксического состояния кожного лоскута (аутофлуоресценции) нами был использован портативный спектрофлуориметр. Принцип работы — возбуждение флуорофоров ультрафиолетовыми светодиодами длиной волны 375 нм и регистрация спектрофлуоресценции ткани спектрометром, с дальнейшим анализом и интерпретацией результатов при помощи специально разработанного программного обеспечения. В ранее опубликованных работах были описаны особенности устройства, преимущества метода, в том числе его безопасность [18, 19].

ЦЕЛЬ работы — разработать методику оценки метаболических изменений кожных лоскутов на ножке методом спектрофлуориметрии при хирургическом лечении новообразований век.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 14 пациентов в возрасте $74,50 \pm 7,14$ года, которым было проведено хирургическое лечение новообразований век. Из сопутствующей патологии у пациентов была диагностирована ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь в стадии компенсации. Всем пациентам проведено удаление новообразования век в пределах здоровых тканей с замещением дефекта ткани лоскутами на ножке по запатентованным технологиям [9]. Размер опухоли варьировал от 15 до 45 мм, площадь поражения век составляла до 90 %. По завершении операции пациентам накладывали асептическую повязку. Кожные швы снимали на 6–7-й день. В 100 % случаев при гистологическом исследовании определялась базальноклеточная карцинома.

Спектрофлуориметрическая оценка кожи в пересаженном лоскуте, а также в симметричном участке кожи века парного глаза проводилась на 3-и послеоперационные сутки и через 3 мес после операции. С каждого участка регистрировали 6 последовательных спектров флуориметрических показателей.

Фотографии одной из пациенток до оперативного вмешательства, а также в течение дальнейшего периода наблюдения представлены на рисунке 1.

Регистрация спектров аутофлуоресценции проводилась с помощью малогабаритного экспериментального спектрофлуориметра на базе спектрометра STS VIS (Ocean Optics) при возбуждении ультрафиолетовым светодиодом с пиком на длине волны 375 нм [20]. Мощность возбуждения составила 0,5 мВт. Спектры анализировались в диапазоне длин волн 408–675 нм. Мы использовали binning = 2, соответственно, указанный участок спектра был представлен 142 значениями с шагом примерно в 1,9 нм. Первичные спектры нормировались на среднее значение сигнала отражения светодиода возбуждения от кожи во втором порядке дифракции в интервале длин волн 680–823 нм. Затем проводилось сглаживание спектров скользящим средним с окном 8 нм.

Далее был вычислен средний спектр в группах на симметричных участках через 3 мес наблюдения — $F(\lambda)$;

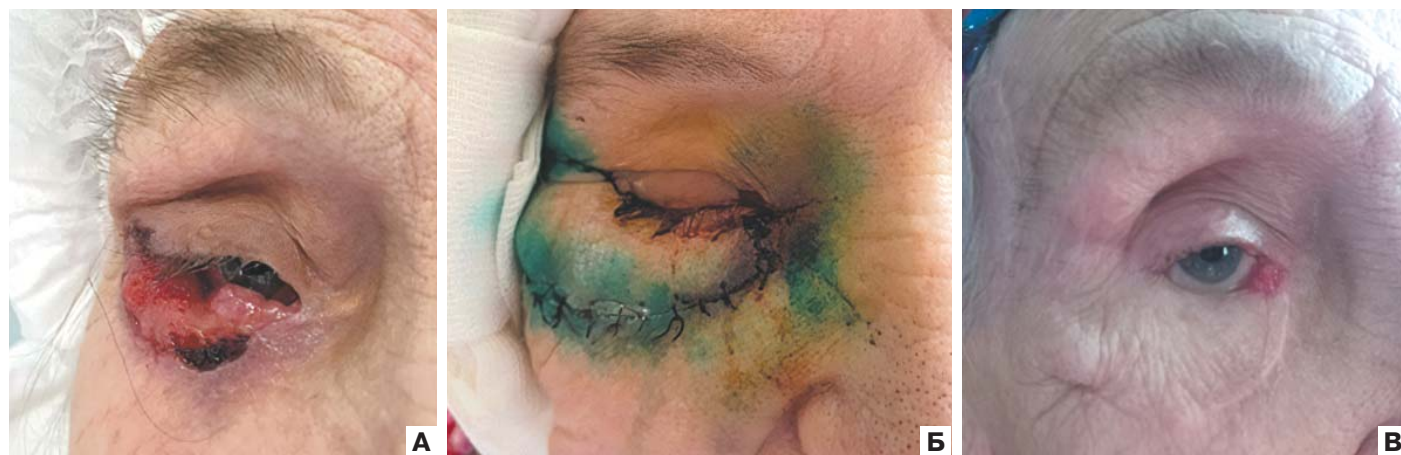


Рис. 1. Внешний вид пациентки до операции (А), на 3-и сутки (Б) и через 3 мес (В) после нее
Fig. 1. Appearance of the patient before surgery (A), 3 days (B) and 3 months (B) after it

для каждого спектра $F_i(\lambda)$ вычислялись коэффициенты линейной регрессии a_i , b_i методом наименьших квадратов так, чтобы после последующей нормировки указанные спектры были максимально приближены к среднему:

$$F(\lambda) \cong a_i F_i(\lambda) + b_i$$

Затем проводилась нормировка спектров с учетом найденных коэффициентов:

$$f_i(\lambda) = \frac{F_i(\lambda) + b_i}{a_i}$$

Для поиска спектральных критериев, позволяющих количественно отличать участки кожи лоскута и симметричные (интактные) участки, была последовательно использована методика многомерного регрессионного анализа. Для этого группе нормированных спектров, полученных с симметричных участков кожи на 3-й день и через 3 мес наблюдения, приписано значение функции, характеризующей метаболический статус «Показатель метаболического сдвига» = 0, а группе спектров, снятых с кожного лоскута на 3-и сутки после операции — «Показатель метаболического сдвига» = 1. Изменения спектров через 3 мес сравнивали с показателем 1. При первом раунде регрессионного анализа методом Forward stepwise найдена лучшая линейная модель со следующими предикторами S_{427} , S_{442} , S_{456} , S_{458} , S_{462} , S_{468} , S_{528} , S_{566} , S_{635} , где S_λ — интенсивность нормированного спектра на длине волны λ . Редуцирование числа предикторов путем применения настроек «best subset 5» и использование нелинейной модели «polynomial n = 3, factorial n = 3» позволили выявить следующее уравнение регрессии: «Показатель метаболического сдвига» = $13,7302 - 16,9194 * S_{566} - 31,3502 * S_{442} * S_{458} + 20,30791 * S_{442} * S_{462} * S_{468} + 10,9408 * S_{442} * S_{528} * S_{566} - 11,0173 * S_{462} * S_{468} * S_{635}$ с уровнем корреляции $R = 0,94$ при значении F-критерия = 90. Интерпретация найденных предикторов «Показателя метаболического сдвига» в рамках модели «HbO, DoxHb, NADH, FAD, порфирины» следующая: предиктор S_{442} — соответствует связанной с белком форме NADH; S_{458} — соответствует «красной» изобести-

ческой точке полосы Core HbO и DoxHb; S_{462} — соответствует пику поглощения FAD, S_{468} — пику флуоресценции растворенной формы NADH; S_{528} — соответствует «синей» изобестиической точке β -полосы HbO и DoxHb, а также пику флуоресценции FAD; S_{566} — соответствует минимуму между α - и β -полосами HbO; S_{635} — соответствует пику флуоресценции порфиринов. Необходимо отметить, что выявленная зависимость от предиктора S_{635} свидетельствует о влиянии на спектры флуоресценции кожи после перенесенной операции не только параметров гипоксического генеза, но и воспаления, в том числе с фактором разрушения гемопротеидов. С помощью найденного уравнения регрессии рассчитывался «Показатель метаболического сдвига» для каждого полученного спектра. Далее вычислялись средние значения «Показателя метаболического сдвига» для каждого пациента и каждого участка кожи.

Статистический анализ результатов проведен на персональном компьютере при помощи Microsoft Office Excel 2010 и пакета прикладных программ Statistica v. 13.0 StatSoft Inc. (США). Полученные данные проанализированы методами непараметрической статистики, с помощью критерия Манна — Уитни. Для пациентов с повторными измерениями также оценивалась значимость различий двухвыборочным критерием Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлены различия спектрофлуориметрических показателей, а в частности, показателя метаболического сдвига на уровне статистической значимости. Разница медиан между симметричным участком кожи и участком с пересаженным лоскутом на 3-и сутки после операции составила 0,9577, $p = 0,00058$ (рис. 2). В то же время через 3 мес после операции значимость различий между спектрофлуориметрическими показателями метаболического сдвига в области пересаженного лоскута и симметричного участка на парном глазу составила всего 0,1574 ($p = 0,0317$). Соответствующие медианные значения и межквартильный размах представлены на рисунке 3.

При сравнении показателей метаболического сдвига кожи в области пересаженного лоскута на 3-и сутки и че-

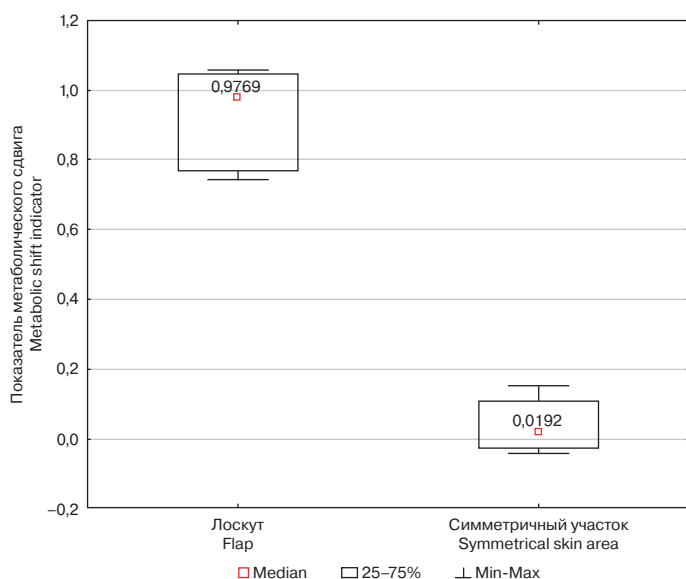


Рис. 2. Показатель метаболического сдвига на 3-й день после операции

Fig. 2. Metabolic shift index 3 days after surgery

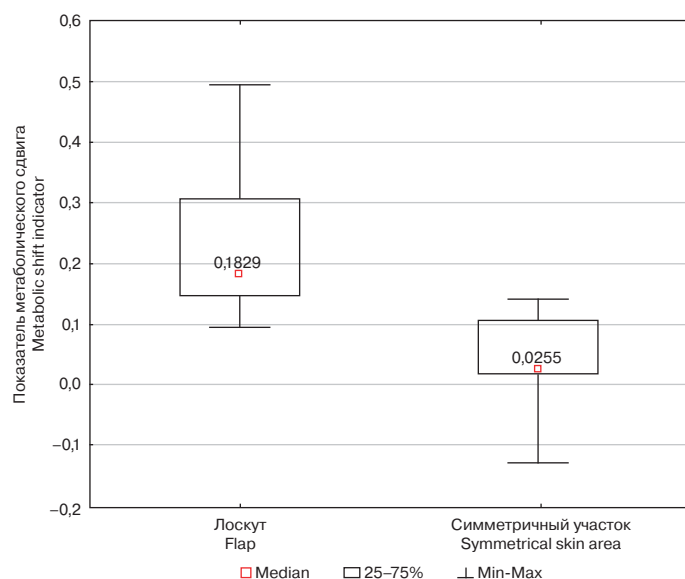


Рис. 3. Показатель метаболического сдвига через 3 мес после операции

Fig. 3. Metabolic shift indicator 3 months after surgery

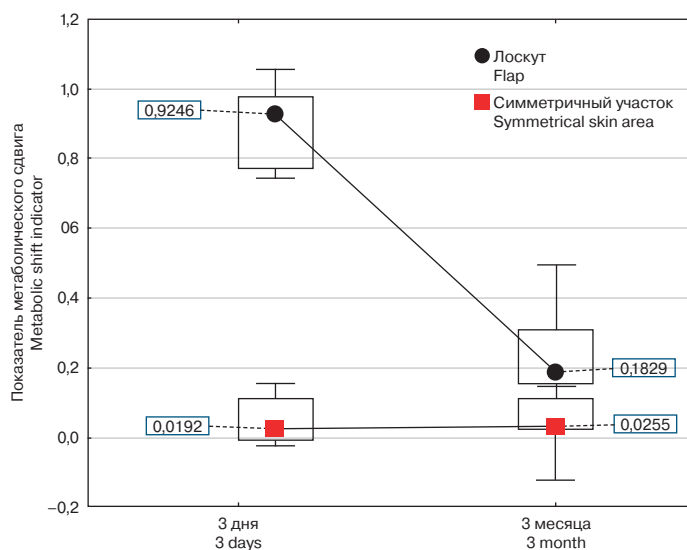


Рис. 4. Динамика показателя метаболического сдвига
Fig. 4. Dynamics of metabolic shift indicator

рез 3 мес после операции также выявлены статистические значимые различия ($p = 0,043$), которые свидетельствуют о частичном сохранении гипоксического состояния кожных покровов на 3-и послеоперационные сутки и полном восстановлении трофики спустя 3 мес после пересадки кожного лоскута на ножке. Однако тот факт, что полученные данные разнились, свидетельствует о присутствующих рубцовых изменениях в пересаженном лоскуте спустя 3 мес (рис. 4).

Значимых различий в показателях метаболического сдвига контрольных участков кожи не наблюдали, что свидетельствует о стабильном состоянии кожных покровов на протяжении всего периода наблюдения. Эти параметры мы приняли за показатели нормальных значений кожи век (рис. 4). Данные значимо не различались ($p = 0,5$).

Полученные результаты позволяют объективно оценить на молекулярном уровне метаболические нарушения кожного лоскута в ранние сроки после операции. Так, нарушение продукции АТФ в митохондриях, связанное с невозможностью эффективной работы дыхательной цепи (например, при гипоксии), приводит к возникновению редуцированного стресса с последующим развитием феномена утечки электронов и генерацией активных форм кислорода (окислительный стресс) [21]. Нарушения редокс-состояния клетки сопровождаются значимыми изменениями отношения восстановленных и окисленных форм пиридиновых и флавиновых нуклеотидов, что дает возможность использовать регистрацию флуоресценции этих эндогенных флуорофоров в качестве надежных индикаторов редокс-статуса и энергетического метаболизма клеток различной природы [22, 23]. Все это позволяет вовремя назначить адекватное лечение и достигнуть не только максимального функционального, но и косметического результата операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методика оценки метаболических нарушений состояния кожи век. Выявлены нормальные значения спектрофлуориметрических показателей (в частности, уровня NADH, FAD, оксигемоглобина, а также порфиринов) в кожных покровах периорбитальной области, обладающей богатым кровоснабжением. На основании анализа комплекса изменений кожных покровов на молекулярном уровне по-

лучен показатель метаболического сдвига. Выявлены изменения этих показателей в пересаженных лоскутах на ножке через 3 дня (в раннем послеоперационном периоде) и через 3 мес после хирургического лечения. На этом сроке показатели близки к нормальным значениям, что свидетельствует о восстановлении метаболизма в кожном лоскуте через 3 мес после операции, благодаря развитию коллатералей и формированию микрососудистого русла.

Литература/References

- Bakhshullaevich CS, Sadriddinovich IZ. A differentiated approach to the choice of reconstructive plastic surgery for malignant tumors of the eyelid. *International Scientific Research Journal*. 2022; 3 (7): 603–14. doi: 10.17605/OSF.IO/JEM6T
- Бровкина А.Ф., Панова И.Е., Саакян С.В. Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130 (6): 13–9. [Brovkina A.F., Panova I.E., Saakyan S.V. Ophthalmooncology: new over the past two decades. *Vestnik oftal'mologii*. 2014; 130 (6): 13–9 (In Russ.).]
- Brodowski R, Pakla P, Dymek M, et al. Observations on surgical reconstructive management following the excision of malignant neoplasms of the eyelid and periorcular area. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019; 28 (4): 535–9. doi: 10.17219/acem/90770
- Саакян С.В., Харлампиди М.П., Мякошина Е.Б., Тацков Р.А., Гусев Г.А. Радиохирургическое лечение доброкачественных опухолей век малых размеров. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39 (4): 127–36. [Saakyan S.V., Kharlampidi M.P., Myakoshina E.B., Tatskov R.A., Gusev G.A. Radiosurgical treatment of benign eyelid tumors of small sizes. *Siberian scientific medical journal*. 2019; 39 (4): 127–36 (In Russ.).] doi: 10.15372/SSMJ20190416
- Wang L, Shan Y, Dai X, et al. Clinicopathological analysis of 5146 eyelid tumors and tumor-like lesions in an eye center in South China, 2000–2018: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2021; 11 (1): e041854. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041854
- Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: руководство для врачей. Москва: Медицина; 2002. [Brovkina A.F. Ophthalmic oncology: guidelines for doctors. Moscow: Meditsina; 2002 (In Russ.).]
- Лихванцева В.Г. Опухоли век: клиника, диагностика, лечение. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007. [Likhvantseva V.G. Tumors of the eyelids: clinical picture, diagnosis, treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (In Russ.).]
- Мулдашев Э.Р., Салихов А.Ю., Галимова В.У. и др. Хирургическое лечение обширных злокачественных новообразований нижних век. *Сибирское медицинское обозрение*. 2006; 42 (5): 15–7. [Muldashev E.R., Salikhov A.Yu., Galimova V.U., et al. Surgical treatment of extensive malignant neoplasms of the lower eyelids. *Siberian Medical Review*. 2006; 42 (5): 15–7 (In Russ.).]
- Лазаренко В.И., Полежаева Н.С., Гарькавенко В.В. и др. Новообразования век: совершенствование тактики и способов органосохранного лечения. Красноярск: Амальгама. 2015. [Lazarenko V.I., Polezhaeva N.S., Gar'kavenko V.V., et al. Neoplasms of the eyelids: improvement of tactics and methods of organ-preserving treatment. Krasnoyarsk: Amalgam; 2015 (In Russ.).]
- Филатова И.А., Киселева Т.Н., Луговкина К.В., Гусева Н.В., Павленко Ю.А. Акустические характеристики посттравматических рубцов тканей века. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (2): 130–4. [Filatova I.A., Kiseleva T.N., Lugovkina K.V., Guseva N.V., Pavlenko Yu.A. Acoustic characteristics of post-traumatic scars of eyelid tissues. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (2): 130–4 (In Russ.).] doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-2-130-134
- Филатова И.А., Романова И.А. Возможность прогнозирования риска отторжения свободного полнослойного кожного аутографта при реконструкции века. *Российский офтальмологический журнал*. 2011; 4 (4): 71–5. [Filatova I.A., Romanova I.A. Possibility of predicting the risk of rejection of a free full-layer skin autograft during eyelid reconstruction. *Russian ophthalmological journal*. 2011; 4 (4): 71–5 (In Russ.).]
- Киселева Т.Н., Котелин В.И., Лосанова О.А., Луговкина К.В. Неинвазивные методы оценки гемодинамики переднего сегмента глаза: перспективы применения в клинической практике. *Офтальмология*. 2017; 14 (4): 283–90. [Kiseleva T.N., Kotelin V.I., Losanova O.A., Lugovkina K.V. Non-invasive methods for assessing the hemodynamics of the anterior segment of the eye: prospects for application in clinical practice. *Ophthalmology*. 2017; 14 (4): 283–90 (In Russ.).] doi.org/10.18008/1816-5095-2017-4-283-290
- Rigoulet M, Bouchez CL, Paumard P, et al. Cell energy metabolism: An update. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2020; 1861 (11): 148276. doi: 10.1016/j.bbabi.2020.148276
- Salmina AB, Gorina YV, Komleva YK, et al. Early life stress and metabolic plasticity of brain cells: Impact on neurogenesis and angiogenesis. *Biomedicine*. 2021; 9 (9): 1092. doi: 10.3390/biomedicine9091092

15. Kamel K, O'Brien CJ, Zhdanov AV, et al. Reduced oxidative phosphorylation and increased glycolysis in human glaucoma lamina cribrosa cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020; 61 (13): 4. doi: 10.1167/iovs.61.13.4
16. Салмина А.Б., Салмин В.В., Фролова О.В. и др. Лазериндуцированная аутофлуоресценция для оценки метаболизма и гемодинамики головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2011; 5 (3): 32–9. [Salmina A.B., Salmin V.V., Frolova O.V., et al. Laser-induced autofluorescence for assessing brain metabolism and hemodynamics. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2011; 5 (3): 32–9 (In Russ.)].
17. Бочкарева А.Н., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Баншиков П.А. Повышение эффективности хирургического лечения злокачественных новообразований век эпителиального происхождения при использовании метода аутофлуоресценции. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020; 16 (2): 587–91. [Bochkareva A.N., Egorov V.V., Smolyakova G.P., Banchikov P.A. Improving the efficiency of surgical treatment of malignant neoplasms of the eyelids of epithelial origin using the autofluorescence method. *Saratov scientific medical journal*. 2020; 16 (2): 587–91 (In Russ.)].
18. Нероев В.В., Гарькавенко В.В., Салмин В.В. Спектрофлуориметрическое исследование зоны лимба у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (4): 60–4. [Neroev V.V., Garkavenko V.V., Salmin V.V. Spectrofluorimetric study of the limbus zone in patients with primary open-angle glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (4): 60–4 (In Russ.)]. doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-60-64
19. Нероев В.В., Гарькавенко В.В., Шапиро Л.А., Салмин В.В. Оценка состояния электрогенеза сетчатки при ультрафиолетовом спектрофлуориметрическом исследовании глаза. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (2): 41–4. [Neroev V.V., Garkavenko V.V., Shapiro L.A., Salmin V.V. Evaluation of the state of retinal electrogenesis during ultraviolet spectrofluorimetric examination of the eye. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (2): 41–4 (In Russ.)]. doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-41-44
20. Salmin V., Gar'kavenko V., Levchenko J., et al. UVA-induced autofluorescence spectroscopy in ophthalmology. In: Asia Communications and Photonics Conference 2014. OSA Technical Digest (online). Optica Publishing Group; 2014, paper ATTh3A.203
21. Zhao RZ, Jiang S, Zhang L, et al. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *Int J Mol Med*. 2019; 44 (1): 3–15. doi: 10.3892/ijmm.2019.4188
22. Heikal AA. Intracellular coenzymes as natural biomarkers for metabolic activities and mitochondrial anomalies. *Biomark Med*. 2010; 4 (2): 241–63. doi: 10.2217/bmm.10.1
23. Kolenc OI, Quinn KP. Evaluating cell metabolism through autofluorescence imaging of NAD(P)H and FAD. *Antioxid Redox Signal*. 2019; 30 (6): 875–89. doi: 10.1089/ars.2017.7451

Вклад авторов в работу: В.В. Гарькавенко — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, написание статьи; В.В. Салмин — статистическая обработка данных, написание статьи, П.М. Балашова — редактирование статьи, подготовка к публикации; Е.В. Эпова — лечение пациентов.

Author's contribution: V.V. Garkavenko — development of the concept and design of the study, data collection and processing, writing of the article; V.V. Salmin — data processing and analysis, writing of the article; P.M. Balashova — editing of the article, preparing for publication; E.V. Epova — treating patients

Поступила: 28.03.2023. Переработана: 18.05.2023. Принята к печати: 21.05.2023

Originally received: 28.03.2023. Final revision: 18.05.2023. Accepted: 21.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница им. проф. П.Г. Макарова», ул. Никитина, д. 1в, Красноярск, 660022, Россия

² Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Каширское ш., д. 31, Москва, 115409, Россия

³ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, ул. П. Железняк, д. 1, Красноярск, 660022, Россия

Виктор Валерьевич Гарькавенко — канд. мед. наук, заведующий отделением¹, ORCID 0000-0003-1982-1768

Владимир Валерьевич Салмин — д-р физ.-мат. наук, профессор кафедры лазерных микро-, нано- и биотехнологий², ORCID 0000-0003-4441-9025

Полина Михайловна Балашова — врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии им. проф. М.А. Дмитриева с курсом постдипломного образования³, ORCID 0000-0002-8927-3907

Екатерина Викторовна Эпова — врач-офтальмолог¹, ORCID 0009-0004-9405-5674

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

¹ P.G. Makarov Krasnoyarsk Regional Ophthalmological Clinical Hospital, 1b, Nikitina St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² National Research Nuclear University (Moscow Engineering Physics Institute), 31, Kashirskoye Hgwy, Moscow, 115409, Russia

³ Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Victor V. Garkavenko — Cand. of Med. Sci., head of the department¹, ORCID 0000-0003-1982-1768

Vladimir V. Salmin — Dr. of Phys-Math. Sci., professor of chair of laser micro-nano and biotechnologies², ORCID 0000-0003-4441-9025

Polina M. Balashova — ophthalmologist¹, assistant of chair of ophthalmology named after professor M.A. Dmitriev³, ORCID 0000-0002-8927-3907

Ekaterina V. Epova — ophthalmologist¹, ORCID 0009-0004-9405-5674

For contacts: Viktor V. Garkavenko, victor-unique@yandex.ru

Клинико-функциональные и aberрометрические параллели в лечении неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации

М.М. Магомедова¹ , А.-Г.Д. Алиев², С.И. Закиева^{1, 2}, З.Н. Максудова², М.Т. Микаилова¹

¹ ГБУ РД НКО «Дагестанский центр микрохирургии глаза» Минздрава Республики Дагестан, ул. Халилова, д. 12/2, Каспийск, 368305, Россия

² Дагестанский государственный медицинский университет, пл. Ленина, д. 1, Махачкала, Республика Дагестан, 367000, Россия

Цель работы — анализ клинико-функциональных и aberрометрических показателей пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией (нВМД) при использовании для лечения анти-VEGF препарата Бролуцизумаб. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 59 пациентов (59 глаз) в возрасте от 55 до 75 лет с нВМД. В зависимости от проводимого лечения сформированы две группы. Первая группа — 25 пациентов (25 глаз) ранее не получали анти-VEGF терапию, 2-я группа — 34 пациента (34 глаза) с активной формой нВМД после ранее проведенной антиангиогенной терапии препаратом Афлиберцепт. Всем пациентам выполнено в среднем $5,48 \pm 1,50$ инъекции бролуцизумаба в режиме treat and extend — 3 загрузочные инъекции с ежемесячным контролем и последующим удлинением интервала между инъекциями до 8 нед. Эффективность лечения оценивали по изменению максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) (по данным прецизионной визометрии), показателей aberраций оптической системы глаза и толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС). Кроме того, оценивали высоту отслойки пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), наличие интравитреальной (ИРЖ) и субретинальной (СРЖ) жидкости, а также жидкости под ПЭС. **Результаты.** В 1-й группе МКОЗ, составлявшая исходно $0,37 \pm 0,16$, к концу срока лечения повысилась до $0,78 \pm 0,25$ ($p = 0,02$), во 2-й группе — с $0,35 \pm 0,18$ до $0,62 \pm 0,22$ ($p = 0,02$). После 5-й инъекции в 1-й группе наблюдалось достоверное снижение ТЦЗС (с $452,13 \pm 108,79$ до $270,17 \pm 92,37$ мкм, $p = 0,05$), во 2-й группе отмечен менее выраженный морфологический результат (с $480,54 \pm 174,22$ до $320,32 \pm 109,53$, $p < 0,05$). В обеих группах после 5-й инъекции отмечено снижение кумулятивной частоты выявления различных типов жидкости ($p < 0,02$), а после 3 инъекций — уменьшение всех компонентов aberраций высших порядков ($p = 0,04$), результат оставался стабильным до конца срока наблюдения. **Заключение.** У пациентов 1-й группы удалось достичь высоких морфофункциональных результатов и сохранить их на стабильном уровне к концу срока наблюдения, а у пациентов 2-й группы с активностью нВМД на фоне предшествующего лечения другими анти-VEGF препаратами отмечается менее выраженное, но также стабильное улучшение морфофункциональных показателей.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; неоваскуляризация; ингибиторы неоангиогнеза; aberрации высших порядков

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Магомедова М.М., Алиев А.-Г.Д., Закиева С.И., Максудова З.Н., Микаилова М.Т. Клинико-функциональные и aberрометрические параллели в лечении неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 13-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-13-18>

Clinical, functional and aberrometric parallels in the treatment of the neovascular form of age-related macular degeneration

Maryam M. Magomedova¹ ✉, Abdul-Hamid D. Aliyev², Savat I. Zakieva^{1, 2}, Zaira N. Maksudova², Maisarat T. Mikailova¹

¹Dagestan Center for Eye Microsurgery, 12/2, Khalilov St., 368305, Kaspiysk, Russia

²Dagestan State Medical University, 1, Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia

maryam.magomedova.1989.22@mail.ru

Purpose: to analyze clinico-functional and aberrometric parameters of patients with the neovascular form of age-related macular degeneration (nAMD) treated by the anti-VEGF drug brolucizumab. **Material and methods.** The study involved 59 patients (59 eyes) aged 55 to 75 years, divided into two groups depending on the type of treatment. Group 1 consisted of 25 patients (25 eyes) who had previously received no anti-VEGF therapy and Group 2 had 34 patients (34 eyes) with an active nAMD form, who had previously been given anti-angiogenic therapy with aflibercept. All patients averagely received 5.48 ± 1.5 brolucizumab injections in the "treat and extend" mode: 3 loading injections with monthly checkups followed by elongated intervals reaching 8 weeks. The treatment effectiveness was estimated by the change in maximum corrected visual acuity (MCVA) as measured by precision visometry, the aberrations parameters of the optical system of the eye, and the thickness of the central retinal zone (CRZ). In addition, the height of retinal pigment epithelium (RPE) detachment, the presence of intraretinal fluid (IRF), subretinal fluid (SRF), and fluid under RPE. **Results.** In group 1, BCVA whose initial value was 0.37 ± 0.16 reached 0.78 ± 0.25 ($p = 0.02$) by the end of treatment, while in group 2, the value rose from 0.35 ± 0.18 to 0.62 ± 0.22 ($p = 0.02$). After the 5th injection, Group 1 showed a statistically significant decrease in TCZV (ave. by $270.17 \pm 92.37 \mu\text{m}$, $p = 0.05$), while Group 2 showed a less pronounced morphological result (a decrease from 480.54 ± 174.22 to 320.32 ± 109.53 , $p < 0.05$). Both groups also showed, after the 5th injection, a decrease in the cumulative frequency of occurrence of various types of fluid ($p < 0.02$). A decrease in all components of higher order aberrations was also noted after the first 3 injections; this result remained stable until the end of the observation period ($p = 0.04$). **Conclusion.** In Group 1 patients, we succeeded in achieving high morphological and functional results and maintaining them at a stable level until the end of the observation period. Group 2, patients with an active nAMD, previously treated with other anti-VEGF preparations, showed a less pronounced, though stable improvement in morphofunctional parameters.

Keywords: age-related macular degeneration; neovascularization; inhibitors of neo-angiogenesis; higher orders aberrations

Conflict of interest: there is no conflict of interests.

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

For citation: Magomedova M.M., Aliyev A.-H.D., Zakieva S.I., Maksudova Z.N., Mikailova M.T. Clinical, functional and aberrometric parallels in the treatment of the neovascular form of age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 13-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-13-18>

Неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации (нВМД) является основной причиной снижения центрального зрения у лиц старшей возрастной группы. В основе данного заболевания лежит патологический неовангиогенез, характеризующийся ростом новообразованных сосудов с последующими экссудативными и геморрагическими осложнениями [1, 2].

Согласно данным ВОЗ, распространенность ВМД у лиц старше 60 лет составляет около 20 %, а к 2050 г. она возрастет до 33 % [1, 3]. В России заболеваемость ВМД варьирует в пределах от 14 до 46 % у лиц старше 65 лет [1]. Повышение уровня развития медицины на современном этапе приводит к увеличению продолжительности жизни, что в свою очередь ведет к увеличению числа заболевших в 1,5 раза [4–6].

Поскольку патологическая неоваскуляризация является важным элементом в развитии нВМД, фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) представляет собой мишень для терапевтического вмешательства у пациентов, страдающих данной патологией. Многочисленные клинические исследования показали

высокую эффективность анти-VEGF препаратов при лечении нВМД, в результате применения которых происходит угнетение активности неоваскулярной мембраны и прекращение экстравазального выхода жидкости [7, 8].

Несмотря на достигнутые успехи в терапии нВМД за последние 15–20 лет, в настоящее время является актуальной проблема достижения баланса между улучшением анатомических и функциональных показателей и снижением нагрузки на пациента, связанной с частыми инъекциями и регулярным контролем. Этот факт обуславливает необходимость применения препаратов пролонгированного действия, в частности анти-VEGF препарата Бролуцизумаб. Данный препарат представляет собой одноцепочечный фрагмент гуманизированного антитела (ScFv, single-chain variable fragment), который является наименьшей функциональной единицей антитела и сохраняет полную связывающую способность с намеченной мишенью. Молекулярная масса бролуцизумаба составляет 26 кДа, что намного меньше, чем бевацизумаба (149 кДа), афлиберцепта (115 кДа) или ранибизумаба (48 кДа) [2, 9, 10]. Меньшая молекулярная масса обеспечивает более эффек-

тивное проникновение через слои сетчатки и сосудистую оболочку, чем других анти-VEGF молекул [3–5]. Препарат одобрен для использования в США в 2019 г., а также прошел регистрацию в Министерстве здравоохранения РФ в 2020 г.

Как известно, зрительное восприятие зависит от разрешающей способности сетчатки, дифракции света в области зрачка и оптических сред глаза [11, 12]. В результате морфологических нарушений в макулярной зоне у пациентов с нВМД в первую очередь происходит нарушение зрительного восприятия. Для оценки зрительных функций нами разработаны тест-объект и таблица для прецизионной визометрии (патент РФ на изобретение № 2695919 от 31.07.2018). Главной отличительной особенностью предложенного тест-объекта является наличие разрыва в виде круга, что позволяет устранить феномен «закругления углов» за счет меридиональной равномерности детали предъявляемого тест-объекта [11, 12].

В последние годы предметом активного изучения является влияние аберраций оптической системы глаза на зрительные функции и качество зрительного изображения [13–14]. Так, при нарушении структуры макулярной зоны возникают аберрации высшего порядка, что в свою очередь отрицательно сказывается на качестве зрения [15–18]. В этой связи возникает необходимость проведения суммарной aberromетрии для оценки динамики аберраций высшего порядка, что позволит более качественно оценить изменения зрительных функций у пациентов с нВМД.

ЦЕЛЬ работы — анализ клинико-функциональных и aberromетрических показателей пациентов с нВМД при использовании для лечения анти-VEGF препарата Бролуцизумаб.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2021 по 2023 г. в ГБУ НКО «Дагестанский центр микрохирургии глаза» обследовано 59 пациентов (59 глаз) в возрасте от 55 до 75 лет с нВМД, которые были разделены на две группы: 1-я группа — 25 пациентов (25 глаз), ранее не получавших анти-VEGF терапию, и 2-я группа — 34 пациента (34 глаза) с активностью нВМД на фоне ранее проводимой антиангиогенной терапии (пациенты получили $8,5 \pm 6,5$ инъекции препарата Афлиберцепт за $12,5 \pm 3,1$ мес согласно режиму treat and extend).

Критериями включения в исследование явились диагноз нВМД с любым типом хориоидальной неоваскуляризации и выполнение не менее 3 инъекций препарата Бролуцизумаб. Для достоверного анализа данных оптической когерентной томографии (ОКТ) и суммарной aberromетрии в исследование были включены пациенты с артефакцией и отсутствием выраженных деструктивных изменений стекловидного тела, что позволило минимизировать уровень аберраций, возникающих за счет изменения оптических свойств хрусталика и стекловидного тела.

Критериями исключения были наличие сопутствующей ретиальной патологии, различных воспалительных заболеваний глаза и снижение прозрачности оптических сред.

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, а также ОКТ высокого разрешения (RTVue XR 100 «AVANTI» OPTOVUE, США), прецизионная визометрия с использованием оригинального тест-объекта и суммарная aberromетрия с помощью анализатора оптических сред глаза OPD-Scan III (Nidek, Япония).

С помощью ОКТ оценивались следующие параметры: толщина центральной зоны сетчатки (ТЦЗС), наличие интра- и субретинальной жидкости (ИРЖ и СРЖ), а также наличие отслойки пигментного эпителия сетчатки (ПЭС)

и жидкости под ПЭС. Оценка активности процесса проводилась по наличию ИРЖ или СРЖ, по повышению высоты отслойки ПЭС и наличию жидкости под ПЭС.

Прецизионную визометрию проводили с помощью таблицы с оригинальными тест-объектами, размер которых соответствовал принципу логарифмической прогрессии со знаменателем прогрессии 1,25 [8, 11, 12]. Динамику максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) оценивали по количеству тест-объектов, корректно прочитанных пациентом.

Суммарная aberromетрия проводилась на анализаторе оптических сред глаза OPD Scan III путем определения уровня среднеквадратичного отклонения волнового фронта, обозначаемого как RMS (root mean square), равного 0,038 мкм или менее $\frac{1}{4}$ длины волны оптического пути. Определяли величину аберраций 3-го и 4-го порядка: вертикальный трейлоид, кому и величину сферической аберрации [18].

Анти-VEGF препарат Бролуцизумаб вводился интравитреально по стандартной методике в стерильных условиях. В обеих группах после трех последовательных ежемесячных инъекций пациентов переводили на режим введения один раз в 8 нед. При повышении активности процесса интервал между инъекциями сокращали до одной инъекции каждые 4 нед, при стабилизации процесса интервал между инъекциями увеличивали до 12 нед [13, 14].

Статистическая обработка клинического материала проводилась с помощью программного пакета MedCalc 18.4.1. (MedCalc Software, Бельгия). Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Однофакторный дисперсный анализ с повторениями использовали для оценки статистической значимости различий МКОЗ до лечения и после выполнения 3 инъекций. Статистическую значимость изменения частоты обнаружения ИРЖ, СРЖ и жидкости под ПЭС оценивали с помощью теста χ^2 . Частоту выявления различных типов жидкости сравнивали с помощью U-критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее количество выполненных инъекций препарата Бролуцизумаб в 1-й группе составило $5,23 \pm 2,21$. Повышение остроты зрения уже после 1-й инъекции зарегистрировано в 60 % случаев (18 глаз). Максимальное повышение остроты зрения по данным прецизионной визометрии наблюдалось после 5-й инъекции и составило $0,78 \pm 0,02$ в 89 % случаев (20 глаз) ($p = 0,02$) (табл. 1).

При анализе морфологических результатов обнаружено значимое снижение ТЦЗС у пациентов 1-й группы уже после 3-й инъекции — $356,89 \pm 92,37$ мкм с последующим снижением до $270,17 \pm 149,82$ мкм ($p \leq 0,05$) (табл. 1) после 5-й инъекции, а также статистически значимое сокращение высоты отслойки ПЭС с исходной $342,06 \pm 323,59$ мкм до $150,55 \pm 112,96$ мкм после 5-й инъекции ($p = 0,04$) (табл. 1). Частота обнаружения ИРЖ исходно составила 16,5 %, а после 5-й инъекции ИРЖ отсутствовала — 0,0 % ($p = 0,022$).

Частота обнаружения СРЖ исходно составила 78,9 %, после 5-й инъекции — 10,7 % ($p < 0,002$) (табл. 2). Жидкость под ПЭС исходно отмечалась в 85,7 %, после 5-й инъекции — в 10,2 % ($p = 0,002$) (табл. 2). В дальнейшем изменений кумулятивной частоты встречаемости различных типов жидкости не было.

В ходе лечения наблюдалось значительное уменьшение всех компонентов аберраций оптической системы

Таблица 1. Морфофункциональные изменения глаз пациентов на фоне терапии препаратом Бролуцизумаб
Table 1. Morphological and functional changes in patients eyes during therapy with brolocizumab

Показатель Parameter	Группа Group	До лечения Before therapy	После 1 ИВИ After 1 st IVI	После 3 ИВИ After 3 rd IVI	После 5 ИВИ After 5 th IVI
Острота зрения Visual acuity	1	0,37 ± 0,16	0,45 ± 0,02	0,56 ± 0,02	0,78 ± 0,25*
	2	0,35 ± 0,18	0,40 ± 0,2	0,51 ± 0,2	0,62 ± 0,22*
Высота отслойки ПЭС, мкм RPE detachment height, μm	1	342,06 ± 323,59	194,18 ± 181,36	169,00 ± 172,36	150,55 ± 112,96*
	2	351,12 ± 173,91	223,05 ± 107,42	190,71 ± 103,42	167,11 ± 101,03
ТЦЗС, мкм CRT, μm	1	452,13 ± 108,79	384,55 ± 80,35	356,89 ± 92,37*	270,17 ± 149,82*
	2	480,54 ± 174,22	470,27 ± 99,47	371,32 ± 100,40	320,32 ± 109,53*

Примечание. ПЭС — пигментный эпителий сетчатки, ТЦЗС — толщина центральной зоны сетчатки, * — различие с исходным показателем достоверно, $p \leq 0,05$.

Note. RPE — retinal pigment epithelium, CRT — central retinal thickness, * — difference with the initial level is significant, $p \leq 0.05$.

Таблица 2. Частота обнаружения различных видов жидкости в сетчатке на фоне терапии препаратом Бролуцизумаб у пациентов 1-й и 2-й группы, %
Table 2. Frequency of the presence of various types of fluid in the retina during therapy with brolocizumab in patients of group 1 and 2, %

Признак Sign	Группа Group	До лечения Before therapy	После 1 ИВИ After 1 st IVI	После 3 ИВИ After 3 rd IVI	После 5 ИВИ After 5 th IVI
ИРЖ IRF	1	16,5	9,1	7,2	0*
	2	34,2	12,3	27,8	18,7*
СРЖ SRF	1	78,9	35,2	22,3	10,7*
	2	81,5	57,1	45,7	47,6*
Жидкость под ПЭС Fluid under RPE	1	85,7	35,1	27,2	10,2*
	2	96,2	45,7	36,8	34,2*

Примечание. ИВИ — интравитреальная инъекция, ИРЖ — интратетинальная жидкость, СРЖ — субретинальная жидкость, * — различие с исходным показателем достоверно, $p < 0,05$.

Note. IVI — intravitreal injection, IRF — intraretinal fluid, SRF — subretinal fluid, * — difference with the initial level is significant, $p < 0.05$.

Таблица 3. Аберрации высших порядков пациентов 1-й и 2-й группы до и после лечения
Table 3. Higher order aberrations in patients of group 1 and 2 before and after treatment

Параметр Parameter	Группа Group	До лечения Before therapy	После 1 ИВИ After 1 st IVI	После 3 ИВИ After 2 nd IVI	После 5 ИВИ After 5 th IVI
НО-RMS, мм HO-RMS, mm	1	6,01 ± 0,71	5,56 ± 0,20*	4,42 ± 0,10*	1,98 ± 0,11*
	2	6,51 ± 0,45	5,83 ± 0,37	4,79 ± 0,16	4,67 ± 0,18
Т. Сoma, мкм T. Coma, μm	1	2,239 ± 0,830	1,112 ± 0,650*	1,102 ± 0,560*	0,31 ± 0,08*
	2	2,321 ± 0,760	2,101 ± 0,640	1,506 ± 0,560	1,482 ± 0,380
Т. Trefoil, мкм T. Trefoil, μm	1	1,078 ± 0,250	1,054 ± 0,070*	0,402 ± 0,480*	0,321 ± 0,020*
	2	1,102 ± 0,270	1,093 ± 0,040	1,071 ± 0,220	0,515 ± 0,710*
Т. Sphera, мкм T. Sphera, μm	1	2,762 ± 0,260	2,541 ± 0,400*	1,165 ± 0,370*	1,101 ± 0,040*
	2	3,181 ± 0,260	2,923 ± 0,760	2,753 ± 0,230	1,328 ± 0,090*

Примечание. * — различие с исходным показателем достоверно, $p < 0,05$.

Note. * — difference with the initial level is significant, $p < 0.05$.

глаза. Анализ динамики уровня аберраций высших порядков (АВП) позволил выявить, что у пациентов 1-й группы статистически значимое снижение их значений наблюдалось уже после 1-й инъекции (табл. 3). Исходно величина НО-RMS составляла $6,01 \pm 0,71$ мм, а после 5-й инъекции — $1,98 \pm 0,11$ мм ($p = 0,02$) (табл. 3). Величина Т. Сoma снизилась с исходного уровня в $2,239 \pm 0,830$ до $0,31 \pm 0,08$ мкм после 5-й инъекции. Величина Т. Trefoil исходно составила $1,078 \pm 0,250$ мкм, после 5-й инъекции — $0,321 \pm 0,020$ мкм ($p = 0,02$). Величина сферической аберрации (Т. Sphera), исходно составлявшая $2,762 \pm 0,260$ мкм, после 5-й инъекции снизилась до $1,101 \pm 0,040$ мкм ($p = 0,02$) (табл. 3).

Во 2-й группе, ранее получавшей лечение афлиберцептом и не показавшей положительной динамики морфологических параметров сетчатки, выполнено в среднем $5,73 \pm 0,90$ инъекции бролуцизумаба. МКОЗ, исходно

составлявшая $0,35 \pm 0,18$, после 5-й инъекции повысилась до $0,62 \pm 0,22$ ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

Выявлено снижение ТЦЗС, которая исходно составляла $480,54 \pm 174,22$ мкм, а после 5-й инъекции — $320,32 \pm 109,53$ мкм ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

Частота обнаружения ИРЖ достоверно снизилась с 34,2 до 18,7 % ($p = 0,22$) после 5-й инъекции (табл. 2). Частота обнаружения СРЖ также снизилась с 81,5 до 47,6 % после 5-й инъекции ($p < 0,002$) (см. табл. 2). Аналогичную динамику показала частота обнаружения жидкости под ПЭС: снизилась с исходного значения в 96,2 до 34,2 % после 5-й инъекции ($p = 0,002$) (см. табл. 2). При этом уменьшение высоты отслойки ПЭС было статистически незначимо — с $351,12 \pm 173,91$ до $167,11 \pm 101,03$ мкм после 5-й инъекции ($p > 0,05$) (см. табл. 1).

По данным суммарной аберрометрии у пациентов 2-й группы отмечалось снижение уровня АВП. Так, ис-

ходно величина НО-RMS составляла $6,51 \pm 0,45$ мм, после 5-й инъекции — $4,67 \pm 0,18$ мм ($p > 0,05$) (табл. 3). Величина Т. Сота, исходно составлявшая $2,321 \pm 0,760$ мкм, после 5-й инъекции снизилась до $1,482 \pm 0,380$ мкм, а величина Т. Trefoil уменьшилась с $1,102 \pm 0,270$ до $0,515 \pm 0,710$ мкм ($p < 0,05$). После 5-й инъекции снизилась также величина Т. Sphera с $3,181 \pm 0,260$ до $1,328 \pm 0,090$ мкм ($p < 0,05$) (табл. 3).

Динамика показателей АВП достоверно коррелировала с показателями МКОЗ и изменениями ТЦЗС ($p = 0,001$). Так, при наличии элевации макулярной зоны и уменьшении оси глаза происходит рост всех компонентов аберраций, в наибольшей степени аберрации высшего порядка (НО), аберрации 3-го порядка (Т. Сота), трейфола (Т. Trefoil) и сферической аберрации (Т. Sphera).

За весь период наблюдения осложнений в виде внутриглазного воспаления и повышения внутриглазного давления у пациентов как 1-й, так и 2-й группы не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. Применение анти-VEGF препарата Бролуцизумаб у пациентов, ранее не получавших антиангиогенную терапию, обеспечивает стойкое улучшение остроты зрения (в среднем на 0,41 в 89 % случаев) за короткий период времени.

2. Использование оригинального тест-объекта, адаптированного в современную таблицу ETDRS, позволяет прецизионно оценить динамику остроты зрения и исключить ряд факторов, отрицательно влияющих на достоверность полученных данных.

3. Проведение суммарной аберрометрии позволяет оценить динамику аберраций высших порядков, индуцированных изменениями морфологических параметров сетчатки и степень их влияния на качество оптической системы глаза.

4. У пациентов с нВМД, резистентных к препарату Афлиберцепт, лечение препаратом Бролуцизумаб позволяет в 32 % добиться восстановления морфологического профиля сетчатки и в 58 % случаев — повышения зрительных функций.

Литература/References

- Будзинская М.В., Афанасьева М.А., Плюхова А.А. и др. Эффективность анти-VEGF терапии неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации при различных типах локализации экссудативной жидкости. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (6): 12–7. [Budzinskaya M.V., Afanas'eva M.A., Plyuhova A.A., et al. Efficacy of anti-VEGF therapy for neovascular form of age-related macular degeneration in various types of exudative fluid localization. *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (6): 12–7 (In Russ.)]. doi:10.17116/oftalma202113706112
- Коняев Д.А. Геронтологические особенности и математическое прогнозирование возрастной макулярной дегенерации. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2020; 19 (1): 133–7. [Konayev D.A. Gerontological features and mathematical prediction of age-related macular degeneration. *System analysis and control in biomedical systems*. 2020. 19 (1): 133–7 (In Russ.)]. doi:10.25987/VSTU.2020.19.1.019
- Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Васильева М.А. и др. Роль различных типов локализации ретиальной «жидкости» как прогностических биомаркеров в выборе режима антиангиогенной терапии при возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (6): 227–34. [Fursova A.Zh., Derbeneva A.S., Vasil'eva M.A., et al. The role of various types of manifestation of retinal “fluid” as prognostic biomarkers in the

- choice of antiangiogenic therapy regimen for age-related macular degeneration. *Vestnik oftal'mologii*. 2020; 136 (6): 227–34 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2020136062227
- Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two Phase III pivotal trials of brodalumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2022; 238:157–72. doi: 10.1016/j.ajo.2022.01.004
- Chakravarthy U, Pillai N, Syntosi A, et al. Association between visual acuity, lesion activity markers and retreatment decisions in neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2020 Dec; 34 (12): 2249–56. doi: 10.1038/s41433-020-0799-y
- Hussain RM, Weng CY, Wyckoff CC, Gandhi RA, Hariprasad SM. Abicipar pegol for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Sep; 20 (9): 999–1008. doi: 10.1080/14712598.2020.1782379
- Ferro Desideri L, Traverso CE, Nicolo M. Abicipar pegol: an investigational anti-VEGF agent for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020 Jul; 29 (7): 651–8. doi: 10.1080/13543784.2020.1772754
- Nguyen QD, Das A, Do DV, et al. Brodalumab: Evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020; 127: 963–76. doi:10.1016/j.ophtha.2019.12.031
- Zhou X-Y, Wang L, Zhou X-T, Yu -Q. Wavefront aberration changes caused by a gradient of increasing accommodation stimuli. *Eye*. 2015; 29: 115–21. doi.org/10.1038/eye.2014.244
- Wong WL. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2 (2): 106–16. doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1
- Алиев А.-Г.Д., Алиев А.А., Нурудинов М.М. Оптитип и таблица для прецизионных визометрических исследований. *Российский офтальмологический журнал*. 2019; 12 (4): 8–12. [Aliiev A.-G.D., Aliiev A.A., Nurudinov M.M. Optotype and table for precision visometric studies. *Russian ophthalmological journal*. 2019; 12 (4): 8–12 (In Russ.)]. doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-8-12
- Алиев А.-Г.Д., Нурудинов М.М., Алиева М.А.-Г. Эволюция методов исследования остроты зрения. *The EYE ГЛАЗ*. 2019; 21 (4 (128)): 7–14. [Aliiev D.A., Nurudinov M.M., Aliieva M.A. The evolution of visual acuity test methods. *The EYE GLAZ*. 2019; 21 (4 (128)): 7–14 (In Russ.)]. https://doi.org/10.33791/2222-4408-2019-4-7-14
- Магомедова М.М., Нурудинов М.М., Алиев А.-Г.Д. и др. Сравнительный анализ и оценка достоверности методов исследования остроты зрения у пациентов с макулярной патологией. *Вестник ДГМА*. 2018; 1: 56–9. [Magomedova M.M., Nurudinov M.M., Aliiev A.-G.D. Comparative analysis and assessment of the reliability of methods for studying visual acuity in patients with macular pathology. *Vestnik DGMA*. 2018; 1: 56–9 (In Russ.)]. https://doi.org/10.33791/2222-4408-2019-4-7-14
- Нероев В.В., Тарутта Е.П., Арутюнян С.Г. и др. Параметры волнового фронта и аккомодации в разных условиях коррекции при миопии и гиперметропии. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (5): 15–20. [Neroev V.V., Tarutta E.P., Arutyunyan S.G., et al. Parameters of the wave front and accommodation in different conditions of correction in myopia and hyperopia. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134 (5): 15–20 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma201813405115
- Алиев А.-Г.Д., Исмаилов М.И. Клиническая классификация аберраций оптической системы глаза человека и их роль в офтальмохирургии. *Вестник ОГУ*. 2004; 1: 177–9. [Aliiev A.-G.D., Ismailov M.I. Clinical classification of aberrations of the human eye optical system and their role in ophthalmic surgery. *Vestnik OGU*. 2004; 1: 177–9 (In Russ.)].
- Балашевич Л.И., Качанов А.Б., Варавка А.А. и др. Клиническая аберрометрия при патологии хрусталика. *Вестник ОГУ*. 2013; 4: 36–9. [Balashevich L.I., Kachanov A.B., Varavka A.A., et al. Clinical aberrometry in the pathology of the lens. *Vestnik OGU*. 2013; 4: 36–9 (In Russ.)].
- Качанов А.Б., Корников В.В., Бауэр С.М. и др. Уточненный статистический анализ аберраций высших порядков и тотальных аберраций у пациентов с эметропией и аномалиями рефракции. *Российский журнал биомеханики*. 2019; 23 (2): 184–96. [Kachanov A.B., Kornikov V.V., Bauer S.M., et al. Refined statistical analysis of higher order aberrations and total aberrations in patients with emmetropia and refractive errors. *Russian journal of biomechanics*. 2019; 23 (2): 184–96 (In Russ.)].
- Tan Q, Zhang M, Liu LQ. Ocular higher-order aberrations in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013 Jan; 44 (1): 68–71. Chinese. PMID: 23600213

Вклад авторов в работу: М.М. Магомедова — сбор и анализ данных, написание статьи; А.-Г. Д. Алиев — замысел и дизайн исследования, редактирование и окончательное одобрение статьи для публикации; С.И. Закиева, З.Н. Максудова, М.Т. Микаилова — сбор, анализ и интерпретация данных.

Author's contribution: M.M. Magomedova — data collection and analysis, writing of the article; A.-H.D. Aliyev — study concept and design, editing and final approval of the article for publication; S.I. Zakieva, Z.N. Maksudova, M.T. Mikailova — data collection, analysis and interpretation.

Поступила: 24.04.2023. Переработана: 16.06.2023. Принята к печати: 19.06.2023

Originally received: 24.04.2023. Final revision: 16.06.2023. Accepted: 19.06.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ГБУ РД НКО «Дагестанский центр микрохирургии глаза» Минздрава Республики Дагестан, ул. Халилова, д. 12/2, Каспийск, 368305, Россия

² Дагестанский государственный медицинский университет, пл. Ленина, д. 1, Махачкала, Республика Дагестан, 367000, Россия

Марьям Магомедгаджиевна Магомедова — врач-офтальмолог отделения функциональной диагностики, лазерной и рефракционной хирургии¹

Абдул-Гамид Давудович Алиев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой глазных болезней № 1²

Сават Ибрагимовна Закиева — канд. мед. наук, заведующая отделением патологии сетчатки и лазерной хирургии¹ доцент кафедры глазных болезней № 1²

Заира Набиевна Максудова — канд. мед. наук, доцент кафедры глазных болезней № 1²

Майсарат Тинамагомедовна Микаилова — врач-офтальмолог отделения патологии сетчатки и лазерной хирургии¹

Для контактов: Марьям Магомедгаджиевна Магомедова, maryam.magomedova.1989.22@mail.ru

¹ Dagestan Center for Eye Microsurgery, 12/2, Khalilov St., 368305, Kaspiysk, Russia

² Dagestan State Medical University, 1, Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia

Maryam M. Magomedova — ophthalmologist, department of functional diagnostics, laser and refractive surgery¹

Abdul-Hamid D. Aliyev — Dr. of Med Sci., professor, head of chair of eye diseases # 1²

Savat I. Zakieva — Cand. of Med. Sci., head of the department of retinal pathology and laser surgery¹, associate professor of chair of eye diseases # 1²

Zaira N. Maksudova — Cand. of Med. Sci., associate professor of chair of eye diseases²

Maisarat T. Mikailova — ophthalmologist, department of retinal pathology and laser surgery¹

For contacts: Maryam M. Magomedova, maryam.magomedova.1989.22@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-19-24>



An assessment of the thickness of the retinal nerve fiber layer around the optic disc using spectral domain optical coherence tomography in myopia patients at an industrial hospital in India

Anamika Patel¹, Neha Singh Chauhan², Chitra Sunov³, Ankit Singh², Anuj Singh² ✉

¹ BALCO Hospital, Balco Nagar, Korba, Chhattisgarh, 495684, India

² United Institute of Medical Sciences, United University, Uttar Pradesh, 211012, India

³ Jawaharlal Nehru Hospital and Research Center, Steel Plant, Sector 9, Bhilai, Chhattisgarh, 490009, India
kshatriyanuj@gmail.com

*Myopia is rising as a silent epidemic across the globe with marked ocular morbidity and pathological changes. The retinal nerve fiber layer (RNFL) thinning is indicative of glaucomatous damage; it remains uncertain whether RNFL thickness would vary with the refractive status of the eye. It is therefore important to investigate whether any correlation exists between RNFL measurements and axial length/refractive error in myopia. **Purpose.** To assess the peripapillary RNFL thickness by spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) and to determine the correlation between axial length and peripapillary RNFL thickness in myopia patients. **Material and methods.** A total of 100 patients (200 eyes) with low, moderate and high myopia (ave -3.58 ± 2.45 D) aged 15 to 40 years were examined to assess the peripapillary RNFL thickness by SD-OCT and to determine the correlation between axial length (AL) and peripapillary RNFL thickness myopia patients. **Results.** Average 360-degree RNFL thickness (mean $\pm$ SD) was $92.25 \pm 10.04 \mu\text{m}$. In the low myopic group this parameter was $98.82 \pm 6.67 \mu\text{m}$, in the moderate myopic group — $89.28 \pm 5.23 \mu\text{m}$, and in the high myopic group — $78.54 \pm 7.32 \mu\text{m}$. The average 360-degree mean RNFL thickness in patients with AL < 24 mm was $100.06 \pm 5.92 \mu\text{m}$, in patients with AL between 24–26 mm — $89.48 \pm 4.59 \mu\text{m}$, and in patients with AL > 26 mm — $78.2 \pm 6.77 \mu\text{m}$. There was significant association between thinning of the average 360-degree RNFL thickness with increasing degree of myopia and AL ($p < 0.0001$). **Conclusion.** The study shows RNFL thickness decreases with increase in refractive error and increase in axial length of myopic eyes. The degree of myopia may affect the RNFL thickness differently.*

Keywords: myopia; retinal nerve fiber layer; spectral domain optical coherence tomography

Conflict of interest: there is no conflict of interests.

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

For citation: Patel A., Chauhan N.S., Sunov C., Singh Ank., Singh A. An assessment of the thickness of the retinal nerve fiber layer around the optic disc using spectral domain optical coherence tomography in myopia patients at an industrial hospital in India. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 19-24 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-19-24>

Толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с миопией, обследованных в промышленной больнице Индии с помощью спектральной оптической когерентной томографии

Анамика Патель¹, Неха Сингх Чаухан², Читра Сунов³, Анкит Сингх², Анудж Сингх²✉

¹ Больница BALCO, Балко Нагар, Корба, Чхаттисгарх, 495684, Индия

² Объединенный институт медицинских наук, Праяградж, Уттар-Прадеш, 211012, Индия

³ Больница и исследовательский центр Джавахарлала Неру, сектор 9, Бхилаи, Чхаттисгарх, 490009, Индия

По всему миру наблюдается эпидемический рост заболеваемости близорукостью с патологическими изменениями глаз миопического генеза. Истончение слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) ассоциировано с глаукомным поражением, но остается неясным, меняется ли толщина СНВС в зависимости от рефракционного статуса глаза. В связи с этим важно выяснить, существует ли какая-либо корреляция между толщиной СНВС и аксиальной длиной/аномалией рефракции при близорукости. **Цель работы** — оценить толщину перипапиллярного слоя СНВС с помощью спектральной оптической когерентной томографии (SD-ОКТ) и определить корреляцию между длиной передне-задней оси (ПЗО) глаза и толщиной перипапиллярного СНВС у пациентов с миопией различной степени. **Материал и методы.** Перипапиллярную толщину СНВС измеряли методом SD-ОКТ у 100 пациентов (200 глаз) с миопией слабой, средней и высокой степени (в среднем $-3,58 \pm 2,45$ дптр) в возрасте от 15 до 40 лет и оценивали корреляцию ее значений с длиной ПЗО. **Результаты.** Средняя толщина СНВС на 360° (mean $\pm$ SD) составила $92,25 \pm 10,04$ мкм. В группе слабой миопии величина этого показателя была $98,82 \pm 6,67$ мкм, в группе миопии средней степени — $89,28 \pm 5,23$ мкм, в группе высокой миопии — $78,54 \pm 7,32$ мкм. Средняя толщина СНВС на 360° у пациентов с ПЗО < 24 мм составила $100,06 \pm 5,92$ мкм, у пациентов с ПЗО от 24 до 26 мм — $89,48 \pm 4,59$ мкм, а у пациентов с ПЗО > 26 мм — $78,2 \pm 6,77$ мкм. Выявлена значительная связь между уменьшением средней толщины СНВС на 360° с увеличением степени миопии и ПЗО ($p < 0,0001$). **Заключение.** Толщина СНВС уменьшается с увеличением аномалии рефракции и увеличением ПЗО близоруких глаз. Степень миопии может по-разному влиять на толщину СНВС.

Ключевые слова: миопия; слой нервных волокон сетчатки; спектральная оптическая когерентная томография

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Патель А., Чаухан С.Н., Сунов Ч., Сингх Анк., Сингх А. Толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с миопией, обследованных в промышленной больнице Индии с помощью спектральной оптической когерентной томографии. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 19–24. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-19-24>

Myopia is worldwide common type of refractive error and is a major threat for visual health. In some of the Asia-Pacific countries, the increase in prevalence has reached an epidemic scale. As Singapore estimates, 38.7% of adults are myopic, while 9.1% are high myopes [1]. The ocular morbidity related to myopia presents a major public health concern. Global prevalence of myopia in 2010 was 28.3% and this is projected to increase to 33.9% of the global population in 2020 and 49.8% in 2050 [2].

In India population-based studies, myopia prevalence ranged from 3.6 to 36.5%, while school-based and hospital-based studies reported rates of 7.5 to 8.6% and 9%, respectively [3–6]. Notably, studies primarily encompassed individuals 15–40 years, Tamil Nadu's population over 39 years rates varied between 17 and 31% [7]. In Pondicherry a single study observed a prevalence of 35.6% in those 15–39 years [8]. Additionally, R. Prema et al. noted higher prevalence in rural (31%) than urban areas (17%) [8, 9]. In Chattisgarh the prevalence of myopia among adults aged more than 15 years found to be 21.2% [10].

Myopia, particularly high myopia, results in marked pathologic changes, such as posterior staphyloma, scleral thinning, large tilted optic discs, Fuchs' spot, large cup to disc ratios, thin lamina cribrosa and localized retinal nerve fiber layer (RNFL) defects. The myopic eyeball is enlarged with the increase of axial length and stretching beyond normal dimensions, which may lead to the thinning of the retina [11–13].

The axial length (AL) is the distance between the anterior surface of the cornea and the fovea in retina. A 1 mm error in AL measurement results in a refractive error of approximately 2.35 D in a 23.5 mm eye. A 1-mm elongation of AL without other compensation is equivalent to a myopic shift of -2 or -2.5 D [14].

One of the potentially blinding ocular diseases associated with myopia is glaucoma which is characterized by progressive degeneration of retinal ganglion cells. The risk of developing glaucoma is 2–3 times higher in myopic individuals than in non-myopic individuals [15]. However, the clinical diagnosis of glaucoma in such patients is challenging because of the pre-existing myopic changes in the retina and the optic disc [16]. Currently,

glaucoma is diagnosed by changes in the appearance of the optic disc, retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and visual field changes [17].

Optical coherence tomography (OCT) is an emerging as a powerful imaging technology for performing high-resolution cross-sectional imaging. It enables high-resolution evaluation of structures within the retina *in vivo* and tissue structure on the micron scale *in situ* and in real time [18]. It has become one of the most widely used equipment for assessing the fovea and peripapillary nerve fiber layer. The latest spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) provides reliable and reproducible high axial scanning resolution (< 10 μm) measurements of the peripapillary RNFL [19, 20].

Although RNFL thinning is indicative of glaucomatous damage, it remains uncertain whether RNFL thickness would vary with the refractive status of the eye. It is therefore important to investigate whether any correlation exists between RNFL measurements and axial length/refractive error in myopia, with regard to the observation that the risk of development of glaucoma is increased with an increasing degree of myopia.

OBJECTIVES

- 1. To assess the peripapillary RNFL thickness by spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) in myopia patients.
- 2. To determine the correlation between AL and peripapillary RNFL thickness myopia patients.

MATERIAL AND METHODS

After obtaining institutional ethical clearance, this hospital-based cross-sectional study was conducted under the Department of Ophthalmology, Jawaharlal Nehru Hospital and Research Centre, Bhilai Chhattisgarh, India for a period of September 2017 to August 2019. The study population consisted on myopia patients attending ophthalmology out-patient department for refractive error evaluation.

Inclusion Criteria. Myopia patients in the age 15 to 40 years, willing to participate and give informed consent.

Exclusion Criteria. 1) patients with a history of severe ocular trauma, previous intraocular or refractive surgery, refractive error other than myopia, amblyopia, strabismus, coexisting retinal diseases, uveitis, corneal abnormalities, media opacities and eyes with peripapillary atrophy, which may influence ONH edge detection; 2) diagnosed cases of all types of glaucoma, ocular hypertension or those with intraocular pressure (IOP) > 21 mm Hg in either eye; those showing evidence of a reproducible visual

field defects in either eye as detected using the Humphrey Visual Field analyzer; 3) patients with neurological disorder.

Sample Size. To calculate the sample size we have taken r (the sample correlation between average RNFL thickness and AL) = -0.314 from previous study [13].

$$N = \left(\frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{C(r)} \right)^2 + 3$$

Where, z_{α} = 1.96, Z_{β} = 0.842, $C(r)$ = 0.5 log (1+r/1-r), N = 78

To increase the power of the study and to avoid loss of data, a total sample size of 100 was taken.

A total of 100 myopic patients were randomly selected and recruited for the study with their informed consent, followed by history taking, clinical examination, refractive correction, intraocular pressure measurement, fundus examination, visual field testing, AL measurement and RNFL measurement by cirrus HD SD-OCT.

All 200 eyes were divided into three groups depending upon refractive status: low myopia with a spherical equivalent of (SE < -3.00 D), moderate myopia (SE between -3.00 D and -6.00 D), high myopia with a spherical equivalent of (SE > -6.00 D), and also depending upon the AL of the myopic eyes. The first group had an AL of < 24 mm, the second group had an AL of 24–26 mm, and the third group had an AL of > 26 mm.

RNFL measurement by Cirrus HD SD-OCT. SD-OCT imaging: The thickness of the peri-papillary RNFL was measured through the dilated pupil using SD-OCT (Cirrus 4000 HD OCT system, Version: 5.1.1.4). RNFL thickness was measured with the fast RNFL scanning protocol (256 A-scans). After proper alignment, three 200 × 200-cube optic disc scans were obtained per eye by centering a circle of fixed diameter (3.4 mm) on the disc. Centration around the optic nerve head was assessed by the operator subjectively by aligning the midpoints of the horizontal and vertical axes. Scans with signal strength below 6 were discarded, and the scan with the highest signal strength and least eye movement was selected. All scans were done by same operator. This scan determines the global RNFL thickness as well as the average RNFL thickness in the superior (46°–135°), nasal (136°–225°), inferior (226°–315°) and temporal (316°–45°) quadrants. Three consecutive readings for RNFL thickness were taken and averages computed. Repeat scans were taken if the signal strength of the scan indicated as poor on the display. Mean RNFL thickness was generated by automated computerized program in the analysis report and compared with the built in age-matched normative database.

RESULTS

Table 1 shows the age- and gender-wise distribution of study participants (n = 100). The participants belong to the 15–40 year age group, with the majority of cases (48%) at the age of 21–30 years. The male-female ratio in this study was 0.8:1.

Table 2 shows the distribution of study participants according to their degree of myopia and axial length. The total 200 eyes of 100 patients were categorized on the basis of low myopia, moderate myopia, and high myopia, and the observed values in each segment were 52%, 29.5%, and 18.5%, respectively. The mean refractive error was -3.58 ± 2.45 D. Similarly, the AL of observed myopic eyes was categorized as < 24 mm, 24–26 mm, and > 26 mm, and the observed values in each segment were 46.5%, 34.5%, and 19%, respectively. The mean AL was 24.55 ± 1.47 mm (mean ± SD).

Table 3 shows the average 360-degree mean RNFL thickness in the low myopic group was 98.82 ± 6.67 μm, in the moderate myopic group was 89.28 ± 5.23 μm, and in the high myopic group was 78.54 ± 7.32 μm. Average 360-degree RNFL thickness

Table 1. Distribution of study participants according to their age and gender
Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от возраста и пола

Age, years Возраст, лет	Myopic patients, % Пациенты с миопией, %
15-20	24
21-30	48
31-40	28
Gender Пол	
Male Мужчины	45
Female Женщины	55
Total Всего	100

(mean ± SD) in all 200 eyes was 92.25 ± 10.04 μm. The ‘p’ value was < 0.0001, which was significant. So there was a significant association between thinning of the average 360-degree RNFL thickness and an increasing degree of myopia.

Table 4 shows the average 360-degree mean RNFL thickness in patients with AL < 24 mm as 100.06 ± 5.92 μm, in patients with AL between 24–26 mm as 89.48 ± 4.59 μm, and in patients with AL > 26 mm as 78.2 ± 6.77 μm. Average 360-degree RNFL thickness (mean ± SD) in all 200 eyes was 92.25 ± 10.04 μm. The ‘p’ value was < 0.0001, which was significant. So there was a significant association between thinning of the average 360-degree RNFL thickness and increasing AL.

Table 5 reveals significant associations between AL and RNFL thickness in myopic patients using Pearson correlation analysis. The RNFL thickness at various quadrants demonstrated strong negative correlations with AL, indicating that as AL increases, the average and quadrant-specific RNFL thickness tends to decrease. Notably, these relationships were consistent for both the right and left eyes. The findings suggest a potential influence of AL on RNFL thickness, emphasizing the importance of considering ocular biometrics in assessing structural changes in myopic individuals, particularly in the context of clinical evaluations and interventions.

DISCUSSION

The study reported highest degree of myopia was seen in patients of 21–30 years of age followed by 31–40 years and 15–20 years. The mean spherical equivalent of refractive errors (SE) was -3.58 ± 2.45 D, ranges from -0.75 D to -12 D. SE in our study was comparable to N. Akhtar, et al [21]; the mean SE in their study was -3.25 ± 1.93 D (-0.5 to -7.37). D. Singh, et al [22] showed a greater mean SE because they chose a significantly more myopic sample, enriched for SE greater than 4 D (70% of their subjects).

The mean AL in our study was 24.55 ± 1.47 mm and ranges from 21.91 to 28.43 mm. Similar result observed by comparable to N. Akhtar, et al [21] and D. Singh, et al [22] and it was lower than the studies by S. Ahmed, et al [23].

There was a significant association between thinning of average 360 degree RNFL with increasing degree of myopia (p < 0.0001). So it is obvious from our study that Average 360 degree RNFL thickness decreases with increase in degree of myopia. Similar trend observed by D. Singh, et al [22], S. Ahmed, et al [23] and A. Kamath, et al [24]. However, our study result was dissimilar to the studies S. Hoh, et al [25] and S. Hsu, et al [26]. Explanation for this discrepancy is that the latter studies may have been limited by the poorer resolution of the earlier generation OCT and confocal laser devices and thus lower sensitivity.

The study reported decrease in average 360 degree RNFL thickness with increase in AL. There was a significant association between thinning of RNFL in average 360 degree with increase in AL (p < 0.0001). Average 360 degree RNFL thickness (mean ± SD) in all 200 eyes was 92.25 ± 10.04 μm. Similar result observed by MAR M. Akram, et al [27], he concluded that there was decrease in the average 360 degree RNFL thickness with increase in AL. C. Murugan, et al [28] also showed that there was a decrease in RNFL thickness in each quadrant with increase in AL. A. Dhami, et al [29] found that the average RNFL showed statistically significant thinning with the increasing AL.

CONCLUSION

The study reported RNFL thickness decreases with increase in refractive error and increase in AL of myopic eyes. The degree of myopia may affect the RNFL thickness differently. The SD-OCT provides better axial resolution and faster scanning for RNFL thickness measurement and it can be used as tool to predict myopia

Table 2. Distribution of study participants according to degree of myopia and axial length

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от степени миопии и величины ПЗО

Degree of myopia Степень миопии	Myopia Миопия n (%)	Axial length, mm ПЗО, мм	Myopic patients Пациенты с миопией n (%)
Low Слабая	104 (52)	< 24	93 (46.5)
Moderate Средняя	59 (29.5)	24–26	69 (34.5)
High Высокая	37 (18.5)	> 26	38 (19)
Total Всего	200 (100)	Total Всего	200 (100)
Refractive error -3-3.58±2.45 D Рефракция -3,58±2,45 дптр Mean ± SD		Axial length 24.55±1.47 mm ПЗО 24,55±1,47 мм	

Table 3. Average 360 degree mean RNFL thickness measurement in different degree of myopia

Таблица 3. Среднее значение толщины СНВС на 360° при различных степенях миопии

Degree of Myopia Степень миопии	No. of eyes Количество глаз n (%)	Mean RNFL thickness, μm Средняя толщина СНВС, мкм	p-value
Low Слабая	104 (52)	98.82 ± 6.67	< 0.0001
Moderate Средняя	59 (29.5)	89.28 ± 5.23	
High Высокая	37 (18.5)	78.54 ± 7.32	
Total Всего	200 (100)	92.25 ± 10.04	

Note. RNFL— retinal nerve fiber layer.
Примечание. СНВС — слой нервных волокон сетчатки.

Table 4. Average 360 degree mean RNFL thickness measurement of subgroups classified on AL

Таблица 4. Среднее значение толщины СНВС на 360° для подгрупп, классифицированных по ПЗО

Axial length, mm ПЗО, мм	No. of eyes Количество глаз n (%)	RNFL thickness, μm Толщина СНВС, мкм	p-value
< 24	93 (46.5)	100.06 ± 5.92	< 0.0001
24-26	69 (34.5)	89.48 ± 4.59	
> 26	38 (19)	78.2 ± 6.77	
Total Всего	200 (100)	92.25 ± 10.04	

Note. RNFL— retinal nerve fiber layer.
Примечание. СНВС — слой нервных волокон сетчатки.

progression. Prevalence of glaucoma is higher in myopic patients; thus, myopia may be a confounder in addition to being a risk factor.

Recommendation. For analyzing RNFL in myopic subjects, the normative database alone may be misleading, and refractive error and AL should always be considered in the interpretation of RNFL measurements. Knowledge and awareness about the risk of development of glaucoma among the myopic patients must be created.

Acknowledgments. The authors are grateful to Department of Ophthalmology J L N Hospital & Research Centre, Bhilai

for the supervision and crucial roles played in achieving the goal of the study. The authors would also like to extend their sincere gratitude to study participants who cooperated and participated in the realization of the present survey.

References/Литература

- Wong TY, Foster PJ, Hee J, et al. Prevalence and risk factors for refractive errors in adult Chinese in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Aug; 41 (9): 2486–94. PMID: 10937558
- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016 May; 123 (5): 1036–42. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006
- Khan SA. A retrospective study of low-vision cases in an Indian tertiary eye-care hospital. *Indian J Ophthalmol*. 2000 Sep; 48 (3): 201–7. PMID: 11217251
- Dandona R, Dandona L, Srinivas M, et al. Population-based assessment of refractive error in India: the Andhra Pradesh eye disease study. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2002; 30 (2): 84–93. doi: 10.1046/j.1442-6404.2002.00492.x
- Krishnaiah S, Srinivas M, Khanna RC, Rao GN. Prevalence and risk factors for refractive errors in the South Indian adult population: the Andhra Pradesh Eye disease study. *Clin Ophthalmol*. 2009; 3: 17–27. PMID: 19668540
- Prabhu AV, VeRS, Talukdar J, Chandrasekaran V. Prevalence of visual impairment in school-going children among the rural and urban setups in the Udupi district of Karnatak India: A cross-sectional study. *Oman J Ophthalmol*. 2019; 12 (3): 145–9. doi: 10.4103/ojo.OJO_190_2018
- Raju P, Ramesh SV, Arvind H, et al. Prevalence of refractive errors in a rural Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45 (12): 4268–72. doi:10.1167/iov.04-0221
- Prema R, George R, Sathyamangalam Ve R, et al. Comparison of refractive errors and factors associated with spectacle use in a rural and urban Indian population. *Indian J Ophthalmol*. 2008; 56 (2): 139–44. doi: https://doi.org/10.1167/iov.04-0221
- Joseph S, Krishnan T, Ravindran RD, et al. Prevalence and risk factors for myopia and other refractive errors in an adult population in India. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2018; 38 (3): 346–58. doi: 10.1111/opo.12447
- Agrawal D, Sahu A, Agrawal D. Prevalence of ocular morbidities among school children in Raipur district, India. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Feb; 68 (2): 340–4. doi: 10.4103/ijo.IJO_1454_19
- Kremmer S, Zadow T, Steuhl KP and Selnack JM. Scanning laser polarimetry in myopic and hyperopic subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004 Jun; 242 (6): 489–94. doi: 10.1007/s00417-004-0859-1
- Schweitzer KD, Ehmann D, Garcia R. Nerve fiber layer changes in highly myopic eyes by optical coherence tomography. *Can J Ophthalmol*. 2009 Jun; 44 (3): e13–6. doi: 10.3129/ijov-058
- Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia. *Lancet*. 2012 May 5; 379 (9827): 1739–48. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60272-4
- Meng W, Butterworth J, Malecaze F, Calvas P. Axial length of myopia: A review of current research. *Ophthalmologica*. 2011; 225 (3): 127–34. doi: 10.1159/000317072
- Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, et al. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountain Eye Study. *Ophthalmology*. 1999 Oct; 106 (10): 2010–5. doi: 10.1016/s0161-6420(99)90416-5
- Melo GB, Libera RD, Barbosa AS, et al. Comparison of optic disk and retinal nerve fiber layer thickness in nonglaucomatous and glaucomatous patients with high myopia. *Am J Ophthalmol*. 2006 Nov; 142 (5): 858–60. doi: 10.1016/j.ajo.2006.05.022
- Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*. 2000 Jan-Apr; 2 (1–2): 9–25. doi: 10.1038/sj.neo.7900071
- Ayktut V, Öner V, Taş M, Işcan Y, Ağaçhan A. Influence of axial length on peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children: a study by RTVue spectral-domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2013 Dec; 38 (12): 1241–7. doi: 10.3109/02713683.2013.820328
- Sowmya V, Venkataramanan VR, Prasad V. Effect of refractive status and axial length on peripapillary retinal nerve fibre layer thickness: An analysis

Table 5. Correlation matrix of RNFL thickness in different quadrants and AL in right (RE) and left (LE) eyes of myopic patients

Таблица 5. Корреляционная матрица толщины СНВС в разных квадрантах и ПЗО в правом (OD) и левом (OS) глазах пациентов с близорукостью

Variables Name Показатели	Statistics Статистика	Axial Length, RE, mm ПЗО, OD, мм	Axial Length, LE, mm ПЗО, OS, мм
RNFL Thickness_avg 360_RE, µm Толщина СНВС, сред. 360_OD, мкм	r-value	-.861**	-.684**
	p-value	.000	.000
RNFL Thickness_avg 360_LE, µm Толщина СНВС, сред. 360_OS, мкм	r-value	-.809**	-.899**
	p-value	.000	.000
RNFL Thickness_sup quad_RE, µm Толщина СНВС_верх. квад_OD, мкм	r-value	-.850**	-.673**
	p-value	.000	.000
RNFL Thickness_sup quad_LE, µm Толщина СНВС_верх. квад_360_OS, мкм	r-value	-.734**	-.837**
	p-value	.000	.000
RNFL Thickness_inf quad_RE, µm Толщина СНВС_нижн. квад_360_OD, мкм	r-value	-.847**	-.664**
	p-value	.000	.000
RNFL Thickness_inf quad_LE, µm Толщина СНВС_нижн. квад_360_OS, мкм	r-value	-.735**	-.859**
	p-value	.000	.000
RNFL Thickness_nasal quad_RE µm Толщина СНВС_назал. квад_360_OD, мкм	r-value	-.820**	-.658**
	p-value	.000	.000
RNFL Thickness_nasal quad_LE, µm Толщина СНВС_назал. квад_360_OS, мкм	r-value	-.745**	-.756**
	p-value	.000	.000
RNFL Thickness_temp quad_RE, µm Толщина СНВС_темп. квад_360_OD, мкм	r-value	-.594**	-.486**
	p-value	.000	.000
RNFL Thickness_temp quad_LE, µm Толщина СНВС_темп. квад_360_OS, мкм	r-value	-.499**	-.545**
	p-value	.000	.000

Note. ** — the correlation is reliable.

Примечание. ** — корреляционная связь достоверна.

- using 3D OCT. *J Clin Diagn Res*. 2015 Sep; 9 (9): NC01–4. doi: 10.7860/JCDR/2015/14112.6480
- Leung CK, Mohamed S, Leung KS, et al. Retinal nerve fiber layer measurements in myopia; an optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Dec; 47 (12): 5171–6. doi: 10.1167/iov.06-0545
- Akhtar N, Kausar A, Afzal F, Khalid Ali S, Hamid N. Peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measurements by Topcon SD-OCT in myopic patients. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2018, 28 (1): 26–30. doi: 10.29271/jcpsp.2018.01.26
- Singh D, Mishra SK, Agarwal E, et al. Assessment of retinal nerve fiber layer changes by cirrus high-definition optical coherence tomography in myopia. *J Curr Glaucoma Pract*. 2017 May-Aug; 11 (2): 52–7. doi: 10.5005/jp-journals-10028-1223
- Ahmed S, Ibrahim A, Salama A. Association of retinal nerve fiber layer thickness and degree of myopia using spectral domain optical coherence tomography. *Menoufia Medical Journal*. 2017 July-September; 30 (3): 966–70.
- Kamath A, Dudeja L. Peri-papillary retinal nerve fiber layer thickness profile in subjects with myopia measured using optical coherence tomography. *Journal of Clinical Ophthalmology and Research*. 2014 Sep–Dec; 2 (3): 131–6. doi: 10.4103/2320-3897.138853
- Hoh ST, Lim MC, Seah SK, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness variations with myopia. *Ophthalmology*. 2006 May; 113 (5): 773–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.01.058
- Hsu SY, Chang MS, Ko ML, Harnod T. Retinal nerve fibre layer thickness and optic nerve head size measured in high myopes by optical coherence tomography. *Clin Exp Optom*. 2013 Jul; 96 (4): 373–8. doi: 10.1111/cxo.12052
- Akram M, Malik I, Ahmad I, Sarwar S, Hussain M. Correlation between axial length and retinal nerve fiber layer thickness in myopic eyes. *Pak J Ophthalmol*. 2013; 29 (3): 169–72. http://www.pjo.com.pk/29/3/9.%20OA%20MA%20Rehman%20final.htm
- Murugan C, Golodza BZ, Pillay K, et al. Retinal nerve fibre layer thickness of black and Indian myopic students at the University of KwaZulu-Natal. *Afr Vision Eye Health*. 2015; 74 (1), Art. #24, 6 pages. http://dx.doi.org/10.4102/aveh.v74i1.24
- Dhami A, Dhasmana R, Nagpal RC. Correlation of retinal nerve fiber layer thickness and axial length on Fourier domain optical coherence tomography. *J Clin Diagn Res*. 2016 Apr; 10 (4): NC15–NC17. doi: 10.7860/JCDR/2016/15038.7672

Authors' contribution: Anamika Patel — principal investigator; Neha Singh Chauhan — data collection and literature review; Chitra Sunov — guide of the project; Ankit Singh — statistical analysis; Anuj Singh — drafting, complication and correspondence of the manuscript.

Вклад авторов в работу: Анамика Патель — главный исследователь; Неха Сингх Чаухан — сбор данных и обзор литературы; Читра Сунов — руководство проектом; Анкит Сингх — статистический анализ данных; Анудж Сингх — написание и редактирование статьи.

Originally received: 30.11.2023. Final revision: 27.12.2023. Accepted: 12.01.2024

Поступила: 30.11.2023. Переработана: 27.12.2023. Принята к печати: 12.01.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

BALCO Hospital, Balco Nagar, Korba, Chhattisgarh, 495684, India

Anamika Patel — consultant, department of ophthalmology, ORCID 0009-0008-6390-9728

United Institute of Medical Sciences, United University, Uttar Pradesh, 211012, India

Neha Singh Chauhan — assistant professor, department of ophthalmology, ORCID 0000-0001-9961-8991

Ankit Singh — assistant professor cum statistician, department of community medicine, ORCID 0000-0001-9896-047X

Anuj Singh — MD, assistant professor, department of community medicine, ORCID 0000-0001-8661-2013

Jawaharlal Nehru Hospital and Research Center, Steel Plant, Sector 9, Bhilai, Chhattisgarh, 490009, India

Chitra Sunov — deputy chief medical officer, department of ophthalmology, ORCID 0000-0002-5212-3366

For contacts: Anuj Singh,
kshatriyanuj@gmail.com

Больница BALCO, Балко Нагар, Корба, Чхаттисгарх, 495684, Индия

Анамика Патель — консультант, отделение офтальмологии, ORCID 0009-0008-6390-9728

Объединенный институт медицинских наук, Праяградж, Уттар-Прадеш, 231313, Индия

Неха Сингх Чаухан — доцент, отделение офтальмологии, ORCID 0000-0001-9961-8991

Анкит Сингх — доцент, специалист по статистике, кафедра общественной медицины, ORCID 0000-0001-9896-047X

Анудж Сингх — д-р мед. наук, доцент кафедры общественной медицины, ORCID 0000-0001-8661-2013

Больница и исследовательский центр Джавахарлала Неру, сектор 9, Бхилаи, Чхаттисгарх, 490009, Индия

Читра Сунов — заместитель главного врача отделения офтальмологии, ORCID 0000-0002-5212-3366

Для контактов: Анудж Сингх,
kshatriyanuj@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-25-31>



Двухлетние результаты применения очковых линз со встроенными кольцами высокоасферичных микролинз Stellest® для контроля миопии у детей

О.В. Проскурина , Е.П. Тарутта, Н.А. Тарасова, С.В. Милаш, С.Г. Арутюнян, Г.А. Маркосян

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

Цель работы — оценить влияние ношения очков с линзами Stellest® на динамику сферозэквивалента (СЭ) рефракции, годового градиента прогрессирования (ГП) и длины передне-задней оси (ПЗО) глаза у детей с прогрессирующей миопией через 12, 18 и 24 мес от начала использования. **Материал и методы.** Критериями включения детей в основную и контрольную группы исследования были возраст 8–13 лет и миопия слабой и средней степени в начале наблюдения. Очки с линзами Stellest® назначили 35 детям с миопией (в среднем $3,15 \pm 0,19$ дптр), вошедшим в основную группу. Монофокальные очки назначили 32 детям с миопией (в среднем $2,68 \pm 0,18$ дптр), вошедшим в контрольную группу. Оценивали динамику СЭ рефракции, ГП и ПЗО глаза. **Результаты.** В основной группе (Stellest®) через 24 мес наблюдения усиление СЭ рефракции составило в среднем $0,20 \pm 0,06$ дптр. Уменьшение ГП наблюдалось в 93,5% случаев и в среднем составило $0,81 \pm 0,05$ дптр. Длина ПЗО глаза увеличилась в среднем на $0,15 \pm 0,03$ мм. В контрольной группе (монофокальные очки) через 24 мес наблюдения усиление рефракции составило в среднем $0,95 \pm 0,08$ дптр. Уменьшение ГП наблюдалось в 61,1% случаев и в среднем составило $0,38 \pm 0,05$ дптр, длина ПЗО глаза увеличилась в среднем на $0,48 \pm 0,04$ мм. **Заключение.** На фоне постоянного ношения очков с линзами Stellest® отмечается выраженное торможение прогрессирования близорукости. К концу срока наблюдения в группе Stellest® усиление рефракции было на 79%, а увеличение длины ПЗО глаза на 69% меньше, чем в контрольной группе. Величина ГП за 24 мес ношения очков Stellest® оказалась в 4,8 раза ниже, чем в группе монофокальных очков.

Ключевые слова: миопия; контроль миопии; коррекция миопии; прогрессирующая миопия; миопический дефокус

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Проскурина О.В., Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Милаш С.В., Арутюнян С.Г., Маркосян Г.А. Двухлетние результаты применения очковых линз со встроенными кольцами высокоасферичных микролинз Stellest® для контроля миопии у детей. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 25–31. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-25-31>

Using spectacle lenses with embedded rings of high-spherical microlenses Stellest® for the myopia control in children: two-year results

Olga V. Proskurina , Elena P. Tarutta, Natalya A. Tarasova, Sergey V. Milash, Sona G. Harutyunyan, Gajane A. Markosyan

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

Purpose: to evaluate the effect of wearing glasses with Stellest® lenses on the spherical equivalent of refraction (SER) dynamics, the yearly progression gradient (YPG) and the axial length (AL) of the eye in children with progressive myopia 12, 18 and 24 months after the start of use. **Material and methods.** The main and the control groups of the study included children aged 8 to 13 years with low to moderate myopia at the beginning of observation. Stellest® glasses (the main group) were prescribed to 35 children with myopia 3.15 ± 0.19 D, while single vision (SV) glasses (the control group) were prescribed to 32 children with myopia 2.68 ± 0.18 D. The dynamics of the SER, YPG, and AL of the eye were assessed. **Results.** In the main (Stellest®) group, after 24 months of observation, SER increased by ave. 0.20 ± 0.06 D. YPG was shown to decrease in 93.5% of cases by ave. 0.81 ± 0.05 D. The AL increased by an average of 0.15 ± 0.03 mm. In the control group, after 24 months of observation, the SER averaged 0.95 ± 0.08 D. YPG showed a decrease of ave. 0.38 ± 0.05 D in 61.1% of cases. The AL of the eye increased by an average of 0.48 ± 0.04 mm. **Conclusion.** Stellest® glasses, if worn constantly, effectively slow myopia progression and axial elongation as compared with SV glasses. By the end of the follow-up period, in the Stellest® group, SER showed an increase by 79% less than in the control group of SV glasses, and the AL showed increase in the length of the eye which was 69% less than in the control group. Over the 24 months' wearing of Stellest® glasses, YPG turned out to be 4.8 times lower than in the control group.

Keywords: myopia; myopia control; myopia correction; myopia progression; myopic defocus

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Proskurina O.V., Tarutta E.P., Tarasova N.A., Milash S.V., Harutyunyan S.G., Markosyan G.A. Using spectacle lenses with embedded rings of high-spherical microlenses Stellest® for the myopia control in children: two-year results. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 25–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-25-31>

Обоснованность применения оптических средств, индуцирующих периферический дефокус, при прогрессирующей миопии доказана многочисленными экспериментальными [1, 2] и клиническими исследованиями [3–8]. Среди специальных очков, оказывающих тормозящее влияние на прогрессирующую миопию, следует отметить серию очковых линз Perifocal, индуцирующих миопический дефокус в горизонтальном меридиане, доказавших свою эффективность [4, 5], и особую конструкцию линз Perifocal MSA с дополнительной аддидацией в 1,25 дптр в нижней половине линзы, компенсирующей недостаточность аккомодации [4] и наводящей миопический дефокус на верхнюю половину сетчатки [6]. Очковые линзы с множественными встроенными дефокусными сегментами (DIMS) доказали свою эффективность в ходе двух-, трех- и шестилетних наблюдений за детьми в Китае [7–9]. Ранее мы сообщали о выраженном стабилизирующем эффекте очковых линз Stellest® в течение 6 мес наблюдения [10] и в течение года [11]. Есть результаты наблюдений за китайскими детьми с миопией, использовавшими очки Stellest® в течение 1–3 лет [12–14].

Очковые линзы Stellest® (от Stella — лат. «звезда») состоят из двух частей: монофокальной линзы, компенсирующей аметропию, обеспечивающей высокую остроту зрения, и встроенных в линзу микролинз числом 1021, размещенных на 11 концентрических кольцах. Расположение микролинз (технология H.A.L.T — Highly Aspherical Lenslets Target) формирует так называемый градиентный периферический дефокус. В очках с линзами Stellest® (очки Stellest®) отмечается высокая острота центрального зрения для дали и близи [15], они не влияют на остроту периферического зрения [16], разница в мезопической контрастной чувствительности по сравнению с ordinarilyными монофокальными очками отсутствует [15]. Адаптация к очкам Stellest® сопоставима (по результатам опроса) с адаптацией к монофокальным очкам. Зрительная работоспособность удовлетворительная [15].

ЦЕЛЬ работы — оценить влияние ношения очков с линзами Stellest® на динамику сферозквивалента (СЭ) рефракции, годичного градиента прогрессирования (ГГП) и длины передне-задней оси (ПЗО) глаза у детей с прогрессирующей миопией через 12, 18 и 24 мес от начала использования.

Дизайн исследования — рандомизированное, когортное, проспективное. Исследование начато в апреле 2021 г., продолжается до настоящего времени. Предполагается наблюдение за детьми в течение 36 мес.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Очки с линзами Stellest® назначили 35 детям в возрасте 8–13 лет (средний возраст — $10,50 \pm 0,36$ года) с приобретенной прогрессирующей миопией слабой и средней степени (в среднем $3,15 \pm 0,19$ дптр), астигматизмом не более 3,5 дптр, анизометропией не более 1,5 дптр, максимальной корригированной остротой зрения 0,8 и выше (в среднем $1,07 \pm 0,02$) и бинокулярным характером зрения (основная группа наблюдения).

Ординарные монофокальные очки назначили 32 детям в возрасте 8–13 лет (средний возраст — $10,6 \pm 0,2$ года) с миопией слабой и средней степени (в среднем $2,68 \pm 0,18$ дптр), астигматизмом не более 3,5 дптр, анизометропией не более 1,5 дптр, максимальной корригированной остротой зрения 0,8 и выше (в среднем $1,03 \pm 0,02$) и бинокулярным характером зрения. Монофокальные очки были назначены впервые, усилены имеющиеся или оставлены монофокальные очки, изготовленные недавно и соответствующие рефракции на момент осмотра (контрольная группа). Отсутствие воспалительных и дистрофических заболеваний глаз были условиями для включения пациентов в исследование.

Оценивали СЭ циклоплегической рефракции (дптр), ГГП, (дптр/год), ПЗО глаза (мм). Длину ПЗО глаза измеряли бесконтактным методом с помощью оптического биометра. Рефракцию в условиях циклоплегии измеряли с помощью авторефрактометрии и вычисляли СЭ. Для достижения циклоплегии использовали двукратные инстилляции 1% циклопентолата.

К концу первого года исследования из каждой группы выбыло по одному ребенку. Через 12 мес от начала исследования основная группа состояла из 34 детей, контрольная — из 31 ребенка. Через 18 мес из основной группы всего выбыло 2 ребенка, из контрольной — 3, основная группа состояла из 33 детей, контрольная — из 29 детей. Через 24 мес из основной группы выбыло 4 ребенка, из контрольной — 5 (рис. 1), основная группа состояла из 31 ребенка, контрольная — из 27 детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. *Рефракция.* Рефракция считалась стабильной, если изменения СЭ объективной циклоплегической рефракции отсутствовали либо были менее $\pm 0,25$ дптр ($\Delta R < \pm 0,25$ дптр). В остальных случаях регистрировали усиление либо ослабление рефракции. Усиление рефракции обозначали знаком «минус» (–), ослабление рефракции — знаком «плюс» (+).

В основной группе Stellest® исходный СЭ объективной циклоплегической рефракции был $3,15 \pm 0,19$ дптр.

Через 12 мес от начала ношения очков Stellest® у 34 детей основной группы изменения СЭ объективной циклоплегической рефракции варьировали по сравнению с исходными значениями от (+)0,87 дптр (ослабление!) до (–)1,75 дптр (усиление). Среднее изменение объективной циклоплегической рефракции за 12 мес по сравнению с исходными значениями составило $-0,19 \pm 0,07$ дптр. В 16,2% случаев (11 глаз) выявлено ослабление циклоплегической рефракции. Стабилизация циклоплегической рефракции наблюдалась в 42,6% (29 глаз). Усиление рефракции отмечалось в 41,2% случаев (28 глаз) (табл. 1), из них в 20,6% случаев (14 глаз) рефракция усилилась на $\geq 0,5... < 1,0$ дптр. В 10,3% (7 глаз) наблюдалось усиление рефракции на 1,0 дптр и более (у 2 детей — двустороннее, у 3 — одностороннее) (табл. 2).

Через 18 мес у 33 детей основной группы изменения СЭ объективной циклоплегической рефракции варьировали по сравнению с исходными значениями от (+)0,87 до (–)1,62 дптр. Среднее изменение СЭ объективной циклоплегической рефракции за 18 мес по сравнению с исходными значениями составило $-0,19 \pm 0,06$ дптр (не изменилось по сравнению с данными, полученными через 12 мес). В 22,7% случаев (15 глаз) выявлено ослабление циклоплегической рефракции по сравнению с исходным уровнем. Стабилизация циклоплегической рефракции наблюдалась в 25,8% случаев (17 глаз). Усиление рефракции отмечалось в 51,5% (34 глаза) (табл. 1), из них в 27,3% случаев (18 глаз) рефракция усилилась на $\geq 0,5... < 1,0$ дптр. В 9,1% (6 глаз) наблюдалось усиление рефракции на 1,0 дптр и более (у всех детей двустороннее) (табл. 2).

Через 24 мес у 31 ребенка основной группы изменения СЭ объективной циклоплегической рефракции варьировали по сравнению с исходными значениями от (+)0,87 до (–)1,5 дптр. Среднее изменение СЭ объективной циклоплегической рефракции за 24 мес по сравнению с исходными значениями составило $-0,20 \pm 0,06$ дптр. В 21% случаев (13 глаз) выявлено ослабление циклоплегической рефракции по сравнению с исходными значениями. Стабилизация циклоплегической рефракции наблюдалась в 27,4% случаев (17 глаз). Усиление рефракции отмечалось в 51,6% (32 глаза) (табл. 1), из них в 27,4% случаев (17 глаз) рефракция усилилась на $\geq 0,5... < 1,0$ дптр. В 3,2% (2 глаза) наблюдалось двустороннее усиление рефракции на 1,0 дптр и более у одного ребенка (табл. 2).

В контрольной группе исходный СЭ объективной циклоплегической рефракции составил $2,68 \pm 0,18$ дптр.

Через 12 мес от начала исследования у 31 ребенка контрольной группы, носившей монофокальные очки, изменения СЭ объективной циклоплегической рефракции варьировали по сравнению с исходными значениями от (+)0,25 дптр (ослабление!) до (–)2,63 дптр (усиление). Среднее изменение СЭ объективной циклоплегической рефракции за 12 мес по сравнению с исходными значениями составило $-0,60 \pm 0,07$ дптр. В 3,2% случаев (2 глаза) выявлено ослабление циклоплегической рефракции на 0,25 дптр по сравнению с исходным уровнем. Стабилизация циклоплегической рефракции наблюдалась в 14,5% (9 глаз), ее

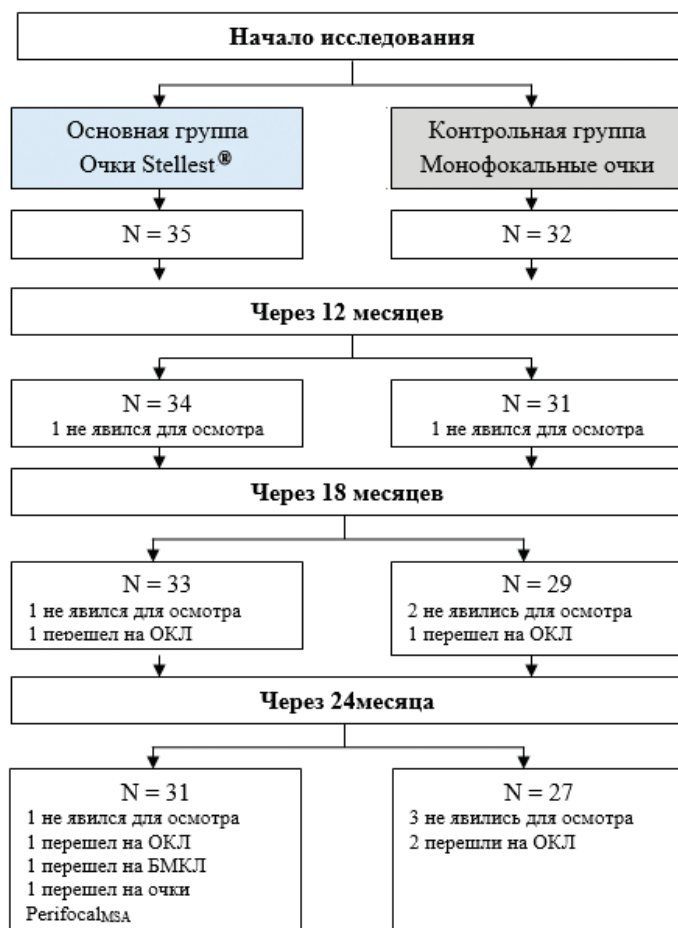


Рис. 1. Число детей, участвовавших в исследовании в начале наблюдения, через 12, 18 и 24 мес

Fig. 1. Children who participated in the study at the beginning of follow-up, after 12, 18 and 24 months

усиление — в 82,3% случаев (51 глаз) (табл. 1), из них в 56,5% случаев (35 глаз) рефракция усилилась на $\geq 0,5... < 1,0$ дптр. В 16,1% случаев (10 глаз) — на 1,0 дптр и более (у 4 детей — двустороннее, у 2 — одностороннее) (табл. 2).

Через 18 мес в контрольной группе (29 детей), носившей монофокальные очки, изменение СЭ объективной циклоплегической рефракции варьировало по сравнению с исходными значениями от (+)0,63 до (–)2,13 дптр. Среднее изменение СЭ объективной циклоплегической рефракции за 18 мес по сравнению с исходными значениями составило $-0,77 \pm 0,07$ дптр. В 5,2% (3 глаза) выявлено ослабление циклоплегической рефракции, в 8,6% (5 глаз) — стабилизация циклоплегической рефракции. Усиление рефракции отмечалось в 86,2% случаев (50 глаз) (табл. 1), из них в 36,2% (21 глаз) рефракция усилилась на $\geq 0,5... < 1,0$ дптр, а в 36,2% (21 глаз) — на 1,0 дптр и более (у 7 детей — двустороннее, у 7 — одностороннее) (табл. 2).

Через 24 мес у 27 детей контрольной группы, носивших монофокальные очки, СЭ объективной циклоплегической рефракции изменился по сравнению с исходными значениями от (+)0,37 до (–)2,5 дптр. Среднее изменение СЭ объективной циклоплегической рефракции за 24 мес по сравнению с исходными значениями составило $-0,95 \pm 0,08$ дптр. В 1,8% случаев (один глаз) выявлено ослабление циклоплегической рефракции по сравнению с исходными значениями. Стабилизация циклоплегической рефракции наблюдалась в 9,3% (5 глаз). Усиление рефракции отмечалось в 88,9% случаев

Таблица 1. Изменение рефракции у детей, носивших очки Stellest® и монофокальные очки
Table 1. Change in refraction in children using Stellest® and single-vision spectacle lenses

Очковые линзы Spectacle lenses	Срок наблюдения, мес Observation period, months	Число детей Number of children	Усиление СЭ, дптр SER Increase, D	Ослабление рефракции, % Refraction attenuation, %	Стабилизация рефракции, % Refraction stabilization, %	Усиление рефракции, % Refraction increase, %
Линзы Stellest® Stellest® lenses	12	34	0,19 ± 0,07	16,2	42,6	41,2
	18	33	0,19 ± 0,06	22,7	25,8	51,5
	24	31	0,20 ± 0,06	21,0	27,4	51,6
Монофокальные линзы Single-vision lenses	12	31	0,60 ± 0,07	3,2	14,5	82,3
	18	29	0,77 ± 0,07	5,2	8,6	86,2
	24	27	0,95 ± 0,08	1,8	9,3	88,9

наблюдения (48 глаз) (табл. 1), из них в 25,9% случаев (14 глаз) рефракция усилилась на $\geq 0,5... < 1,0$ дптр. В 46,3% случаев (25) глаз — на 1,0 дптр и более (у 10 детей — двустороннее, у 5 — одно-стороннее) (табл. 2).

Разница между группами Stellest® и монофокальных очков по значениям изменения рефракции через 12 мес (0,41 дптр), через 18 мес (0,58 дптр) и через 24 мес (0,75 дптр) была достоверна ($p < 0,01$) (рис. 2).

2. ГГП. В основной группе Stellest® исходный ГГП составлял $0,91 \pm 0,04$ дптр/год. Через 12 мес от начала ношения очков Stellest® у 34 детей основной группы уменьшение ГГП на 0,25 дптр и более наблюдалось в 82,4% случаев, увеличение — в 4,4% случаев (3 глаза). В среднем за 12 мес ГГП уменьшился на $0,72 \pm 0,10$ дптр/год по сравнению с исходными значениями (табл. 3) и составил $0,19 \pm 0,06$ дптр/год.

Через 18 мес у 33 детей основной группы уменьшение ГГП на 0,25 дптр и более наблюдалось в 93,9% случаев, в остальных случаях ГГП не изменился. В среднем за 18 мес ГГП уменьшился на $0,78 \pm 0,08$ дптр/год по сравнению с исходными значениями (табл. 3) и составил $0,13 \pm 0,06$ дптр/год.

Через 24 мес у 31 ребенка основной группы уменьшение ГГП на 0,25 дптр и более наблюдалось в 93,5%, в остальных случаях ГГП не изменился. В среднем за 24 мес ГГП уменьшился на $0,81 \pm 0,05$ дптр/год по сравнению с исходными значениями (табл. 3) и составил $0,10 \pm 0,05$ дптр/год.

В контрольной группе исходный ГГП был $0,86 \pm 0,05$ дптр/год. Через 12 мес у 31 ребенка контрольной группы уменьшение ГГП на 0,25 дптр и более наблюдалось в 51,6% случаев, увеличение — в 16,1% (10 глаз). В среднем за 12 мес ГГП уменьшился на $0,26 \pm 0,10$ дптр/год по сравнению с исходными значениями (табл. 3) и составил $0,60 \pm 0,07$ дптр/год.

Через 18 мес у 29 детей контрольной группы уменьшение ГГП на 0,25 дптр и более наблюдалось в 50,0% случаев, увеличение — в 8,6% случаев (5 глаз). В среднем за 18 мес ГГП уменьшился на $0,35 \pm 0,08$ дптр/год по сравнению с исходными значениями (табл. 3) и составил $0,51 \pm 0,05$ дптр/год.

Через 24 мес у 27 детей контрольной группы уменьшение ГГП на 0,25 дптр и более наблюдалось в 61,1% случаев, увеличение — в 7,4% случаев (4 глаза). В среднем за 24 мес ГГП уменьшился на $0,38 \pm 0,05$ дптр/год по сравнению с исходными значениями (табл. 3) и составил $0,48 \pm 0,04$ дптр/год.

Таблица 2. Усиление рефракции у детей, носивших очки Stellest® и монофокальные очки
Table 2. Spherical equivalent of refraction (SER) increase in children using Stellest® and single-vision spectacle lenses

Очковые линзы Spectacle lenses	Срок наблюдения, мес Observation period, months	Усиление СЭ рефракции на $\geq 0,5... < 1,0$ дптр, % SER increase by $\geq 0.5... < 1.0$ D, %	Усиление СЭ рефракции на 1,0 дптр и более, % SER increase by 1.0 D or more, %	Максимальное усиление СЭ рефракции, дптр Maximum SER increase, D
Линзы Stellest® Stellest® lenses	12	20,6	10,3	1,75
	18	27,3	9,1	1,62
	24	27,4	3,2	1,5
Монофокальные линзы Single vision lenses	12	56,5	16,1	2,63
	18	36,2	36,2	2,13
	24	25,9	46,3	2,5



Рис. 2. Изменение сферозэквивалента (СЭ, дптр) рефракции в периоде наблюдения. В кружочках представлены данные, отражающие разницу в группах Stellest® и монофокальных очков. Данные в 6 мес наблюдения взяты из более ранних исследований [10, 11]
Fig. 2. The spherical equivalent of refraction (SER, D) change during follow-up. The circles show the data reflecting the difference in the Stellest® group and single vision (SV) group. Data from earlier studies were used for 6 months of follow-up [10, 11]

3. Длина ПЗО глаза. Длина ПЗО глаза считалась стабильной, если ее изменение было менее 0,03 мм. В остальных случаях регистрировали увеличение либо уменьшение длины ПЗО. Увеличение длины ПЗО глаза обозначали знаком «плюс» (+), уменьшение — знаком «минус» (–). Длина ПЗО

Таблица 3. Изменение ГПП у детей, носивших очки Stellest® и монофокальные очки
Table 3. Change in year progression gradient (YPG) in children using Stellest® and single-vision spectacle lenses

Очковые линзы Spectacle lenses	Исходный ГПП, дптр/год Initial YPG, D/year	Срок наблюдения, мес Observation period, months	ГПП за период наблюдения, дптр/год YPG for the observation period, D/year	Уменьшение ГПП, дптр/год Decrease in YPG, D/year	Число случаев уменьшения ГПП, % Number of cases of YPG reduction, %	Число случаев увеличения ГПП, % The number of cases of YPG increase, %
Линзы Stellest® Stellest® lenses	0,91 ± 0,04	12	0,19 ± 0,06	0,72 ± 0,10	82,4	4,4
		18	0,13 ± 0,06	0,78 ± 0,08	93,9	0
		24	0,10 ± 0,05	0,81 ± 0,05	93,5	0
Монофокальные линзы Single-vision lenses	0,86 ± 0,05	12	0,60 ± 0,07	0,26 ± 0,10	51,6	16,1
		18	0,51 ± 0,05	0,35 ± 0,08	50,0	8,6
		24	0,48 ± 0,04	0,38 ± 0,05	61,1	7,4

Таблица 4. Длина ПЗО глаза и ее изменение у детей, носивших очки Stellest® и монофокальные очки, через 12, 18 и 24 мес от начала наблюдения
Table 4. Axial length (AL) and AL change in children using Stellest® and single-vision spectacle lenses 12, 18 and 24 months after the observation start

Очковые линзы Spectacle lenses	Линзы Stellest® Stellest® lenses			Монофокальные линзы Single-vision lenses		
Исходная длина ПЗО глаза, мм Baseline AL, mm	24,67 ± 0,10			24,72 ± 0,11		
Срок наблюдения, мес Observation period, months	12	18	24	12	18	24
Средняя длина ПЗО глаза, мм Average AL, mm	24,75 ± 0,10	24,83 ± 0,11	24,81 ± 0,12	24,98 ± 0,10	25,07 ± 0,11	25,20 ± 0,12
Изменение длины ПЗО глаза, мм Change in AL, mm	0,08 ± 0,02	0,16 ± 0,03	0,15 ± 0,03	0,26 ± 0,03	0,35 ± 0,04	0,48 ± 0,04
Доля случаев изменения длины ПЗО глаза, % Proportion of cases of AL changes, %						
Увеличение Increase	52,9	53	64,5	90,3	86,2	98,1
Стабилизация Stabilization	22,1	18,2	8,1	8,1	10,3	1,9
Уменьшение Decrease	25,0	28,8	27,4	1,6	3,5	0

и ее изменения в основной и контрольной группах через 12, 18 и 24 мес наблюдения отражены в таблице 4.

В основной группе (Stellest®) исходная средняя длина ПЗО глаза составляла 24,67 ± 0,10 мм. Через 12 мес от начала ношения очков Stellest® у 34 детей основной группы средняя длина ПЗО глаза составила 24,75 ± 0,10 мм. Разница с исходным значением составила 0,08 ± 0,02 мм. В 22,1% случаев (15 глаз) длина ПЗО глаза не изменилась. В 25,0% (17 глаз) отмечалось уменьшение длины ПЗО. Максимальное уменьшение аксиальной длины глаза составило 0,33 мм (рефракция при этом не изменилась). В 52,9% (36 глаз) длина ПЗО глаза увеличилась. Максимальное увеличение длины ПЗО составило 0,59 мм (рефракция при этом усилилась более чем на 1,0 дптр).

Через 18 мес от начала ношения очков Stellest® у 33 детей основной группы средняя длина ПЗО глаза составила 24,83 ± 0,11 мм. Разница с исходным значением составила 0,16 ± 0,03 мм. В 18,2% случаев (12 глаз) длина ПЗО глаза не изменилась. В 28,8% (19 глаз) отмечалось уменьшение ПЗО глаза. Максимальное уменьшение длины ПЗО глаза составило 0,34 мм (при этом наблюдалось ослабление циклоплегической рефракции на 0,5 дптр по сравнению с исходной). В 53% (35 глаз) длина ПЗО глаза увеличилась. Максимальное увеличение длины ПЗО составило 0,59 мм (рефракция при этом усилилась более чем на 1,5 дптр).

Через 24 мес от начала ношения очков Stellest® у 31 ребенка основной группы средняя длина ПЗО глаза составила 24,81 ± 0,12 мм; разница с исходным значением — 0,15 ± 0,03 мм. В 8,1% случаев (5 глаз) длина ПЗО глаза не изменилась, в 27,4% (17 глаз) отмечалось ее уменьшение. Максимальное уменьшение ПЗО глаза составило 0,33 мм (при этом наблюдалось ослабление циклоплегической рефракции на 0,25 дптр по сравнению с исходной). В 64,5% (40 глаз) длина ПЗО глаза увеличилась, максимальное увеличение составило 0,94 мм (рефракция при этом усилилась на 1,5 дптр).

В контрольной группе исходная средняя длина ПЗО глаза была 24,72 ± 0,11 мм. Через 12 мес у 31 ребенка этой группы средняя длина ПЗО составила 24,98 ± 0,10 мм; разница с исходным значением — 0,26 ± 0,03 мм. В 8,1% случаев (5 глаз) длина ПЗО глаза не изменилась. В одном случае (1,6%) отмечалось уменьшение длины ПЗО на 0,06 мм (рефракция при этом снизилась на 0,25 дптр). В 90,3% (56 глаз) длина ПЗО увеличилась, максимальное увеличение составило 0,84 мм (рефракция при этом усилилась более чем на 2,5 дптр).

Через 18 мес у 29 детей контрольной группы средняя длина ПЗО глаза составила 25,07 ± 0,11 мм, разница с исходным значением — 0,35 ± 0,04 мм. В 10,3% случаев (6 глаз) длина ПЗО глаза не изменилась. В 3,5% (2 глаза) наблюдали

уменьшение длины ПЗО глаза, в 86,2% (50 глаз) длина ПЗО увеличилась. Максимальное увеличение длины ПЗО составило 0,93 мм (рефракция при этом усилилась более чем на 1,5 дптр).

Через 24 мес у 27 детей контрольной группы средняя длина ПЗО глаза составила $25,20 \pm 0,12$ мм, разница с исходным значением — $0,48 \pm 0,04$ мм. В 1,9% случаев (один глаз) длина ПЗО глаза не изменилась. Уменьшения длины ПЗО глаза не наблюдалось ни в одном случае. В 98,1% (53 глаза) длина ПЗО глаза увеличилась, максимальное увеличение составило 1,05 мм (рефракция при этом усилилась на 2,5 дптр).

Случаи уменьшения длины ПЗО глаза, выявляемые чаще в группе Stellest® (в 25% случаев и более) и существенно реже в контрольной группе монофокальных очков (3,5% через 18 мес и 0 через 24 мес), вероятно, связаны с увеличением толщины хориоидеи, которая в этом исследовании не оценивалась. Это будет предметом наших последующих публикаций.

Разница между группами Stellest® и монофокальных очков по значениям изменения длины ПЗО глаза по сравнению с исходными значениями через 12 мес (0,18 мм), через

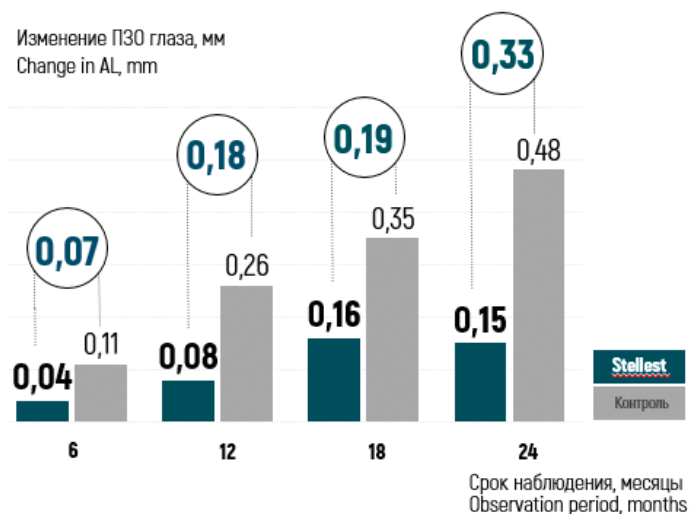


Рис. 3. Изменение длины передне-задней оси (ПЗО, мм) глаза в периоде наблюдения. В кружочках представлены данные, отражающие разницу в группах Stellest® и монофокальных очков. Данные в 6 мес наблюдения взяты из более ранних исследований [10, 11]
Fig. 3. The axial length (AL, mm) of the eyes change during during follow-up. The circles show the data reflecting the difference in the Stellest®group and single vision (SV) group. Data from earlier studies were used for 6 months of follow-up [10, 11]

Таблица 5. Изменение СЭ рефракции, ГПП и длины ПЗО глаза в течение 12, 18 и 24 мес у пациентов, носивших очки Stellest® и монофокальные очки
Table 5. Changes of spherical equivalent of refraction (SER), year progression gradient (YPG) and axial length (AL) for 12, 18 and 24 months of follow-up in patients using Stellest® and single-vision spectacle lenses

Очковые линзы Spectacle lenses	Линзы Stellest® Stellest® lenses			Монофокальные линзы Single-visionlenses		
	12	18	24	12	18	24
Срок наблюдения, мес Observation period, months						
Среднее усиление СЭ рефракции, дптр Average SER increase, D	0,19 ± 0,07	0,19 ± 0,06	0,20 ± 0,06	0,60 ± 0,07	0,77 ± 0,07	0,95 ± 0,08
Среднее уменьшение ГПП, дптр/год Average YPG decrease, D/year	0,72 ± 0,10	0,78 ± 0,08	0,81 ± 0,05	0,26 ± 0,12	0,35 ± 0,08	0,38 ± 0,05
Среднее увеличение длины ПЗО, мм Average AL increase, mm	0,08 ± 0,02	0,16 ± 0,03	0,15 ± 0,03	0,26 ± 0,03	0,35 ± 0,04	0,48 ± 0,04

18 мес (0,19 мм) и через 24 мес (0,33 мм) была достоверна ($p < 0,01$) (рис. 3).

Сводные данные об изменении рефракции, ГПП и длины ПЗО глаза в течение прослеженного периода наблюдения представлены в таблице 5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне постоянного ношения очков с линзами Stellest® отмечается выраженное торможение прогрессирования близорукости. К концу срока наблюдения в группе Stellest® усиление рефракции было на 79%, а увеличение длины ПЗО глаза на 69% меньше, чем в контрольной группе монофокальных очков. Величина ГПП за 24 мес ношения очков Stellest® оказалась в 4,8 раза ниже, чем в группе монофокальных очков. Снижение темпа прогрессирования миопии по отношению к исходному составило в группе очков Stellest® 0,81 дптр/год, в контрольной группе монофокальных очков — 0,38 дптр/год. К концу исследования ослабление СЭ рефракции по сравнению с исходными значениями в группе Stellest® отмечено в 21% случаев, в контрольной группе монофокальных очков лишь в 1,8%.

Литература/References

- Schaeffel F, Feldkaemper M. Animal models in myopia research. *Clin Exp Optom.* 2015;98(6):507-17.<https://doi.org/10.1111/cxo.12312>
- Troilo D, Smith EL, 3rd, Nickla DL, et al. IMI - Report on experimental models of emmetropization and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Feb 28; 60 (3): M31–M88. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25967>
- Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю. Стабилизирующий эффект ортокератологической коррекции миопии (результаты десятилетнего динамического наблюдения). *Вестник офтальмологии.* 2017; 133 (1): 49–54. [Tarutta E.P., Verzhanskaya T.Yu. Stabilizing effect of orthokeratology lenses (ten-year follow-up results). *Vestnik oftal'mologii.* 2017; 133 (1): 49–54 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133149-54>
- Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Маркосян Г.А. и др. Стратегически ориентированная концепция оптической профилактики возникновения и прогрессирования миопии. *Российский офтальмологический журнал.* 2020; 13 (4): 7–16. [Tarutta 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 Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-7-16>
- Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Милаш С.В. и др. Индуцированный очками Perifocal-M периферический дефокус и прогрессирование миопии у детей. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2015; 10 (2): 33–8. [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Milash S.V., et al. Peripheral defocus induced by Perifocal-M spectacles and myopia progression in children. *Rossiyskaya pediatrieskaya oftal'mologiya.* 2015; 10 (2): 33–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/rpoj37658>
- Berntsen DA, Barr CD, Mutti DO, Zadnik K. Peripheral defocus and myopia progression in myopic children randomly assigned to wear single vision and progressive addition lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54 (8): 5761–70. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-11904>
- Lam CSY, Tang WC, Tse DY, et al. Defocus incorporated multiple segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised

- clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2020; 104 (3): 363–8. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-317379>
8. Lam CS, Tang WC, Lee PH, et al. Myopia control effect of defocus incorporated multiple segments (DIMS) spectacle lens in Chinese children: results of a 3-year follow-up study. *Br J Ophthalmol*. 2022; 106 (8): 1110–4. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317664>
 9. Lam CSY, Tang WC, Zhang HY, et al. Long-term myopia control effect and safety in children wearing DIMS spectacle lenses for 6 years. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 5475. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32700-7>
 10. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А. и др. Ближайшие результаты применения очковых линз с встроенными кольцами высокоасферичных микролинз Stellest® для контроля миопии. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (4): 89–94. [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., et al. Short-term results of wearing spectacle lenses with embedded rings of highly aspherical lenslets Stellest® for myopia control. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (4): 89–94 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-89-94>
 11. Проскурина О.В., Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. и др. Годовые результаты применения очковых линз с встроенными кольцами высокоасферичных микролинз Stellest® для контроля миопии у детей. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2023; 18 (4): 191–203. [Proskurina O.V., Tarutta E.P., Tarasova N.A., et al. Annual results of the use of spectacle lenses with embedded rings of high-spherical microlenses Stellest® for the control of myopia. *Russian pediatric ophthalmology*. 2023; 18 (4): 191–203 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/rpoj567973>
 12. Bao J, Yang A, Huang Y, et al. One-year myopia control efficacy of spectacle lenses with aspherical lenslets. *Br J Ophthalmol*. 2022; 106 (8): 1171–6. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318367>
 13. Bao J, Huang Y, Li X, et al. Spectacle lenses with aspherical lenslets for myopia control vs single-vision spectacle lenses. A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2022; 140 (5): 472–8. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2022.0401>
 14. Li X, Huang Y, Yin Z, et al. Myopia control efficacy of spectacle lenses with aspherical lenslets: results of a 3-year follow-up study. *Am J Ophthalmol*. 2023; 253: 160–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2023.03.030>
 15. Проскурина О.В., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А. и др. Адаптация и качество зрения в очках с линзами для контроля миопии Stellest® с встроенными высокоасферичными микролинзами. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2022; 17 (2): 5–12. [Proskurina O.V., Tarasova N.A., Markosyan G.A., et al. Adaptation and quality of vision in glasses with lenses for the control of Stellest® myopia with built-in high-spherical microlenses. *Russian pediatric ophthalmology*. 2022; 17 (2): 5–12 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/rpoj97296>
 16. Gao Y, Lim EW, Drobe B. Impact of myopia control spectacle lenses with highly aspherical lenslets on peripheral visual acuity and central visual acuity with peripheral gaze. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2023; 43 (3): 566–71. <https://doi.org/10.1111/opo.13127>

Вклад авторов в работу: О.В. Проскурина — замысел и дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание статьи; Е.П. Тарутта — замысел и дизайн исследования, редактирование и окончательное одобрение статьи для публикации; Н.А. Тарасова, С.В. Милаш, Г.А. Маркосян — сбор данных и их интерпретация; С.Г. Арутюнян — сбор данных, их систематизация, подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: O.V. Proskurina — study concept and design, data collection and analysis, writing of the article; E.P. Tarutta — study concept and design, editing and final approval of the article for publication; N.A. Tarasova, S.V. Milash, G.A. Markosyan — data collection and interpretation; S.G. Harutyunyan — data collection, systematization, preparation of the article for publication.

Поступила: 15.02.2024. Переработана: 29.02.2024. Принята к печати: 01.03.2024
Originally received: 15.02.2024. Final revision: 29.02.2024. Accepted: 10.03.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Ольга Владимировна Проскурина — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Елена Петровна Тарутта — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Наталья Алексеевна Тарасова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

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

Сона Гришаевна Арутюнян — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Гаянэ Айказовна Маркосян — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Для контактов: Ольга Владимировна Проскурина,
 proskourina@mail.ru

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

Olga V. Proskurina — Dr. of Med. Sci., leading researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Elena P. Tarutta — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Natalya A. Tarasova — Cand. of Med. Sci., senior researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Sergey V. Milash — Cand. of Med. Sci., senior researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Sona G. Harutyunyan — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Gayane A. Markosyan — Dr. of Med. Sci., leading researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

For contacts: Olga V. Proskurina,
 proskourina@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-32-37>



Эффективность и безопасность терапии блефарита демодекозной этиологии в условиях синдрома сухого глаза

С.Н. Сахнов¹, С.В. Янченко³ ✉, А.В. Малышев^{1, 2}, Ш.Ж. Тешаев³, Г.Р. Одилова³, Н.Ю. Худдиева³,
Н.О. Муродуллаева³

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 Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино, ул. А. Навои, д. 1, Бухара, 200100, Республика Узбекистан

Цель работы — оценить эффективность и безопасность комплексного лечения пациентов с демодекозным блефаритом и синдромом сухого глаза (ССГ). **Материал и методы.** Обследованы 25 пациентов (50 глаз; 10 мужчин, 15 женщин; $61,9 \pm 5,6$ года) со смешанным блефаритом демодекозной этиологии и ССГ до и после лечения, состоящего из инстилляций 0,5% левофлоксацина (5 раз в сутки, 5 дней); аппликации геля, содержащего два акарицидных компонента: серу и метронидазол (Блефарогель-форте) — в составе терапевтической гигиены век: Блефарогель-очищение, Блефаролосьон или Блефаросалфетка с шестых суток, 45 дней; инстилляций 0,24% натрия гиалуроната 3 раза в сутки. Критерии эффективности терапии: сокращение популяции клеща *D. folliculorum*; положительная динамика объективных признаков блефарита и тяжести дисфункции мейбомиевых желез (Т-ДМЖ, баллы). Критерии безопасности терапии: отсутствие отрицательной динамики OSDI, времени разрыва слезной пленки (ВРСП, с), высоты нижнего слезного мениска (ВНСМ, мкм) и показателя ксероза (ПК, баллы). **Результаты.** В результате терапии отмечены достоверные изменения: сокращение популяции клеща ($9,23 \pm 0,81$ до $3,54 \pm 0,80$ особи/маго); снижение интенсивности отека ($3,18 \pm 0,39$ до $1,30 \pm 0,45$ балла) и гиперемии краев век ($2,90 \pm 0,29$ до $0,9 \pm 0,3$ балла); снижение Т-ДМЖ ($2,1 \pm 0,3$ до $0,95 \pm 0,21$ балла); снижение OSDI ($43,23 \pm 4,70$ до $25,10 \pm 2,65$ балла); увеличение ВРСП ($4,05 \pm 0,50$ до $5,55 \pm 0,50$ с); снижение ПК ($5,36 \pm 0,49$ до $4,04 \pm 0,60$ балла). **Заключение.** Комплексное лечение пациентов с блефаритом демодекозной этиологии в условиях ССГ, включавшее аппликации геля, содержащего серу и метронидазол, терапевтическую гигиену век, а также инстилляцию 0,5% левофлоксацина и 0,24% натрия гиалуроната продемонстрировало высокую эффективность и хороший профиль безопасности.

Ключевые слова: блефарит; демодекоз; синдром сухого глаза; гигиена век

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.

Для цитирования: Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В., Тешаев Ш.Ж., Одилова Г.Р., Худдиева Н.Ю., Муродуллаева Н.О. Эффективность и безопасность терапии блефарита демодекозной этиологии в условиях синдрома сухого глаза. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 32–7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-32-37>

Effectiveness and safety of demodexosis blepharitis therapy under dry eye conditions

Sergey N. Sakhnov¹, Sergey V. Yanchenko³ ✉, Alexey V. Malyshev^{1, 2}, Shuhrat J. Teshayev³, Gulzhamol R. Odilova³, Nargiza Yu. Khuddieva³, Nargiza O. Murodullaeva³

¹ Kuban State Medical University, 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, 167, 1st May St., Krasnodar, 350000, Russia

³ Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute 1, A. Navoi St., Bukhara, 200100, Uzbekistan
vlyan2000@mail.ru

Purpose: to evaluate the effectiveness and safety of complex therapy in patients with demodex blepharitis and dry eye. **Methods.** 25 patients with mixed demodex blepharitis and dry eye (50 eyes; 10 men, 15 women; 61.9 ± 5.6 years) were examined before and after treatment with 0.5% levofloxacin instillation (5 times a day, 5 days); sulfur and metronidazole gel applications (Blefarogel-forte) as part of therapeutic eyelid hygiene (Blepharogel-cleansing, Blepharolotion; starting from day 6, 2 times a day, 45 days); 0.24% sodium hyaluronate instillation (3 times a day). Therapy effectiveness criteria were as follows: *D. folliculorum* mite population reduction; positive dynamics of blepharitis objective signs and meibomian gland dysfunction severity (MGD-S, points). Therapy safety criteria included the absence of negative dynamics of OSDI, tear film breakup time (TBUT, s), inferior tear meniscus height (ITMH, μ m) and xerosis index (XI, points). **Results.** As a result of the therapy, statistically significant changes were noted, including mite population reduction (from 9.23 ± 0.81 to 3.54 ± 0.80 imagos); eyelid margins edema intensity decrease (from 3.18 ± 0.39 to 1.30 ± 0.45 points) and hyperemia decrease (from 2.90 ± 0.29 to 0.9 ± 0.3 points); MGD-S decrease (from 2.1 ± 0.3 to 0.95 ± 0.21 points); OSDI decrease (from 43.23 ± 4.70 to 25.10 ± 2.65 points); TBUT increase (from 4.05 ± 0.50 to 5.55 ± 0.50 s); XI decrease (from 5.36 ± 0.49 to 4.04 ± 0.60 points). **Conclusion.** The treatment of demodex blepharitis and dry eye treatment, including sulfur and metronidazole gel applications, therapeutic eyelid hygiene and 0.5% levofloxacin and 0.24% sodium hyaluronate instillation demonstrated a high efficiency and a good safety profile.

Keywords: blepharitis; demodex; dry eye; eyelid hygiene

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: the study was supported by a Grant No.19-415-230007 p_a from 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., Teshayev S.J., Odilova G.R., Khuddieva N.Yu., Murodullaeva N. O. Effectiveness and safety of demodexosis blepharitis therapy under dry eye conditions. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 32-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-32-37>

Инфицированность волосяных фолликулов ресниц клещом *D. folliculorum longus*, а также модифицированных салльных желез Цейса (Zeiss's glands) и мейбомиевых желез (МЖ) клещом *D. folliculorum brevis*, особенно в условиях значительного объема популяции клеща, нередко является этиологической предпосылкой блефарита, зачастую принимающего хроническое течение [1–4]. По мнению ряда авторов, механизм развития блефарита в этом случае включает также присоединение вторичной бактериальной инфекции [2, 4]. В поддержании хронического характера блефарита определенную роль может играть и дисфункция МЖ (ДМЖ) [4–7]. В свою очередь, все вышеописанное приводит к липидо-дефициту, ассоциированному с ДМЖ, и, как следствие, к синдрому сухого глаза (ССГ), связанному с повышенной испаряемостью слезной пленки (evaporative dry eye) [8–10]. Вместе с тем у значительной части лиц пожилого возраста липидодефицит может сочетаться с вододефицитом (aqua deficiency dry eye) и муцинодефицитом «заякоренных» муцинов (эпителиопатия конъюнктивы и роговицы), что усугубляет изменения глазной поверхности [8–12].

Известно, что оперативные вмешательства, связанные с пересечением части нервных волокон роговицы (лазерная рефракционная хирургия, факосмульсификация катаракты), могут существенно отягощать симптомы и признаки указанных фоновых изменений глазной поверхности (preexisting dry eye), что в рамках DEWS-II (Dry Eye Work Shop-II, 2017)

классифицируется как ятрогенный сухой глаз (iatrogenic dry eye), связанный со снижением удовлетворенности пациентов результатами хирургии как за счет появления стойких жалоб («зрительные флуктуации», невозможность длительной работы с мониторами), так и за счет ошибок в достижении целевой рефракции [9, 10, 13–16]. В связи с этим в последние годы сформировалось представление о необходимости максимально полной нормализации состояния глазной поверхности в предоперационном периоде [9, 10, 17–19]. С другой стороны, блефарит может быть причиной серьезных инфекционных осложнений, что обуславливает необходимость его предоперационного купирования, особенно перед полостными офтальмохирургическими вмешательствами [20].

Считается, что лечебные мероприятия у пациентов с блефаритом демодекозной этиологии должны быть направлены на снижение объема популяции клеща [2–4]. В качестве акарицидных агентов, как правило, используют метронидазол, препараты серы и масло чайного дерева [1–6]. Предварительно (перед аппликацией акарицидного средства) может быть рекомендована обработка век, включая их реберный край, бактерицидным мылом и спиртосодержащими жидкостями (раствор календулы, эвкалипта, аралии) [5, 6]. Как правило, указанные мероприятия позволяют уменьшить объем популяции клеща, но при этом не оказывают положительного влияния на состояние МЖ и даже, напротив,

приводят к утяжелению ДМЖ и ССГ, что связывают как с отрицательным воздействием акарицидных компонентов, так и с агрессивным влиянием спиртосодержащих жидкостей на эпителиальную выстилку краев век и устья выводных протоков МЖ [2, 5, 6].

Таким образом, актуальной задачей практической офтальмологии является поиск путей дальнейшей оптимизации лечебного воздействия у вышеописанной категории пациентов. В связи с этим в нашем исследовании мы решили оценить эффективность и безопасность комплексного лечебного воздействия, включающего применение геля, содержащего два акарицидных компонента (препарат серы и метронидазол), а также терапевтическую гигиену век, направленную на восстановление функциональной активности МЖ, короткого курса местной антибактериальной терапии и слезозамещения у пациентов со смешанным блефаритом демодекозной этиологии и ССГ.

ЦЕЛЬ — оценить эффективность и безопасность комплексного лечения пациентов с демодекозным блефаритом и ССГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное открытое исследование были включены 25 пациентов (50 глаз) со смешанным блефаритом демодекозной этиологии и ССГ (10 мужчин, 15 женщин; $61,9 \pm 5,6$ года), диагностированными на этапе планирования факэмульсификации сенильной катаракты (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование; микробиологическое обследование (микроскопию эпилированных ресниц для выявления клеща рода *D. folliculorum*); оценку выраженности объективных проявлений блефарита (гиперемии и отека краев век, наличия чешуек и корочек на краях век, присутствия «муфт» на корнях ресниц) по 5-балльной шкале (оценка «5 баллов» соответствовала максимальной выраженности признака, оценка «0 баллов» — отсутствию признака); компрессионный тест Norn в модификации D. Korb [21] для выявления наличия и степени клинической тяжести ДМЖ (критерием ДМЖ легкой степени было выделение «молочного» секрета при компрессии края века примерно из 50% выводных протоков МЖ, чему соответствовала балльная оценка «1 балл»; критерием ДМЖ средней тяжести — выделение густого мейбума менее чем из 50% выводных протоков — оценка «2 балла»; критерием тяжелой ДМЖ — выделение густого секрета менее чем из 25% протоков МЖ — оценка «3 балла»); анкетирование с расчетом Ocular Surface Disease Index для учета выраженности субъективных симптомов ССГ (OSDI, баллы 100-балльной шкалы); определение времени разрыва слезной пленки (ВРСП, с; тест Норна); цветовой полуколичественный тест на липидинтерференцию (по Norn в модификации J. Lopez Garcia и соавт. [22]) для оценки состоятельности липидного слоя слезной пленки (критерием липидодефицита была толщина липидного слоя менее 65 нм, о чем свидетельствовало отсутствие формирования интерференционной картины при сужении глазной щели на 50%); определение высоты нижнего слезного мениска (ВНСМ, мкм; OptoVue) для оценки состояния водного компонента слезной пленки (вододефицитом считали ВНСМ меньше 250 мкм); расчет показателя ксероза (ПК) конъюнктивы и роговицы по Bijsterveld при окрашивании лиссаминовым зеленым (ПК, баллы 9-балльной шкалы) для оценки выраженности муцинодефицита «заякоренных» муцинов (критерием муцинодефицита были значения ПК более 3 баллов) [7–10; 21–24].

Критерии включения в исследование: смешанный блефарит; ДМЖ; инфицированность клещом рода *Demodex* (клинические признаки демодекоза; выявление в акарограмме не менее шести особей имаго *D. folliculorum*); ССГ средней тяжести (по В.В. Бржескому и соавт. [8]); незрелая и начальная сенильная катаракта. Критерии исключения: ДМЖ легкой степени; ССГ легкой, тяжелой и особо тяжелой степени; зрелая и перезрелая сенильная катаракта; осложненная катаракта; витреоретинальная патология; глаукома; аллергия на препараты серы и метронидазол; сезонная аллергия на цветение сложноцветных; невозможность продолжить участие в исследовании.

Комплексная терапия смешанного блефарита в условиях инфицированности клещом рода *Demodex*, ДМЖ и ССГ включала короткий курс инстилляций 0,5% левофлоксацина 5 раз в сутки, 5 дней; акарицидного лечения в составе терапевтической гигиены век (ТГВ) 2 раза в сутки, 45 дней, с шестых суток лечебного воздействия, т. е. после окончания инстилляций антибактериального средства; слезозамещение — инстилляцией 0,24% офтальмологического раствора натрия гиалуроната без консерванта, учитывая наличие у пациентов вододефицита, 3–4 раза в сутки, 50 дней [25, 26].

ТГВ больные выполняли самостоятельно. В ходе 1-го этапа ТГВ пациенты проводили аппликации на веки средства, содержащего полиглицерил-4-капрат, полоксамер 184, сок алоэ вера и D-пантенол (Блефарогель-очищение). Цели этапа: очищение кожи и краев век от корочек и корней ресниц от «муфт»; противовоспалительное воздействие на веки; попытка нормализации консистенции густого секрета МЖ [6, 17, 19]. Вторым этапом мы рекомендовали проводить теплые компрессы на область век (температура $\approx 30\text{--}35^\circ\text{C}$, время процедуры не более 5 мин) при помощи средства, включающего поливинилпирролидон, экстракты ромашки, зеленого чая и гамелиса (Блефаролосьон), или изделия «Блефаросалфетка», дополнительно содержащего экстракт календулы. Цели этапа: противовоспалительное воздействие на веки; попытка «расплавления пробок» из патологически измененного мейбума и тканевого дебриса, обтурирующих выводные протоки МЖ [6, 27, 28]. В ходе 3-го этапа пациенты проводили круговой точечный массаж краев век. Цель этапа: попытка «эвакуации пробок» из устьев МЖ. Четвертый этап ТГВ включал аппликации на края век геля, содержащего два акарицидных компонента (сера и метронидазол), а также гиалуроновую кислоту, экстракт алоэ и карбомер (Блефарогель-форте). Цели этапа: акарицидное воздействие; регидратирующее, репаративное, противовоспалительное воздействие на веки; попытка восстановления функциональной активности МЖ.

Контрольные точки: 1-я — осмотр при включении в исследование; 2-я — осмотр после окончания комплексной терапии (50-е сутки наблюдения). Критериями эффективности терапии служили достоверное сокращение числа взрослых особей (имаго) клеща рода *D. folliculorum* по результатам акарограмм; достоверная положительная динамика объективных признаков блефарита и клинической тяжести ДМЖ (Т-ДМЖ). Критерием безопасности терапии было отсутствие достоверной отрицательной динамики показателей, характеризующих состояние глазной поверхности в условиях ССГ (OSDI, ВРСП, ВНСМ, ПК).

Статистическая обработка включала расчет среднего и его стандартного отклонения ($M \pm SD$); оценку достоверности различий оцениваемых показателей в контрольных точках — t-критерий Уилкоксона (проводили расчет эмпирического значения критерия и сравнение его с критическим значением, определенным исходя из числа пациентов;

значение р определяли по таблице; различия считали достоверными при $p < 0,05$) [29].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-й контрольной точке у всех пациентов, вошедших в исследование, присутствовали отчетливые признаки смешанного блефарита, включавшие отек (3,18 ± 0,39 балла) и гиперемию (2,90 ± 0,29 балла) краев век, наличие чешуек и корочек на краях век (3,09 ± 0,42 балла), а также патологические изменения мейбума (его консистенции, цвета и прозрачности). У подавляющего числа больных густой желтоватый или «молочный» секрет мейбомиевых желез выделялся менее чем из 50% их выводных протоков (остальные устья были obturированы «пробками» из измененного мейбума), что в рамках классификации D. Korb [21] соответствовало средней степени клинической тяжести ДМЖ (2,1 ± 0,3 балла). У всех этих пациентов выявлялся также клинический признак демодекоза — характерные «муфты» на корнях ресниц (3,54 ± 0,51 балла). Инфицированность клещом рода Demodex подтверждалась результатами микробиологического исследования (число взрослых особей-имаго составило 9,23 ± 0,81). В то же время у всех пациентов на момент включения в исследование определялись субъективные симптомы ССГ (OSDI 43,23 ± 4,70 балла), а также его объективные признаки: снижение ВРСП относительно уровня, характеризующего состояние нормы (до 4,05 ± 0,50 с), липидодефицит (отсутствие формирования липидинтерференционной картины при суживании глазной щели на 50%); вододефицит (ВНСМ 183,40 ± 19,26 мкм) и дефицит «заякоренных» муцинов (ПК 5,36 ± 0,49 балла) [21, 23]. Повидимому, комбинированный липидо-, водо-, муцинодефицит был связан с инволютивными и дисгормональными изменениями, учитывая возраст пациентов, включенных в исследование [9, 10, 12]. Что же касается липидодефицита, то он, вероятно, также был обусловлен блефаритом и дисфункцией МЖ [9, 10, 12, 19].

Как показано в таблице 1, во 2-й контрольной точке было зафиксировано статистически достоверное сокращение популяции клеща *D. folliculorum* (до уровня 3,54 ± 0,80 особей имаго). Помимо этого, во 2-й контрольной точке отмечалось достоверное снижение выраженности объективных признаков блефарита, а именно отека и гиперемии краев век (табл. 1). Ни у одного из наблюдавшихся в этой контрольной точке не отмечено присутствия «муфт» на корнях ресниц, а также корочек и чешуек на краях век. Еще одним положительным результатом лечебного воздействия, включавшего ТГВ, было достоверное снижение степени клинической тяжести ДМЖ во 2-й контрольной точке (табл. 1), что соотносится с результатами ранее проводившихся нами исследований [18, 19]. Так, по результатам биомикроскопии и компрессионного теста Норна в модификации D. Korb [21] в результате терапии отмечено снижение количества протоков МЖ, obturированных «пробками» (при компрессии краев век у большинства наблюдавшихся секрет выделялся примерно из 50% выводных протоков), что было связано с нормализацией качественных показателей мейбума (снижение его вязкости и повышение гомогенности). Полученные нами результаты дают основание заключить, что в соответствии с выбранными критериями комплексное лечение пациентов со смешанным блефаритом демодекозной этиологии и ССГ оказалось эффективным.

Результаты оценки влияния комплексного лечебного воздействия у пациентов с блефаритом и ССГ на состояние глазной поверхности (безопасность терапии) представлены в таблице 2. Как следует из приведенных данных, комплексная

терапия продемонстрировала хороший профиль безопасности, поскольку не привела к ухудшению ряда важнейших показателей, характеризующих состояние глазной поверхности (OSDI, ВРСП, ВНСМ, ПК). Напротив, слезозамещение («протезирование» водно-муцинового компонента слезной пленки) и ТГВ (частичная компенсация липидодефицита за счет улучшения функциональной активности МЖ) позволили достигнуть достоверного увеличения времени разрыва слезной пленки и достоверного снижения показателя ксероза (снижения выраженности дефицита «заякоренных» муцинов), что в свою очередь привело к достоверному снижению показателя OSDI (табл. 2). Необходимо отметить, что во 2-й контрольной точке ВНСМ имела тенденцию к увеличению, однако данный показатель характеризовался высокой дисперсией и его динамика оказалась статистически незначимой (табл. 2).

Таблица 1. Динамика данных акарограммы, объективных признаков блефарита и тяжести ДМЖ в результате терапии, M ± SD
Table 1. Acarograms data, blepharitis objective signs and MGD severity dynamics as a therapy result, M ± SD

Оцениваемые показатели Measured indicators	До терапии 1-я контрольная точка Before therapy 1 st control point	После терапии 2-я контрольная точка After therapy 2 nd control point
Число особей имаго, n Number of imagoes, n	9,23 ± 0,81	3,54 ± 0,80*
Отек краев век, баллы Eyelids margin swelling, scores	3,18 ± 0,39	1,30 ± 0,45*
Гиперемия краев век, баллы Eyelids margin hyperemia, scores	2,90 ± 0,29	0,9 ± 0,3*
Т-ДМЖ, баллы MGD-S, scores	2,1 ± 0,3	0,95 ± 0,21*

Примечание. * — достоверность различия — t-критерий Уилкоксона; $p < 0,05$; Т-ДМЖ — тяжесть дисфункции мейбомиевых желез.
Note. * — statistical significance of differences — Wilcoxon t-test; $p < 0.05$; MGD-S — meibomian gland dysfunction severity.

Таблица 2. Динамика показателей, характеризующих состояние глазной поверхности, в результате терапии, M ± SD
Table 2. Ocular surface state indicators dynamics, as a therapy result, M ± SD

Оцениваемые показатели Measured indicators	До терапии 1-я контрольная точка Before therapy 1 st control point	После терапии 2-я контрольная точка After therapy 2 nd control point
OSDI, баллы OSDI, scores	43,23 ± 4,70	25,10 ± 2,65*
ВРСП, с TBUT, s	4,05 ± 0,50	5,55 ± 0,50*
ВНСМ, мкм LTMH, μm	183,40 ± 19,26	209,23 ± 53,78
ПК, баллы XI, scores	5,36 ± 0,49	4,04 ± 0,60*

Примечание. * — достоверность различия — t-критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; ВРСП — время разрыва слезной пленки; ВНСМ — высота нижнего слезного мениска; ПК — показатель ксероза по Bijsterveld.
Note. * — statistical significance of differences — Wilcoxon t-test, $p < 0.05$; TBUT — tear film break-up time; LTMH — lower tear meniscus height; XI — Bijsterveld’s xerosis indicator.

Следует отметить, что, несмотря на достоверное снижение OSDI и увеличение ВРСП во 2-й контрольной точке, указанные показатели все же оставались за пределами значений, характеризующих состояние нормы [8–10]. За пределами нормы у большинства наблюдавшихся также оставались значения ВНСМ и ПК, что свидетельствовало о сохранности у них водо-, муцинодефицита [9, 10]. По-видимому, у этой категории пациентов целесообразным является дальнейшее проведение слезозамещения, а именно инстилляций препаратов на основе натрия гиалуроната без консерванта [8–10, 25]. С нашей точки зрения, целесообразным является и дальнейшее проведение ТГВ (учитывая присутствие ДМЖ легкой степени, а значит, и ассоциированного с ней липидодефицита у подавляющего числа пациентов во 2-й контрольной точке), но без использования изделий с акарицидной активностью (принимая во внимание сокращение популяции клеща до клинически не значимого уровня). В связи этим для проведения 4-го этапа ТГВ в данном случае возможно рекомендовать использование препарата, содержащего экстракт алоэ и гиалуроновую кислоту — компоненты, оказывающие противовоспалительное, репаративное и регидратирующее воздействие на веки (Блефарогель-1). По нашему мнению, основанному на результатах ранее проведенных исследований, дальнейшая терапия, направленная на максимальную нормализацию состояния глазной поверхности у пациентов перед ФЭК с имплантацией интраокулярной линзы, позволяет минимизировать риски возникновения ошибок в достижении рефракции цели, равно как и риски развития так называемого ятрогенного ССГ в послеоперационном периоде, а также дает возможность обеспечить высокий уровень удовлетворенности пациентов результатами хирургии [19, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное лечебное воздействие у пациентов с блефаритом демодекозной этиологии в условиях ССГ, включавшее аппликации геля, содержащего два акарицидных компонента (сера и метронидазол; Блефарогель-форте), и ТГВ (с использованием изделий «Блефарогель очищение», «Блефаролосьон» или «Блефаросалфетка»), короткий курс местной антибактериальной терапии и слезозамещение продемонстрировало высокую эффективность и хороший профиль безопасности. Проведенное лечение позволило сократить популяцию клеща рода *Demodex* до клинически незначимого уровня, купировать объективные признаки блефарита и снизить тяжесть дисфункции МЖ при отсутствии отрицательного влияния на показатели, характеризующие состояние глазной поверхности (отмечено достоверное снижение OSDI, повышение времени разрыва слезной пленки и снижение показателя ксероза).

Литература/References

- Lindsley K, Matsumura S, Hafez E, Akpek EK. Interventions for chronic blepharitis. *Cochran Database of Systematic Reviews*. 2012; Issue 5. Art. No CD005556. doi: 10.1002/14651858.CD005556.pub2
- Кубанов А.А., Галлямова Ю.А., Гревцева А.С., ред. Демодекоз: учебное пособие. Москва: ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». 2014. [Kubonov A.A., Gallyamova Yu.A., Grevtseva A.S., eds Demodectosis: textbook. GBOU DPO Moscow: GBOU "Russian Medical Academy of Postgraduate Education". 2014 (In Russ.).]
- Майчук Д.Ю., Лошкарева А.О. Оценка эффективности применения геля Блефаровит у пациентов с хроническим блефароконъюнктивитом и синдромом сухого глаза, сочетанным с активным демодекозным компонентом. *Офтальмохирургия*. 2022; 3: 41–9. [Maychuk D.Yu., Loshkareva A.O. Effectiveness and safety of Blefarovit cosmetic product usage in patients with chronic blepharoconjunctivitis and dry eye syndrome, combined with an active

- demodectosis component. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022; 3: 41–9 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2022-3-41-49
- English FP, Nutting WB. Demodectosis of ophthalmic concern. *Am J Ophthalmol*. 1981; 91 (3): 362–72. doi: 10.1016/0002-9394(81)90291-9
- Еременко А.И., Янченко С.В. Оптимизация лечебного воздействия у больных блефароконъюнктивальной формой синдрома сухого глаза демодекозной этиологии. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2010; 10 (3): 51–6. [Eremenko A.I., Yanchenko S.V. Optimization of the demodex blepharitis-related dry eye treatment. *Refractionnaya khirurgiya i oftalmologiya*. 2010; 10 (3): 51–6 (In Russ.).]
- Полунин Г.С., Полунина Е.Г. От «сухого глаза» к «болезни слезной пленки». *Офтальмология*. 2012; 9 (2): 4–7. [Polunin G.S., Polunina E.G. From dry eye to team film disease. *Ophthalmology in Russia*. 2012; 9 (2): 4–7 (In Russ.).] doi: 10.18008/1816- 5095-2012-2-4-7
- Nichols KN, Foulks GN, Bron AJ, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *IOVS*. Special Issue. 2011; 52 (4): 1923–9. doi: 10.1167/jovs.10-6997a
- 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 Russ.).]
- Craig JP, Nelson J, Azar DT, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *The Ocular Surface*. 2017; XXX: 1–11. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.003
- Stapleton F, Optom MC, Alves M, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface*. 2017; 15: 334–65. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003
- Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. и соавт. Эпидемиология синдрома сухого глаза у пациентов перед рефракционными операциями. *Офтальмология*. 2018; 15 (1): 92–101. [Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V., et al. Dry eye epidemiology in patients before refractive operations. *Ophthalmology in Russia*. 2018; 15 (1): 92–101 (In Russ.).] <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-92-101>
- Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. и соавт. 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 Russ.).] doi: 10.18008/1816-5095-2020-2-281-289
- Denoyer A, Landman E, Trinh L. Dry eye after refractive surgery. Comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK. *Ophthalmology*. 2015; 122 (4): 669–76. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.10.004
- Levitt AE, Galor A, Weiss JS. Chronic dry eye symptoms after LASIK: parallels and lessons to be learned from other persistent post-operative pain disorders. *Mol Pain*. 2015 Apr 21; 11: 21. doi: 10.1186/s12990-015-0020-7
- Lu Q, Li Y, Zhu X. Dry eye and phacoemulsification cataract surgery: A systematic review and meta-analysis. *Front. Med*. 2021; 8: 649030. doi: 10.3389/fmed.2021.649030
- Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. и соавт. Изменения глазной поверхности после факэмульсификации. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (6): 55–60. [Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V., et al. Ocular surface changes after cataract phacoemulsification. *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (6): 55–60 (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma202113706155
- Peral A, Alonso J, Garcia-Garcia C, et al. Importance of lid hygiene before ocular surgery: qualitative and quantitative analysis of eyelid and conjunctiva microbiota. *Eye Contact Lens*. 2016 Nov; 42 (6): 366–70. doi: 10.1097/ICL.0000000000000221
- Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н. и соавт. Гигиена век в подготовке к лазерной рефракционной хирургии. *Вестник офтальмологии*. 2016; 5: 83–8. [Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Sakhnov S.N., et al. Eye lid hygiene in chronic allergic blepharoconjunctivitis patients before laser refractive surgery. *Vestnik oftal'mologii*. 2016; 5: 83–8 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132586-92>
- Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. и соавт. Терапевтическая гигиена век при синдроме сухого глаза перед проведением факэмульсификации катаракты. *Вестник офтальмологии*. 2023; 139 (1): 46–54. [Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Malyshev A.V., et al. Therapeutic hygiene of eyelids in dry eye disease prior to cataract phacoemulsification. *Vestnik oftal'mologii*. 2023; 139 (1): 46–54 (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma202313901146
- Pershing S, Lum F, Hsu S, et al. Endophthalmitis after cataract surgery in the United States: a report from the interventional research in sight registry, 2023–2017. *Ophthalmology*. 2020; 127 (2): 151–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.08.026
- Korb DR. The tear film — its role today and in future. The tear film, structure, function and examination. Butterworth — Heimann. 2002.
- Lopez Garcia JS, Garcia 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 May; 78 (5): 257–64 (In Spanish). PMID: 12789629.

23. Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1969 Jul; 82 (1): 10–4. doi: 10.1001/archophth.1969.00990020012003
24. Шипилов В.А., Янченко С.В., Сахнов С.Н. и соавт. Фиксатор устройства для получения фотоизображений глазной поверхности. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; 6: 689–90. [Shipilov V.A., Yanchenko S.V., Sakhnov S.N., et al. Latch device for obtaining photos of ocular surface. *Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya*. 2013; 6: 689–90 (In Russ.)]. www.science-education.ru/113-11843
25. 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 Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2021-2-346-354
26. Янченко С.В., Малышев А.В., Одилова Г.Р. и соавт. Новые возможности терапии гипосекреторного синдрома сухого глаза. *Офтальмология*. 2023; 20 (3): 542–8. [Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Odilova G.R., et al. New possibilities for hyposecretory dry eye treatment. *Ophthalmology in Russia*. 2023; 20 (3): 542–8 (In Russ.)]. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-3-542-548
27. Guillon M, Maissa C, Wong S. Symptomatic relief associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and MGD. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2012 September; 38 (5): 306–12. doi: 10.1097/ICL.0b013e3182658699
28. Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Маркова Е.Ю. и соавт. Терапевтическая гигиена век в алгоритмах профилактики и лечения заболеваний глазной поверхности. Ч. 1. *Офтальмология*. 2016; 13 (2): 122–7. [Trubilin V.N., Polunina E.G., Markova E.Yu., et al. Therapeutic hygiene of the eyelids in algorithms for the prevention and treatment of diseases of the eye surface. P. 1. *Ophthalmology in Russia*. 2016; 13 (2): 122–7 (In Russ.)]. doi: 10.18008/181650952016212212
29. Шпак 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 Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2016-1-73-77

Вклад авторов в работу: С.В. Янченко — концепция и дизайн исследования, сбор данных, статистическая обработка и интерпретация данных, написание текста статьи; С.Н. Сахнов, А.В. Малышев, Ш.Ж. Тешаев — концепция и дизайн исследования, интерпретация данных, редактирование статьи; Г.Р. Одилова — интерпретация данных, написание статьи; Н.Ю. Худдиева, Н.О. Муродуллаева — сбор данных.
Authors' contribution: S.V. Yanchenko — study concept and design, data collection, statistical processing and interpretation, writing of the article; S. N. Sakhnov, A.V. Malyshev, Sh.J. Teshaeв — study concept and design, data interpretation, editing of the article; G.R. Odilova — data interpretation, writing of the article; N.Yu. Khuddieva, N.O. Murodullaeva — data collection.

Поступила: 08.11.2023. Переработана: 21.11.2023. Принята к печати: 22.11.2023
 Originally received: 08.11.2023. Final revision: 21.11.2023. Accepted: 22.11.2023

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 Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино, ул. А. Навои, д. 1, Бухара, 200100, Республика Узбекистан
Сергей Николаевич Сахнов — д-р мед. наук, заведующий кафедрой глазных болезней¹

Сергей Владимирович Янченко — д-р мед. наук, доцент кафедры офтальмологии³

Алексей Владиславович Малышев — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры глазных болезней¹, заведующий офтальмологическим отделением²

Шухрат Жумаевич Тешаев — д-р мед. наук, профессор, ректор³

Гулжамол Рустамовна Одилова — д-р мед. наук, заведующая кафедрой офтальмологии³

Наргиза Юлдашевна Худдиева — ассистент кафедры офтальмологии³

Наргиза Ориповна Муродуллаева — ассистент кафедры офтальмологии³

Для контактов: Сергей Владимирович Янченко,
 vlyan2000@mail.ru

¹ Kuban State Medical University, 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, 167, 1st May St., Krasnodar, 350000, Russia

³ Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute 1, A. Navoi St., Bukhara, 200100, Uzbekistan

Sergey N. Sakhnov - Dr. of Med. Sci., head of chair of ophthalmology¹

Sergey V. Yanchenko — Dr. of Med. Sci., assistant professor of chair of ophthalmology³

Alexey V. Malyshev — Dr. of Med. Sci., professor¹, head of ophthalmology department²

Shuhrat J. Teshaeв — Dr. of Med. Sci., professor, rektor³

Gulzhamol R. Odilova — Dr. of Med. Sci., head of ophthalmology department³

Nargiza Yu. Khuddieva — assistant of ophthalmology department³

Nargiza O. Murodullaeva — assistant of ophthalmology department³

For contacts: Sergey V. Yanchenko,
 vlyan2000@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-38-46>



Новый способ количественной оценки параметров аккомодации на основе объективной динамической аккомодометрии

Е.П. Тарутта¹, П.В. Лужнов², Н.А. Тарасова¹ ✉, Г.А. Маркосян¹, С.Э. Кондратова³, Л.А. Шамкина²

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

² МГТУ им. Н.Э. Баумана, ул. 2-я Бауманская, д. 5, стр. 1, Москва, 105005, Россия

³ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей РНЦХ им. Б.В. Петровского, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, Москва, 119333, Россия

Цель работы — разработка способа объективной многофакторной оценки параметров аккомодации, включая ее устойчивость и микрофлюктуации (МФ), и оценка его диагностической ценности. **Материал и методы.** Динамический монокулярный аккомодационный ответ (МАО) измеряли на аппарате WAM-5500 (Grand Seiko, Япония) на промежутке времени от 10 до 60 с с частотой регистрации не менее 6 Гц, вычисляли аппроксимирующий кубический сплайн и оценивали вид тренда сигнала во временной области. Указанным способом оценен в динамике МАО 46 глаз 23 пациентов в возрасте 8–12 лет с приобретенной миопией от -0,87 до -5,75 дптр (в среднем -2,96 дптр). **Результаты.** В обследованных глазах частота МФ варьировала от 0,4 до 2,3 Гц (в среднем 1,4 Гц), а максимальный размах амплитуды — от 0,4 до 2,47 дптр (в среднем 1,2 дптр). Тренд (тенденция изменений) МАО в процессе исследования оставался постоянным в 10 глазах, повышался от 0,17 до 0,47 дптр (в среднем 0,29 дптр) в 8 и снижался от 0,1 до 1,53 дптр (в среднем 0,35 дптр) в 28 глазах. МАО варьировал от 0,79 до 2,63 дптр (в среднем 1,8 дптр). Выявлена корреляция минимального МАО и размаха сигнала с уровнем тренда ($r = 0,29$ и $r = 0,4$ соответственно) и слабая — частоты МФ с размахом сигнала ($r = 0,2$). Выделен комплекс критериев неустойчивости аккомодации: убывающий тренд более 0,35 дптр, частота МФ более 1,4 в секунду и/или максимальный размах сигнала более 1,2 дптр. **Заключение.** Разработан способ объективной многофакторной оценки параметров аккомодации, включая ее устойчивость и МФ, в реальном времени и пространстве.

Ключевые слова: аккомодация; микрофлюктуации; монокулярный аккомодационный ответ; критерии неустойчивости аккомодации

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Тарутта Е.П., Лужнов П.В., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А., Кондратова С.Э., Шамкина Л.А. Новый способ количественной оценки параметров аккомодации на основе объективной динамической аккомодометрии. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 38-46. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-38-46>

A new method for quantifying accommodation parameters based on objective dynamic accommodometry

Elena P. Tarutta¹, Petr V. Luzhnov², Natalia A. Tarasova¹ ✉, Gayane A. Markossian¹, Svetlana E. Kondratova³, Ludmila A. Shamkina²

Purpose: to develop a technique for an objective multifactorial assessment of accommodation parameters, including accommodation stability and microfluctuations (MF), and an assessment of the diagnostic value of the technique. **Material and methods.** The dynamic monocular accommodative response (MAR) was measured using a WAM-5500 device (Grand Seiko, Japan) over a period of 10 to 60 seconds with a recording frequency of at least 6 Hz. The approximating cubic spline was calculated, and the temporal change of signal trend was assessed. The developed technique was used to evaluate the dynamics of MAR for 46 eyes of 23 patients aged 8–12 years with acquired myopia from -0.87 to -5.75 D (ave. -2.96 D). **Results.** In the examined eyes, the MF frequency varied from 0.4 Hz to 2.3 Hz (ave. 1.4 Hz), and the maximum amplitude ranged from 0.4 D to 2.47 D (ave. 1.2 D). Over the research period, the MAR trend remained constant in 10 eyes, increased from 0.17 to 0.47 (ave. 0.29 D) in 8, and decreased from 0.1 to 1.53 D (ave. 0.35 D) in 28 eyes. MAR varied from 0.79 to 2.63 (ave. 1.8 D). A correlation was found between the minimum MAR and the signal range with the trend level ($r = 0.29$ and $r = 0.4$, respectively) and a weak correlation was revealed between the MF frequency and the signal range ($r = 0.2$). A set of criteria for accommodation instability was identified: a decreasing trend of more than 0.35 D, a MF frequency of more than 1.4 per second and/or a maximum signal span of more than 1.2 D. **Conclusion.** The developed technique or objective multifactorial assessment of accommodation parameters, including stability and MF, in real time and space proves to be useful for the diagnosing of accommodation disorders.

Keywords: accommodation; microfluctuations; monocular accommodative response; criteria for accommodation instability

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Tarutta E.P., Luzhnov P.V., Tarasova N.A., Markossian G.A., Kondratova S.E., Shamkina L.A. A new method for quantifying accommodation parameters based on objective dynamic accommodometry. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 38–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-38-46>

Аккомодация играет важную роль в постнатальном рефрактогенезе, регулировании роста глаза и развитии близорукости. Разработка новых объективных количественных методов исследования аккомодации является в настоящее время актуальной задачей [1–3].

Объективные методы исследования аккомодации основаны на регистрации изменений динамической рефракции в ответ на изменение аккомодационной задачи. Последнее может осуществляться с помощью перемещения объекта фиксации в пространстве (реальном или виртуальном) или с помощью приставления к глазу линз различной силы и знака [4]. При этом регистрируется изменение динамической рефракции глаза (аккомодационный ответ) и результат сравнивается с аккомодационной задачей (в диоптриях).

Существующие на сегодняшний момент исследования показывают, что величина аккомодационного ответа непостоянна, так как тонус цилиарной мышцы характеризуется постоянными колебаниями небольшой амплитуды. Еще М. Collins в 1937 г. с помощью его пионерского инфракрасного рефрактометра открытого поля обнаружил, что «фокус нестабилен, аккомодация постоянно варьирует в небольшом объеме и с удивительной скоростью: изменения, равные примерно плюс-минус 0,5 дптр от позиции фокуса, происходят приблизительно один раз в секунду или даже чаще» [5]. Позже F. Campbell и соавт. [6], используя инфракрасный оптометр, прояснили основные характеристики того, что мы сейчас называем микрофлюктуациями аккомодации (MFs, МФ). МФ имеют тенденцию усиливаться при повышении аккомодационного стимула (до 5,0 дптр), снижении контраста изображения (наименьший уровень МФ отмечен на высоких пространственных частотах), изменении диаметра зрачка, снижении освещенности. Большинство авторов отмечают симметричность МФ парных глаз и одинаковость в монокулярных и бинокулярных условиях исследования. Последнее говорит об отсутствии связи этого показателя с конвергенцией. МФ зависят от

натяжения zonularных связок: при взгляде вдаль они минимальны, при расслабленных связках аккомодирующего хрусталика повышаются. МФ выше у миопов, даже корригированных, хотя влияние оказывает еще и возраст, и характер течения (в частности, прогрессирование) миопии [7–11]. Как ни удивительно, но более высокий уровень МФ не сопровождался большим отставанием аккомодационного ответа. Отмечено, что увеличение МФ может быть полезно в диагностике астигматизма [12–15].

Что касается самой сути этого феномена, то считается, что МФ являются неотъемлемой частью общей системы контроля аккомодации, призванной оптимизировать совершенство последней. Так, например, M. Alpern [16] пишет, что флюктуации в одном направлении могут улучшать находящееся не в фокусе изображение, в то время как флюктуации в другом направлении ведут к еще большей его деградации. Таким образом, МФ могут оптимизировать первоначальный аккомодационный ответ или способствовать его удержанию. Однако есть и другая точка зрения: МФ попросту отражают нестабильность аккомодации и не играют существенной роли в общей деятельности аккомодационной системы [17, 18].

МФ разделяют на низкочастотные (НЧК) — с частотой менее 0,6 Гц — и высокочастотные (ВЧК) — с частотой до 2,1 Гц — компоненты. В оценке диагностической ценности этих компонентов существуют прямо противоположные мнения. В одних работах указано, что только НЧК имеет связь с состоянием аккомодации, в то время как ВЧК является отражением пульсовых и дыхательных колебаний; в других работах высказывается противоположная точка зрения [17, 18]. W. Charman и G. Heaton [17, 18] отмечают, что упомянутое выше увеличение МФ в ответ на усиление аккомодационной задачи, снижение контраста и освещенности, изменение диаметра зрачка происходит в основном за счет НЧК. L. Gray и соавт. [19] обнаружили, что ВЧК не изменялся с изменением размера зрачка, в то время как НЧК значительно возрастал при диаметре 2,0 мм и ниже. Авторы

обратили внимание на схожесть зависимости НЧК МФ от диаметра зрачка и глубины фокусной области и предположили, что НЧК находится под неврологическим контролем, в то время как ВЧК — нет. Похожие результаты получили L. Stark и D. Atchison [20]. При этом оба компонента увеличивались при увеличении аккомодационного ответа. Интересно, что максимального пика оба компонента достигали в ответ на стимул в 5,0 дптр; дальнейшее усиление стимула (до 8,0 дптр) приводило не к увеличению, а к снижению МФ. Отдаление стимула за пределы дальнейшей точки ясного видения, т. е. его затуманивание, приводило к увеличению обоих компонентов МФ. А по данным M. Day и соавт. [10], только НЧК увеличивался с усилением стимула.

В то же время F. Campbell и соавт. [6] подчеркивают, что относительно короткое время, в течение которого совершается аккомодационный ответ (около 1 с), означает, что только флюктуации высокой частоты способны играть роль в инициации этого процесса в прослеженное время реакции (около 1/3 с). Тем не менее другие авторы [10] в эксперименте доказали, что МФ, в частности ВЧК, не способны регулировать изначальный динамический ответ. Какая-либо «активная» роль МФ ограничивается удержанием устойчивого состояния аккомодации, и НЧК, похоже, играет здесь главную роль. В противоположность этому E. Gamba и соавт. [21, 22], используя ОКТ, обнаружили, что МФ нарастают при увеличении аккомодационного стимула от 0 до 6,0 дптр при одинаковом участии НЧК и ВЧК, а в другой работе те же авторы, к своему удивлению, обнаружили, что увеличивался в основном ВЧК, а НЧК мало изменялся. При этом M. Collins и соавт. [5] продемонстрировали связь ВЧК с пульсом, а НЧК — с дыханием и пульсом. Все же большинство исследователей едины во мнении, что НЧК находится под неврологическим контролем, в то время как ВЧК есть просто «шум» (помехи, погрешности), возникающий вследствие пульсовых и других ритмических физиологических колебаний. Почти все авторы показывают связь НЧК с изменением формы и осевой позиции хрусталика и предполагают, что НЧК имеет хрусталиковую природу [23]. МФ максимальны у младенцев и снижаются с возрастом — это связывают с повышением эластичности хрусталика [24]. Однако независимо от их частоты любые МФ фокуса могут быть полезны в улучшении оптического качества дефокусированного изображения [25, 26]. Очевидно, имеет смысл исследовать общий уровень МФ без деления на НЧК и ВЧК.

Для объективной оценки сигналов аккомодации в настоящее время наиболее часто используется компьютерная аккомодография на аппаратах типа Auto Refract-Keratometer ACOMOREF Righton Speedy-K ver. MF-1 или 2-K. Предлагаются различные критерии, причем как анализ, так и графическое представление результатов проводят в частотной области [1, 27]. В этом приборе аккомодационная задача создается виртуальным приближением объекта к глазу из бесконечности на расстояние, соответствующее 3,0 дптр или реже — 5,0 дптр. По мере приближения объекта прибор пошагово регистрирует динамическую рефракцию глаза. Величину аккомодационного ответа можно получить, вычитая из этого показателя собственную рефракцию исследуемого глаза. При этом не предусмотрена возможность очковой коррекции, т. е. эметропизации имеющейся рефракции. Понятно, что адекватное напряжение аккомодации в таких условиях возможно лишь при гиперметропии, эметропии или миопии не выше 1,0 дптр. Поэтому собственно величину аккомодационного ответа рассматривают крайне редко. Как правило, исследование ограничивается оценкой МФ, а именно их ВЧК. Аккомодограф осуществляет частотный анализ

аккомодационных МФ методом трансформации Фурье и определяет интенсивность ВЧК в децибелах. Выраженность частотного диапазона, рассчитанная в дБ, представляется в виде цветовой гистограммы для каждого шага исследования. Цветовое картирование позволяет оценить уровень МФ. Степень напряжения цилиарной мышцы классифицируется цветом. Слабое напряжение соответствует зеленому цвету, сильное — красному, промежуточное — желтому.

В отличие от описанного выше, исследование аккомодации с помощью прибора WAM-5500 (Grand Seiko, Япония) осуществляется в реальном времени и пространстве благодаря конструктивной опции «открытого поля». Предусмотрена возможность исследования с очковой коррекцией или в пробной оправе, т. е. на эметропизированном глазу. После определения рефракции вдаль в пробную оправу помещают сферические и цилиндрические стекла, полностью корригирующие выявленную аметропию, и после этого в открытом пространстве предъявляют для фиксации объект на выбранном расстоянии от 50 до 20 см, что соответствует аккомодационной задаче в 2,0–5,0 дптр. При удержании фиксируемого объекта в течение отрезка времени до 60 с прибор в автоматическом режиме производит порядка 360 измерений (т. е. с частотой 6 замеров в секунду, или 6 Гц) динамической рефракции эметропизированного глаза. Это и есть аккомодационный ответ, а точнее, учитывая частые повторные измерения в течение некоего промежутка времени, динамический аккомодационный ответ. Далее полученные цифровые величины доступны пользователю в виде дискретизированных отсчетов и могут быть преобразованы в график. В итоге исследователь получает величину минимального, максимального и среднего аккомодационного ответа. Измерение частоты МФ конструкцией прибора не предусмотрено.

Важнейшим показателем аккомодационной способности является константность оптических установок глаза, т. е. устойчивость аккомодации. Устойчивость аккомодации — это способность сохранять на постоянном уровне затраты аккомодации [28]. Если фокусная установка во время работы постоянно изменяется, то зрительная работоспособность будет пониженной. Устойчивость аккомодации оценивается, как правило, субъективным путем — по величине затрат аккомодации. Увеличение затрат свидетельствует о гиперреактивной форме аккомодационного ответа, снижение затрат характерно для гипореактивной формы. Известен также объективный способ оценки устойчивости и запасов аккомодации, который заключается в повторном измерении аккомодационного ответа до и после непрерывного, в течение 3 мин, чтения текста для близи в условиях максимальной нагрузки аккомодации [29]. Описанный способ, однако, трудоемок, утомителен для пациента, особенно детского возраста, и не позволяет проводить динамическую оценку колебаний (МФ) аккомодационного ответа в процессе решения зрительной задачи.

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования явилась разработка способа объективной многофакторной оценки параметров аккомодации, включая ее устойчивость и МФ, с помощью бинокулярного авторефрактометра открытого поля WAM-5500 (Grand Seiko) и оценка его диагностической ценности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Предлагаемый способ количественной оценки сигналов аккомодации и диагностики ее устойчивости или неустойчивости подразумевает расчет основных диагностических показателей: максимального размаха, частоты

Таблица 1. Критерии устойчивости аккомодации и средняя величина MAO
Table 1. Criteria for the stability of accommodation and the average value of monocular accommodation response (MAR)

n	Частота МФ MF frequency			Тренд вниз Downward trend			Тренд вверх Upward trend			Разброс MAO MAR's spread			Средний MAO Average MAR		
	min	max	ср mean	min	max	ср mean	min	max	ср mean	min	max	ср mean	min	max	ср mean
46	0,4	2,3	1,4 ± 0,3	0,06	1,53	0,35 ± 0,1	0,17	0,47	0,29 ± 0,1	0,4	2,47	1,2 ± 0,4	0,79	2,63	1,8 ± 0,4

Примечание. n — количество глаз.
Note. n — number of eyes, MF — microfluctuations.

колебаний (МФ) и тренда изменений аккомодационного ответа — и последующий анализ их величин и сочетаний по выделенным нами критериям [30]. Для этого после получения массива всех точек дискретизированного динамического сигнала аккомодации по ним проводится аппроксимация кубическим сплайном, вычисляются его коэффициенты и проводится построение аппроксимирующего сплайна для визуального анализа и контроля [31].

Согласно предлагаемому способу, проводят динамическую компьютерную аккомодометрию на аппарате WAM-5500 (Grand Seiko, Япония) и регистрируют диагностический сигнал (рис. 1) на промежутке времени от 10 до 60 с с частотой регистрации не менее 6 Гц. Известная из литературы верхняя величина ВЧК, равная 2,1 Гц [29], дает, согласно теореме Котельникова, возможную частоту дискретизации при регистрации сигнала более 5 Гц. При меньшей частоте аккомодационные МФ не могут быть количественно оценены в полном объеме.

Зарегистрированный таким образом сигнал подвергают анализу предлагаемым способом, который заключается в вычислении аппроксимирующего кубического сплайна и оценке вида тренда сигнала во временной области. При этом с каждой точкой на сигнале аккомодации сопоставляется рассчитанная точка на той же временной оси, принадлежащая кубическому сплайну. В последующем все расчеты проводятся относительно точек данного кубического сплайна. Для дополнительного визуального анализа также производится графическое построение этого сигнала аккомодации.

Далее вычисляются частоты колебаний в каждый зарегистрированный момент времени относительно аппроксимирующего сигнала аккомодации кубического сплайна. При этом для анализа диагностической картины становятся доступны количественные показатели частоты колебаний (МФ) в секунду, максимального размаха сигнала (разница максимальной и минимальной величин аккомодационного ответа), тренда изолинии сигнала и характера его изменения на промежутке времени регистрации. Последний может быть постоянным (наклон менее 0,1 дптр), линейно возрастающим или снижающимся, что составляет три разных вида ответных реакций в процессе проведения динамической аккомодометрии. Отличительной особенностью является регистрация сигналов аккомодации в реальном времени и пространстве и без разделения МФ на ВЧК и НЧК. Указанным способом оценены в динамике монокулярные аккомодационные ответы (MAO) 46 глаз 23 пациентов (8 мальчиков и 15 девочек) в возрасте 8–12 лет с приобретенной миопией от -0,87 до -5,75 дптр (в среднем -2,96 дптр).

Таблица 2. Показатели аккомодации в зависимости от тренда
Table 2. Accommodation indicators depending on the trend

Характер тренда The trend character	Число глаз Number of eyes	Показатели аккомодации Accommodation indicators								
		MAO MAR			МФ MF			разброс сигнала signal spread		
		ср mean	min	max	ср mean	min	max	ср mean	min	max
Вверх Up	8	2,0*	1,7	2,5	1,8**	1,4	2,3	1,4	1,0	1,6
Постоянный Constant	10	1,8	1,4	2,6	1,2**	0,8	1,6	1,0	0,6	1,8
Вниз Down	28	1,6*	0,8	2,6	1,4	0,4	2,0	1,3	0,4	2,5

Примечание. * — $p < 0,05$ между группами 1 и 3, ** — $p < 0,01$ между группами 1 и 2.
Note. * — $p < 0.05$ between groups 1 and 3, ** — $p < 0.01$ between groups 1 and 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлены следующие колебания исследованных параметров: частоты МФ — от 0,4 до 2,3 Гц в секунду (в среднем 1,4 Гц), наклона убывающего тренда — от 0,06 до 1,53 (в среднем 0,35 дптр), максимального размаха сигнала — от 0,4 до 2,47 дптр (в среднем 1,22 дптр) (табл. 1). MAO по всей группе из 46 глаз колебался от резко сниженного — 0,79 птр до нормального — 2,63 дптр, в среднем составив 1,8 дптр (табл. 1). Постоянный тренд с наклоном менее 0,1 дптр выявлен в 10 глазах, нисходящий — в 28, восходящий — в 8 (табл. 2). В первом случае MAO составил в среднем 1,8 дптр (1,36–2,63), во втором — 1,6 дптр (0,79–2,58), в третьем — 2,0 дптр (1,72–2,49). Частота МФ в группе с постоянным трендом составила 1,2 Гц (0,8–1,6), с нисходящим — 1,4 Гц (0,4–2,0), с восходящим — 1,8 Гц (1,4–2,3). Средний разброс MAO, соответственно, 1,0 (0,59–1,82), 1,3 (0,40–2,47), 1,4 (1,0–1,6) дптр. Частота МФ выше 1,4 Гц выявлена в 19 из обследованных глаз, убывающего тренда более 0,35 дптр — в 17, разброса сигнала более 1,2 дптр — в 22 глазах. При этом перечисленные показатели не всегда присутствовали в одном и том же глазу, а по-разному сочетались от нуля (ни одного из перечисленных) до всех трех.

Исходя из полученных средних значений, мы предложили три пограничных критерия для определения неустойчивости аккомодации: частоту МФ более 1,4 Гц, нисходящий тренд уровня более 0,35 дптр и разброса сигнала — более 1,2 дптр. Анализ аккомодограмм по предложенным критериям показал следующее (табл. 3). Наличие всех трех перечисленных признаков неустойчивости аккомодации обнаружено в 7 глазах (1-я группа, резкое нарушение устойчивости аккомодации), наличие двух из перечисленных критериев, включая нисходящий тренд более 0,35 дптр, — в 7 глазах (2-я группа, умеренное снижение устойчивости), двух из трех признаков, но без присутствия нисходящего тренда — в 9 глазах (3-я группа), одного только нисходящего тренда уровня свыше 0,35 — в трех глазах (4-я группа), одного

признака без присутствия нисходящего тренда — в 5 глазах (5-я группа). В 15 глазах (6-я группа) не выявлено ни одного из перечисленных признаков неустойчивости аккомодации. Согласно предложенным критериям, группы 3, 4, 5 и 6 отнесены к устойчивой аккомодации. С учетом того факта, что главным показателем, определяющим аккомодационную способность, является объективный аккомодационный ответ (в данном случае — MAO), представлялось интересным сравнить величины MAO в перечисленных группах.

Наименьшие значения MAO, как видно из таблицы 3, оказались в первых двух группах, т. е. при наличии трех или двух критериев, включая убывающий тренд уровня 0,35 дптр и более. В группах 3–6, т. е. при наличии двух признаков без убывающего тренда или только одного признака, в том числе убывающего тренда, или при отсутствии всех признаков, показатели MAO были от 1,8 до 1,95 дптр. Разделение полученного материала на две большие группы: с неустойчивой аккомодацией (группы 1, 2) и с устойчивой аккомодацией (группы 3–6) — показало следующее (табл. 2). Величина аккомодационного ответа была достоверно выше в глазах с

устойчивой аккомодацией: 1,6 дптр против 1,8 дптр ($p < 0,05$). Помимо этого, минимальный MAO также был значительно ниже в глазах с неустойчивой аккомодацией (0,79 дптр против 1,34 дптр); величина максимального ответа практически не различалась в указанных группах.

Как следует из таблицы 2, наибольшую связь с MAO обнаружил характер тренда: при нисходящем тренде аккомодационный ответ был самым низким, особенно это касалось величины минимального MAO. При нисходящем тренде он составил 0,8 дптр, при постоянном — 1,4 дптр, при восходящем — 1,7 дптр. Средняя величина MAO также была наиболее высокой при восходящем тренде — 2,0 дптр, разница со средним MAO при нисходящем тренде (1,6 дптр) была достоверна ($p < 0,01$, табл. 2). При этом частота МФ также была самой высокой в группе восходящего тренда — 1,8 Гц ($p < 0,01$), причем это касалось и максимальной, и минимальной величин МФ. Создается впечатление, что частота МФ не всегда является неблагоприятным показателем. В нашем случае она, как видно, отражает усиленную работу аппарата аккомодации, позволившую в итоге повысить величину аккомодационного ответа в ходе продолжительной фиксации объекта.

Мы провели корреляционный анализ перечисленных ранее признаков: наклона тренда, частоты МФ, величины MAO и его максимального размаха. Как показано в таблице 4, помимо вполне понятных корреляций минимальной, максимальной и средней величин MAO между собой, заслуживающими внимания оказались следующие связи. Тренд умеренно отрицательно коррелировал с размахом сигнала ($r = -0,39$) и слабоположительно — с минимальным MAO ($r = 0,29$); размах MAO — отрицательно с минимальным и положительно с максимальным MAO ($r = 0,48$ и $r = 0,38$ соответственно). Слабая отрицательная связь обнаружена между размахом сигнала и частотой МФ ($r = -0,2$). Корреляции частоты МФ с аккомодационным ответом не обнаружено. Проведенные исследования позволили нам выделить следующие критерии для диагностики неустойчивости аккомодации: сочетание в одном глазу двух или трех перечисленных признаков — убывающего тренда более 0,35 дптр, частоты МФ более 1,4 Гц, максимального размаха сигнала более 1,2 дптр при обязательном наличии первого признака.

В качестве примеров на рисунках 2–4 приведены четыре сигнала аккомодации, зарегистрированных на приборе WAM-5500 (Grand Seiko, Япония) с частотой дискретизации 6 Гц и проанализированных на временной оси предложенным способом количественной оценки сигналов аккомодации. По результатам анализа данных предложенным способом было рассчитано число МФ в секунду, максимальный размах сигнала, а также определен тренд изменения сигнала аккомодации на оси времени в процессе его регистрации (обозначен красной линией на рисунках 2–4, числовые значения приведены в нижней строке изображений).

Так, пациент С. характеризуется незначительно линейно убывающим трендом сигнала аккомодации уровня 0,11, числом МФ за время регистрации — 13 (что соответствует

Таблица 3. Величина MAO в глазах с разной степенью устойчивости аккомодации

Table 3. The value of MAR in eyes with different degrees of accommodation stability

Группа Group	Число глаз Number of eyes	MAO MAR		
		ср mean	min	max
1	7	1,58*	0,79	2,42
2	7	1,66	1,31	2,02
3	9	1,95	1,84	2,2
4	3	1,8	1,34	2,63
5	5	1,93*	1,4	2,5
6	15	1,85	1,34	2,63
1 + 2	14	1,6*	0,79*	2,42
3 + 4 + 5 + 6	32	1,8*	1,34*	2,63

Примечание. * — $p < 0,05$ (группа 1 с группой 5; группа 1 + 2 с группой 3 + 4 + 5 + 6).

Note. * — $p < 0,05$ (group 1 with group 5; group 1 + 2 with group 3 + 4 + 5 + 6).

Таблица 4. Корреляции изучаемых параметров

Table 4. Correlations of the parameters studied

Показатели Parameters	Частота МФ MF frequency	Тренд Trend	MAO средний Mean MAR	MAO мин Min MAR	MAO макс Max MAR	Размах MAO MAR range
Частота МФ MF frequency	1,000	0,12	-0,01	0,02	-0,14	-0,2*
Тренд Trend	0,12	1,0000	0,15	0,29*	-0,04	-0,39*
MAO ср Mean MAR	-0,01	0,15	1,0000	0,83**	0,86**	-0,007
MAO мин Min MAR	0,02	0,29	0,83	1,0000	0,63**	-0,48*
MAO макс Max MAR	-0,14	-0,04	0,86**	0,63**	1,0000	0,38*
Размах MAO MAR range	-0,2*	-0,39*	-0,007	-0,48*	0,38*	1,0000

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

Note. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

1,3 колебания в секунду, т. е. 1,3 Гц), максимальным размахом сигнала (min-мах аккомодационного ответа) — 0,82 дптр. То есть все три показателя соответствуют критериям устойчивого аккомодационного ответа (рис. 2).

Пациент М. характеризуется числом МФ за время регистрации 12 (1,2 Гц), максимальным размахом — 1,3 дптр, убывающим трендом уровня — 0,66 дптр. Данный тренд показывает резкое снижение величины аккомодационного ответа за время исследования, максимальный размах превышает 1,2 дптр. Таким образом, два показателя из трех (включая убывающий тренд уровня более 0,35 дптр) свидетельствуют о неустойчивости аккомодации (рис. 3).

Пациент К. (рис. 4) характеризуется частотой МФ 1,6 Гц, убывающим трендом уровня — 0,57 дптр и размахом сигнала — 1,37 дптр. Все три показателя (включая тренд более 0,35) свидетельствуют о неустойчивости аккомодации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами разработан новый способ количественной оценки сигналов аккомодации и диагностики ее неустойчивости на основе динамической аккомодометрии в реальном пространстве и времени с помощью бинокулярного авторефрактометра открытого поля WAM-5500 (Grand Seiko, Япония), который подразумевает расчет основных диагностических показателей: максимального размаха сигнала MAO, МФ, тренда изолинии сигнала и характера его изменения на промежутке времени регистрации.

Последующий анализ их величин и сочетаний по выделенным нами критериям, а также анализ корреляций этих критериев с величиной аккомодационного ответа показали следующее. Величина аккомодационного ответа не является постоянной и при динамической регистрации с частотой 6 Гц показывает колебания, частота и амплитуда которых непостоянны и различаются как у разных пациентов, так и в течение одного исследования (даже при минимальной продолжительности последнего в 10 с). Выявленная нами в обследованных 46 глазах детей со слабой и средней миопией частота МФ варьировала от 0,4 до 2,3 Гц (в среднем 1,4 Гц), а максимальный размах амплитуды — от 0,4 до 2,47 дптр (в среднем 1,2 дптр). Тренд (тенденция изменений) MAO в процессе исследования оставался постоянным (снижался менее чем на 0,1 дптр) в 10 глазах, повышался от 0,17 до 0,47 дптр (в среднем 0,29 дптр) в 8 и снижался от 0,1 до 1,53 дптр

(в среднем 0,35 дптр) в 28 глазах. Средняя величина MAO варьировала от 0,79 до 2,63 дптр (в среднем 1,8 дптр).

Величина MAO (средняя, максимальная и минимальная) была наиболее высокой в глазах с восходящим

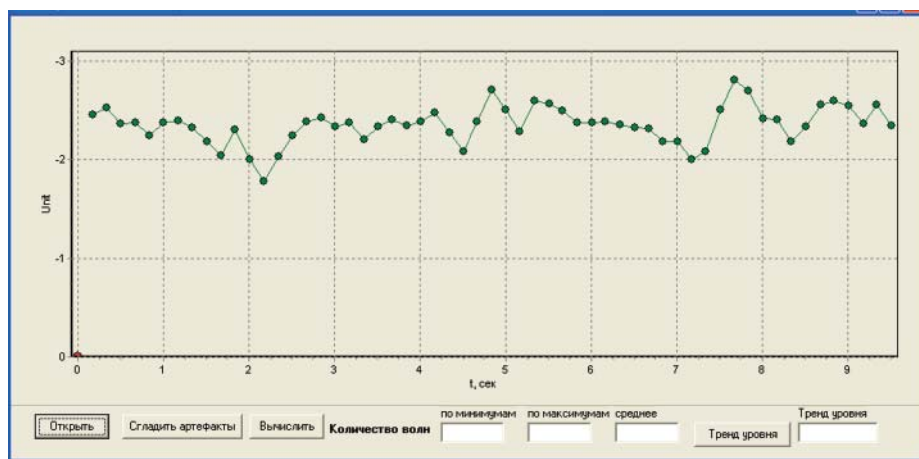


Рис. 1. График исходного динамического аккомодационного ответа (MAO)
Fig. 1. Graph of the initial dynamic monocular accommodation response (MAR)

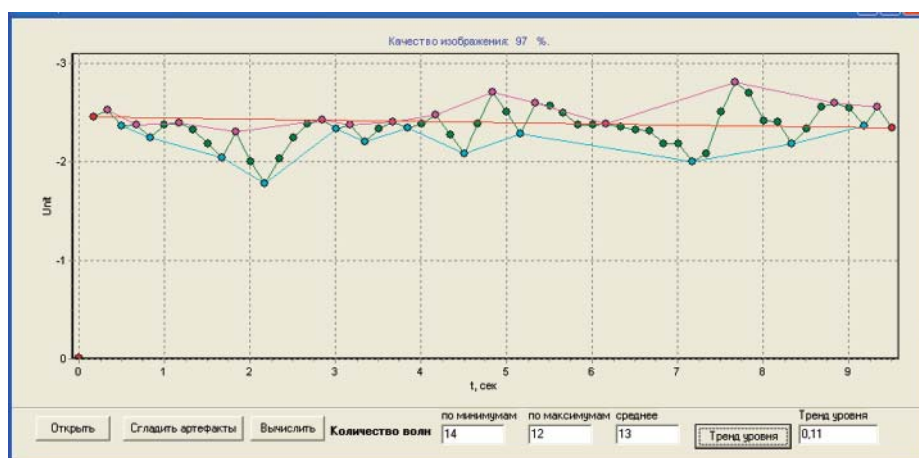


Рис. 2. Математически обработанный график. Пациент С. с устойчивым MAO. Пояснения в тексте
Fig. 2. Mathematically processed graph. A patient S. with stable MAR. Explanations in the text

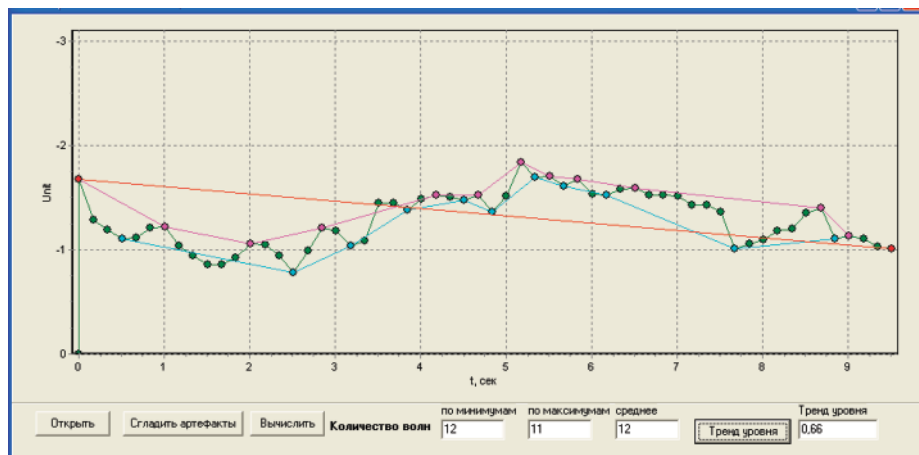


Рис. 3. Пациент М., неустойчивая аккомодация. Пояснения в тексте
Fig. 3. Patient M., unstable accommodation. Explanations in the text

трендом, т. е. в глазах, в которых в процессе динамического исследования наблюдалось повышение аккомодационного ответа. При этом в тех же глазах отмечена наибольшая частота МФ. Мы склонны трактовать этот факт как свидетельство усиленной работы аппарата аккомодации при решении предъявленной в реальных условиях зрительной задачи. В ряде работ подчеркивается, что МФ зависят от натяжения зонулярных связок, при расслабленных связках аккомодирующего хрусталика они повышаются. Большинство авторов указывают на повышенный уровень МФ, а именно их высокочастотного компонента, как на признак болезненного состояния цилиарной мышцы, ее спазма, гипертонуса, астенотического состояния [2, 3, 12–15, 32]. Примененная нами методика, как уже указывалось, принципиально отличается от исследования амплитуды МФ (АМФ) на аппарате Righton Speedy-K — аккомодационный ответ полностью эметропизированного глаза оценивается в реальных, приближенных к жизни, условиях решения зрительной задачи; помимо этого, оценивается не ВЧК, а общий уровень АМФ — частота колебаний аккомодационного ответа во временном диапазоне. Возможно, с этим связано полученное расхождение результатов. Однако и в виртуальных условиях, на аппарате Righton Speedy-K, некоторые авторы отмечали, что более высокий уровень МФ не сопровождался большим отставанием аккомодационного ответа [7–10]. L. Stark и D. Atchison [20] указывали, что оба компонента АМФ усиливаются по мере повышения аккомодационного ответа, а M. Day и соавт. [10] — что это происходит только с НЧК. Приведенные сообщения согласуются с нашими и указывают на возможную положительную роль МФ в решении аккомодационной задачи.

Наше многофакторное комплексное исследование касалось не только МФ, но и других параметров, отражающих стабильность, адекватность, устойчивость аккомодации. Проведенный сравнительный, а также корреляционный анализ показал, что наибольшую связь с параметрами аккомодационного ответа (минимальным МАО и размахом сигнала) имеет уровень тренда ($r = 0,29$ и $r = -0,39$ соответственно). Частота МФ обнаружила лишь слабую связь с размахом сигнала ($r = 0,2$). Взятый отдельно критерий частоты МФ не показал связи с МАО, однако присоединение его к двум другим критериям: уровню тренда более 0,35 дптр и размаху сигнала более 1,2 дптр — выявляет, как показано в таблице 2, наибольшее снижение аккомодационного ответа. Наибольшей диагностической ценностью, как показали результаты наших исследований, обладает выделенный комплекс критериев: сочетание убывающего тренда более 0,35 дптр, частоты МФ более 1,4 в секунду и/или максимального размаха сигнала более 1,2 дптр. Предложенный способ объективной количественной оценки состояния аккомодации послужит основой для дальнейших исследований, которые позволят пролить свет на диагностическую ценность и суть описанных параметров.

ВЫВОДЫ

1. Разработан способ объективной многофакторной оценки параметров аккомодации, включая ее устойчивость и МФ, в реальном времени и пространстве.

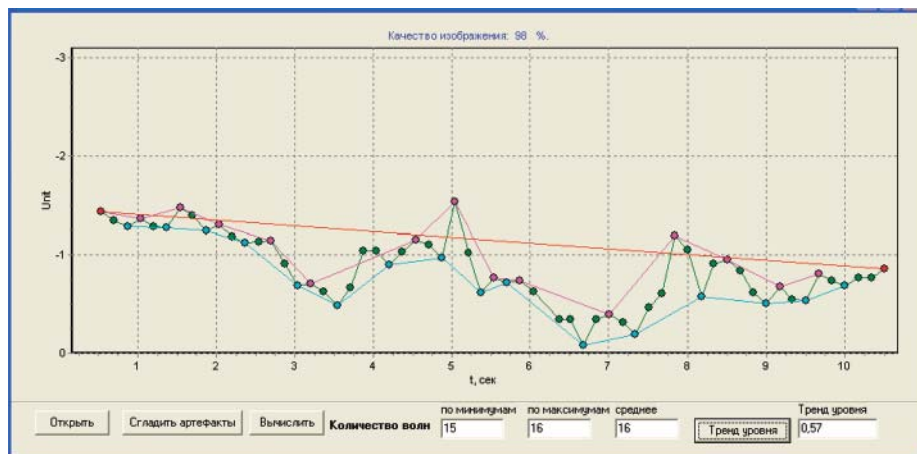


Рис. 4. Пациент К., неустойчивая аккомодация. Пояснения в тексте
Fig. 4. Patient K., unstable accommodation. Explanations in the text

2. Предложены параметры количественной оценки сигналов аккомодации по характеру и уровню тренда аккомодационного ответа, его максимальному размаху, частоте МФ.

3. Тренд сигнала показал среднюю отрицательную корреляционную связь с размахом сигнала ($r = -0,39$) и слабую положительную — с минимальным МАО ($r = 0,29$); частота МФ слабо коррелировала с размахом сигнала ($r = -0,2$).

4. Наиболее информативной в диагностике состояния аккомодации является комплексная оценка предложенных параметров и их сочетаний.

5. Выделены объективные диагностические критерии неустойчивости аккомодации: различные сочетания убывающего тренда более 0,35 дптр, частоты МФ более 1,4 в секунду, максимального размаха сигнала более 1,2 при обязательном присутствии первого.

Литература/References

1. Жаров В.В., Никишин Р.А., Егорова А.В. и др. Клиническая оценка состояния аккомодации с помощью метода компьютерной аккомодографии. В кн.: Ерошевские чтения. Самара, 2007: 437–40. [Zharov V.V., Nikishin R.A., Egorova A.V., et al. Clinical assessment of the state of accommodation using the method of computer accommodation. In: Eroshevskie chtenija. Samara, 2007: 437–40 (In Russ.).]
2. Ершова Р.В., Бржеский В.В., Соколов В.О., Кравченко Е.А. Характеристика основных показателей компьютерной аккомодографии у школьников с миопией и эметропией. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017; 12 (3): 133–8. [Ershova R.V., Brzheskiy V.V., Sokolov V.O., Kravchenko E.A. The characteristic of the main parameters of computed accommodography for the school children presenting with myopia and emmetropia. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2017; 12 (3): 133–8 (In Russ.).] <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-3-133-138>
3. Махова М.В., Страхов В.В. Взаимосвязь аккомодографических и субъективных диагностических критериев различных нарушений аккомодации. *Российский офтальмологический журнал*. 2019; 12 (3): 13–9. [Makhova M.V., Strakhov V.V. Interaction of accommodative and subjective diagnostic criteria of accommodation disorders. *Russian ophthalmological journal*. 2019; 12 (3): 13–9 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-13-19>
4. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Арутюнян С.Г., Максимова М.В. Сравнительный анализ величины дистантного и ленсииндуцированного объективного аккомодационного ответа у пациентов с различной рефракцией. *Вестник офтальмологии*. 2017; 133 (4): 37–41. [Tarutta E.P., Tarasova N.A., Arutyunyan S.G., Maksimova M.V. A Comparative analysis of the magnitude of the distance and lens-induced objective accommodative response in patients with different refraction. *Vestnik oftalmologii*. 2017; 133 (4): 37–41 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133437-41>
5. Collins M, David B, Wood J. Microfluctuations of steady-state accommodation and the cardiopulmonary system. *Vision Res*. 1995; 35: 2491–502. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(95\)00024-0](https://doi.org/10.1016/0042-6989(95)00024-0)

6. Campbell FW, Robson JG, Westheimer G. Fluctuations of accommodation under steady viewing conditions. *J Physiol (London)*. 1959; 145: 579–94. doi: 10.1113/jphysiol.1959.sp006164
7. Harb E, Thorn F, Troilo D. Characteristics of accommodative behavior during sustained reading in emmetropes and myopes. *Vision Res*. 2006; 46: 2581–92. <https://doi.org/10.1167/iov.02-0264>
8. Seidel D, Gray LS, Heron G. Retinotopic accommodation responses in myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44: 1035–41. <https://doi.org/10.1167/iov.02-0264>
9. Langaas T, Riddell PM, Svarverud E, et al. Variability of the accommodation response in early onset myopia. *Optom Vis Sci*. 2008 Jan; 85 (1): 37–48. doi: 10.1097/OPX.0b013e31815ed6e9
10. Day M, Strang FC, Seidel D, Gray LS, Mallen EAH. Refractive group differences in accommodation microfluctuations with changing accommodation stimulus. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2006 Jan; 26 (1): 88–96. doi: 10.1111/j.1475-1313.2005.00347.x
11. Sreenivasan V, Irving EL, Bobier WR. Effect of near adds on the variability of accommodative response in children. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2011 Mar; 31 (2): 145–54. doi: 10.1111/j.1475-1313.2010.00818.x
12. Iwasaki T, Kurimoto S. Objective evaluation of eye strain using measurements of accommodative oscillation. *Ergonomics*. 1987; 30: 581–7. <https://doi.org/10.1080/00140138708969747>
13. Gray LS, Gilmartin B, Winn B. Accommodation microfluctuations and pupil size during sustained viewing of visual display terminals. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2000; 20: 5–10. PMID: 10884926
14. Kajita M, Ono M, Suzuki S, Kato K. Accommodative microfluctuation in asthenopia caused by accommodative spasm. *Fukushima J Med Sci*. 2001 Jun; 47 (1): 13–20. doi: 10.5387/fms.47.13
15. Jeng WD, Ouyang Y, Huang TW, et al. Research of accommodative microfluctuations caused by visual fatigue based on liquid crystal and laser displays. *Applied Opt*. 2014 Oct 10; 53 (29): H76–84. doi: 10.1364/AO.53.000H76
16. Alpern M. Variability of accommodation during steady fixation at various levels of illuminance. *J Opt Soc Am*. 1958 Mar; 48 (3): 193–7. doi: 10.1364/josa.48.000193
17. Charman WN, Heron G. Fluctuations in accommodation: a review. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1988; 8 (2): 153–64. doi: 10.1111/j.1475-1313.1988.tb01031.x
18. Charman WN, Heron G. Microfluctuations in accommodation: an update on their characteristics and possible role. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2015; 35 (5): 476–99. <https://doi.org/10.1111/opo.12234>
19. Gray LS, Winn B, Gilmartin B. Accommodative microfluctuations and pupil diameter. *Vision Res*. 1993 Oct; 33 (15): 2083–90. doi: 10.1016/0042-6989(93)90007-j
20. Stark LR, Atchison DA. Pupil size, mean accommodation response and the fluctuations of accommodation. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1997 Jul; 17 (4): 316–23. PMID: 9390376
21. Gamba E., Sawides L., Dorronsoro C., Marcos S. Accommodative lag and fluctuations when optical aberrations are manipulated. *J Vision*. 2009 Jun 9; 9 (6): 4.1–15. doi: 10.1167/9.6.4
22. Gamba E, Ortiz S, Perez-Merino P, et al. Static and dynamic crystalline lens accommodation evaluated using quantitative 3-D OCT. *Biomed Opt Express*. 2013 Aug 8; 4 (9): 1595–609. doi: 10.1364/BOE.4.001595
23. Van der Heijde GL, Beers HPA, Dubbelman M. Microfluctuations of steady-state accommodation measured with ultrasonography. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1996 May; 16 (3): 216–21. doi: 10.1046/j.1475-1313.1996.95000518.x
24. Candy TR, Bharadwaj SR. The stability of steady state accommodation in human infants. *J Vision*. 2007 Aug 17; 7 (11): 4.1–16. doi: 10.1167/7.11.4
25. Lohmann AW, Paris DP. Influence of longitudinal vibrations on image quality. *Applied Opt*. 1965; 4: 393–7. <https://opg.optica.org/ao/abstract.cfm?URI=ao-4-4-393>
26. Iskander DR. Signal processing in visual optics. *IEEE Signal Processing Magazine*. 2014; 31: 155–8. doi: 10.1109/MSP.2014.2312072
27. Auto Refract-Keratometer ACOMOREF 2 K-Model. User manual, RIGHT MFG.CO., LTD. 1-47-3, Maeno-cho, Itabashi-ku, Tokyo, 174-8633 Japan; 2018.
28. Игнатъев С.А., Корнюшина Т.А., Шаповалов С.Л., Милявская Т.И. Зрительное утомление при работе с видеодисплейными терминалами и современные методы его профилактики. Москва: Мик; 2013: 44–5. [Ignatiev S.A., Kornushina T.A., Shapovalov S.L., Milyavskaya T.I. Visual fatigue when working with video display terminals and modern methods of its prevention. Moscow: Mic; 2013: 44–5 (In Russ.)].
29. Тарутта Е.П., Филинова О.Б. Способ исследования запасов и устойчивости относительной аккомодации. Патент на изобретение RU 2367385, 2009. [Tarutta E.P., Filinova O.B. A method for studying stocks and stability of relative accommodation. Patent RU 2367385, 2009 (In Russ.)].
30. Тарутта Е.П., Лужнов П.В., Тарасова Н.А. и др. Способ диагностики неустойчивости аккомодации. Патент РФ № 2809454 от 11.12.2023. [Tarutta E.P., Luzhnov P.V., Tarasova N.A., et al. Method for diagnosing instability of accommodation. Patent RU 2809454, 11.12.2023 (In Russ.)].
31. Беляев К.Р., Кузьминых Н.Ю. Методы выделения дыхательного паттерна в системах неинвазивного мониторинга параметров центральной гемодинамики. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 1999; 3: 33–45. [Belyaev K.R., Kuzminykh N.Yu. Methods of respiratory pattern isolation in systems of noninvasive monitoring of central hemodynamic parameters. *Biomedical radioelectronics*. 1999; 3: 33–45 (In Russ.)].
32. Жукова А.В., Егорова А.В. Компьютерная аккомодография. В кн.: Аккомодация. Руководство для врачей. Москва: Апрель; 2012: 63–6. [Zhukova A.V., Egorova A.V. Computer accommodography. In: Accommodation. A Guide for Doctors. Moscow: April; 2012: 63–6 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: Е.П. Тарутта — дизайн исследования, анализ литературы, анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование рукописи; П.В. Лужнов — анализ и интерпретация данных, разработка метода обработки сигнала; Н.А. Тарасова — сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи и финального варианта статьи; Г.А. Маркосян — сбор и анализ данных; С.Э. Кондратова — сбор литературы, статистическая обработка данных; Л.А. Шамкина — анализ и интерпретация данных, математический анализ.

Authors' contribution: E.P. Tarutta — study design, literature review, data analysis and interpretation, manuscript preparation and editing; P.V. Luzhnov — analysis and interpretation of data, development of a signal processing method; N.A. Tarasova — data collection and processing, data analysis and interpretation, preparation of the manuscript and the final version of the article; G.A. Markosyan — data collection and analysis; S.E. Kondratova — literature collection, statistical data processing; L.A. Shamkina — analysis and interpretation of data, mathematical analysis.

Поступила: 12.04.2023. Переработана: 18.04.2023. Принята к печати: 19.04.2023

Originally received: 12.04.2023. Final revision: 18.04.2023. Accepted: 19.04.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Елена Петровна Тарутта — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргномики, ORCID 0000-0002-8864-4518

Наталья Алексеевна Тарасова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики, ORCID 0000-0002-3164-4306

Гаяне Айказовна Маркосян — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики

МГТУ им. Н.Э. Баумана, ул. 2-я Бауманская, д. 5, стр. 1, Москва, 105005, Россия

Петр Вячеславович Лужнов — канд. техн. наук, доцент кафедры «Медико-технические информационные технологии»

Людмила Андреевна Шамкина — канд. техн. наук, сотрудник кафедры «Медико-технические информационные технологии»

НИИ педиатрии и охраны здоровья детей РНЦХ им. Б.В. Петровского, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, Москва, 119333, Россия

Светлана Эдуардовна Кондратова — научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей РНЦХ им. Б.В. Петровского, ORCID 0000-0002-6522-5310

Для контактов: Наталья Алексеевна Тарасова, tar221@yandex.ru

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 ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0002-8864-4518

Natalia A. Tarasova — Cand. of Med. Sci., senior researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics, ORCID 0000-0002-3164-4306

Gayane A. Markossian — Cand. of Med. Sci., leading researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Bauman Moscow State Technical University, 5, Bldg. 1, 2nd Bauman St., Moscow, 105005, Russia

Petr V. Luzhnov — Cand. of Tech. Sci., associate professor of chair of medical and technical information technologies

Liudmila A. Shamkina — Cand. of Tech. Sci., researcher of chair of medical and technical information technologies

Research Institute of Pediatrics and Child Health Protection of the Petrovsky National Research Centre of Surgery, 10, Bldg.1, Fotieva St., Moscow, 119333, Russia

Svetlana E. Kondratova — researcher, ORCID 0000-0002-6522-5310

For contacts: Natalia A. Tarasova, tar221@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-47-54>

Гиперрефлективные фокусы как биомаркер прогрессирования рассеянного склероза

А.Ж. Фурсова^{1, 2} ✉, М.Ю. Зубкова^{1, 2}, М.А. Васильева^{1, 2}, Ю.А. Гамза^{1, 2}, А.С. Дербенева^{1, 2},
И.Ф. Никулич^{1, 2}, Н.А. Малкова^{2, 3}, А.И. Прокаева^{2, 3}, П.Н. Позднякова²

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 пр-т, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

³ Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы

ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 128, Новосибирск, 630087, Россия

Цель работы — выявление интравитреальных гиперрефлективных фокусов (ГРФ), их специфических характеристик, особенностей локализации и связи с длительностью заболевания, типом течения и перенесенными эпизодами ретробульбарного оптического неврита (ОН) у пациентов с рассеянным склерозом (РС) с использованием протокола ОКТ-сканирования высокого разрешения. **Материал и методы.** Обследовано 160 пациентов (318 глаз): 1-я группа — 44 (13,84 %) глаза — дебют РС без ОН в анамнезе; 2-я группа — 30 (9,43 %) глаз — дебют РС с ОН; 3-я группа — 56 (17,61 %) глаз — РС с ремиттирующим течением (РРС) длительностью ≤ 10 лет без ОН; 4-я группа — 38 (11,95 %) глаз — РРС длительностью ≤ 10 лет с ОН; 5-я группа — 49 (15,41 %) глаз — РРС длительностью > 10 лет без ОН; 6-я группа — 37 (11,63 %) глаз — РРС длительностью > 10 лет с ОН; 7-я группа — 34 (10,69 %) глаза — РС с вторично-прогрессирующим течением (ВПРС) без ОН; 8-я группа — 30 (9,43 %) глаз — ВПРС с ОН. **Результаты.** Во всех группах выявлены ГРФ как на уровне наружного (НЯС), так и на уровне внутреннего (ВЯС) ядерного слоя, отмечено увеличение их количества в зависимости от длительности, типа течения заболевания и наличия ОН в анамнезе. Толщина внутренних слоев сетчатки соответствовала средним нормативным показателям в группе с дебютом РС без ОН. В группе с ВПРС после перенесенных ОН отмечено уменьшение общей толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки (GCL) и внутреннего плексиформного слоя (IPL) с минимальными значениями $srGCL + IPL$ ($65,83 \pm 8,27$ мкм), а также слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) — $srRNFL$ ($76,37 \pm 6,94$ мкм). Выявлены высокие обратные корреляционные связи между $srGCL + IPL$ и количеством ГРФ на уровнях НЯС и ВЯС ($-0,82$ и $-0,85$ соответственно, $p = 0,01$). **Заключение.** Наличие и количество ГРФ могут рассматриваться как прогностический неинвазивный биомаркер, связанный с длительностью РС и наличием ОН в анамнезе и позволяющий визуализировать особенности проникновения активированной иммунными клетками микроглии в немиелинизированную часть ЦНС, для изучения их роли в патогенезе и прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз; оптическая когерентная томография; гиперрефлективные фокусы; оптический неврит

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Фурсова А.Ж., Зубкова М.Ю., Васильева М.А., Гамза Ю.А., Дербенева А.С., Никулич И.Ф., Малкова Н.А., Прокаева А.И., Позднякова П.Н. Гиперрефлективные фокусы как биомаркер прогрессирования рассеянного склероза. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 47-54. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-47-54>

Hyperreflective focuses as a biomarker of multiple sclerosis progression

Anzhella Zh. Fursova^{1, 2} ✉, Margarita Y. Zubkova^{1, 2}, Maria A. Vasilyeva^{1, 2}, Yuliya A. Gamza^{1, 2}, Anna S. Derbeneva^{1, 2}, Ida F. Nikulich^{1, 2}, Nadezhda A. Malkova^{2, 3}, Anna I. Prokaeva^{2, 3}, Polina N. Pozdnyakova²

¹Novosibirsk Regional Clinical Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

²Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

³Regional center for multiple sclerosis and other autoimmune diseases of the nervous system, "Novosibirsk Regional Clinical Hospital", 128, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia
anzhellafursova@yandex.ru

Purpose: to identify the intraretinal hyperreflective foci (HRF), their specific characteristics, localization features and correlations with the duration of the disease, type of course and previous episodes of optic neuritis (ON) in multiple sclerosis (MS) patients using a high-resolution OCT scanning protocol. **Materials and methods.** The study included 160 patients (318 eyes) divided into 8 groups, i.e. Group 1: 44 eyes (13.84 %) — MS onset without a history of ON; Group 2: 30 eyes (9.43 %) — debut of MS with ON; Group 3: 56 eyes (17.61 %) — relapsing-remitting MS (RRMS) lasting ≤ 10 years without ON; Group 4: 38 eyes (11.95 %) — RRMS lasting ≤ 10 years with ON; Group 5: 49 eyes (15.41 %) — RRMS lasting > 10 years without ON; Group 6: 37 eyes (11.63 %) — RRMS lasting > 10 years with ON; Group 7: 34 eyes (10.69 %) — secondary progressive MS (SPMS) without ON; Group 8: 30 eyes (9.43 %) — SPMS with ON. **Results.** HRF were identified in all groups, at the levels of both the outer nuclear layer (ONL) and the inner nuclear layer (INL). Their number increased depending on the duration, type of course, and the presence of ON history. The thickness of the inner layers of the retina corresponded to the average normative indicators in the group with the onset of MS without ON. In the SPMS group after ON, a decrease in the total thickness of ganglions retinal cells layer (GCL) and the inner plexiform layer (IPL) was noted, showing minimal values of both $avGCL + IPL$ ($65.83 \pm 8.27 \mu m$) and $avRNFL$ ($76.37 \pm 6.94 \mu m$). High inverse correlations were revealed between $avGCL + IPL$ and the amount of GRF at the levels of ONL and INL (-0.82 and -0.85 , respectively, $p = 0.01$). **Conclusions.** The presence and quantity of HRF can be considered as a prognostic non-invasive biomarker associated with the duration of MS and the history of ON, allowing one to visualize the penetration of microglia activated by immune cells into the unmyelinated part of the central nervous system, helpful in elucidating their role in the pathogenesis and progression of the disease.

Keywords: multiple sclerosis; optical coherence tomography; hyperreflective foci; optic neuritis

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Fursova A.Zh., Zubkova M.Y., Vasilyeva M.A., Gamza Y.A., Derbeneva A.S., Nikulich I.F., Malkova N.A., Prokaeva A.I., Pozdnyakova P.N. Hyperreflective focuses as a biomarker of multiple sclerosis progression. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 47-54 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-47-54>

Рассеянный склероз (РС) — хроническое воспалительное и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которым страдают 2,9 млн человек во всем мире, средняя распространенность составляет 33 случая на 100 тыс. населения [1]. Согласно последним данным, в РФ заболеваемость колеблется от 30 до 70 случаев на 100 тыс. населения, а общее количество страдающих РС составляет более 78 тыс. человек [2].

Несмотря на сложные процессы, участвующие в развитии РС, основным триггером является определяемая аутоиммунными реакциями активация иммунных клеток: Т- и В-лимфоцитов, клеток микроглии и макрофагов, приводящих к демиелинизации, ремиелинизации и нейродегенерации [3]. Микроглия составляет около 5–10 % клеток ЦНС и представляет собой резидентные иммунные макрофагальные клетки, выполняющие функцию поддержания гомеостаза и активной иммунной защиты [4]. Микроглия способна к дифференцировке в различные морфологические состояния (морфотипы) в зависимости от степени активации. Провоспалительный ответ связан с «классической» активированной микроглией М1, стимулирующей нейровоспаление как реакцию на повреждение, создающее нейротоксичную

среду, и удаление дисфункциональных фрагментов «клеточного мусора» за счет экспрессии различных цитокинов: интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) и индуцибельного синтеза оксида азота. «Альтернативно» активированная микроглия М2 ответственна за противовоспалительные реакции, которые стимулируют нейропротекторные и восстановительные процессы [5, 6].

Сетчатка — важная часть нервной системы, примерно 0,2 % всех клеток сетчатки состоят из микроглии, из которых 50 % обычно находятся во внутреннем плексиформном (IPL), а остальные — в наружном плексиформном слоях [7]. На экспериментальных моделях заболеваний и повреждений сетчатки показано, что микроглия может мигрировать в область дегенерации, активизировать процессы регенерации и пролиферации [8]. Как и в головном мозге, отдельные ее морфотипы могут возникать в результате развития микроглиальных реакций на экспрессию различных цито-/хемокинов или молекулярных повреждений, связанных с нарушением гомеостаза.

Широко вошедшая в клиническую практику визуализация сетчатки с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) обладает преимуществом неинвазивного по-

лучения изображений высокого разрешения с возможностью подробного анализа состояния отдельных слоев сетчатки и патологических маркеров, таких как гиперрефлективные фокусы (ГРФ), обозначаемые как агрегаты активированной пролиферирующей микроглии и как возможный биомаркер местного воспаления *in vivo*. В настоящее время происхождение и ультраструктурные характеристики гиперрефлективных очагов неизвестны. Однако их фундаментальные ОКТ-характеристики (т. е. размер очагов ≤ 30 мкм, отражательная способность, аналогичная слою нервных волокон сетчатки (RNFL), и отсутствие обратной тени) могут напоминать агрегаты активированных микроглиальных клеток [9].

Исследование E. Pilotto и соавт. [10] показало увеличение количества гиперрефлективных очагов во внутренних слоях сетчатки у пациентов с ремиттирующим РС (РРС) с ранним началом. М. Pengo и соавт. [11] показали связь наличия ГРФ с критериями как клинической, так и визуализированной при магнитно-резонансной томографии активности РС.

Основная **ЦЕЛЬ** настоящего исследования заключалась в выявлении ГРФ, определении их специфических характеристик, особенностей локализации и связи с длительностью заболевания у пациентов с РС с использованием протокола ОКТ-сканирования высокого разрешения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование, выполненное на базе офтальмологического отделения и областного центра рассеянного склероза ГБУЗ НСО «ГНОКБ», носило проспективный характер. Всего обследовано 160 пациентов (318 глаз) с установленным диагнозом РС. Группы исследования были сопоставимы по возрасту и степени функциональных нарушений, оцениваемой с помощью расширенной шкалы статуса инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) с общепринятой градацией оценки от 0 до 10 баллов. Все включенные в исследование пациенты не имели установленной группы инвалидности, могли самостоятельно передвигаться и обслуживать себя (EDSS до 5 баллов). Все пациенты, за исключением групп с дебютом РС, получали постоянную базисную терапию препаратами интерферона (интерферон бета 1а, интерферон бета 1б и пегилированный интерферон бета 1а). Критерии исключения: нарушение прозрачности оптических сред, максимальная скорректированная

осторога зрения (МКОЗ) $< 0,01$, сферозэквивалент более $\pm 6,0$ дптр, наличие глазных заболеваний любой этиологии, включая глаукому, патологию витреомакулярного интерфейса, неспособность получения адекватного качества ОКТ-изображения (оценка качества сканирования $< 6/10$ или наличие значимого артефакта), наличие других неврологических заболеваний и инвалидности по шкале EDSS.

Пациенты были разделены на 8 групп в зависимости от длительности и типа течения заболевания, а также наличия в анамнезе оптического неврита (ОН):

1-я группа: 22 пациента (44 глаза; 13,84 %) — дебют РС без ОН в анамнезе;

2-я группа: 15 пациентов (30 глаз; 9,43 %) — дебют РС с ОН в анамнезе;

3-я группа: 28 пациентов (56 глаз; 17,61 %) — РРС длительностью ≤ 10 лет без ОН в анамнезе;

4-я группа: 19 пациентов (38 глаз; 11,95 %) — РРС длительностью ≤ 10 лет с ОН в анамнезе;

5-я группа: 25 пациентов (49 глаз; 15,41 %) — РРС длительностью > 10 лет без ОН в анамнезе;

6-я группа: 19 пациентов (37 глаз; 11,63 %) — РРС длительностью > 10 лет с ОН в анамнезе;

7-я группа: 17 пациентов (34 глаза; 10,69 %) — РС с вторично-прогрессирующим течением (ВПРС) без ОН в анамнезе;

8-я группа: 15 пациентов (30 глаз; 9,43 %) — ВПРС с ОН в анамнезе.

Исходные клинико-демографические характеристики представлены в таблице 1.

Пациентам проведено полное офтальмологическое обследование, включающее визометрию с определением рефракции и МКОЗ (авторефрактокератометр URK-800F Unicos, Южная Корея), биомикроскопию, тонометрию по Маклакову, фоторегистрацию глазного дна (Topcon-TRC-50DX, Япония). ОКТ проводили на аппарате Cirrus 5000 Angioplex (Carl Zeiss Meditec, США) с использованием протоколов сканирования Macula cube 512×128 , Optic disk cube 200×200 , HD 21 Line в макулярной области в режиме улучшенной глубины изображения (EDI-OCT). Оценивали следующие показатели: по протоколу Macula cube 512×128 — среднюю толщину слоя ганглиозных клеток сетчатки (GCL) и IPL (Ganglion Cell Layer + Inner Plexiform Layer, cpGCL + IPL); по протоколу Optic disk cube 200×200 — среднюю толщину

Таблица 1. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов
Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of patient

Показатели Parameters	Группа Group							
	1 n = 44	2 n = 30	3 n = 56	4 n = 38	5 n = 49	6 n = 37	7 n = 34	8 n = 30
Возраст, годы $\pm$ SD Age, years $\pm$ SD	34,12 $\pm$ 7,82	32,83 $\pm$ 5,39	38,75 $\pm$ 8,91	32,84 $\pm$ 4,39	40,51 $\pm$ 8,40	45,21 $\pm$ 9,92	53,76 $\pm$ 11,64	48,93 $\pm$ 8,90
Мужчины/женщины Male/Female	10/22	6/9	10/18	6/13	7/18	7/12	5/12	4/11
Длительность заболевания, годы $\pm$ SD Duration of the disease, years $\pm$ SD	0,22 $\pm$ 0,14	0,15 $\pm$ 0,32	5,79 $\pm$ 2,37	4,71 $\pm$ 1,94	14,51 $\pm$ 3,72	16,00 $\pm$ 4,27	15,52 $\pm$ 3,95	12,24 $\pm$ 22,46
EDSS $\pm$ SD	1,41 $\pm$ 0,87	1,67 $\pm$ 0,94	1,96 $\pm$ 0,37	2,10 $\pm$ 1,01	2,44 $\pm$ 1,12	2,80 $\pm$ 1,36	4,22 $\pm$ 2,04	4,41 $\pm$ 1,79
МКОЗ $\pm$ SD BCVA $\pm$ SD	0,98 $\pm$ 0,07	0,91 $\pm$ 0,09	0,94 $\pm$ 1,55	0,89 $\pm$ 0,43	0,88 $\pm$ 0,72	0,84 $\pm$ 0,39	0,84 $\pm$ 0,93	0,72 $\pm$ 1,26

Примечание. n — количество глаз, EDSS — расширенная шкала статуса инвалидизации.
Note. n — number of eyes, EDSS — Expanded Disability Status Scale.

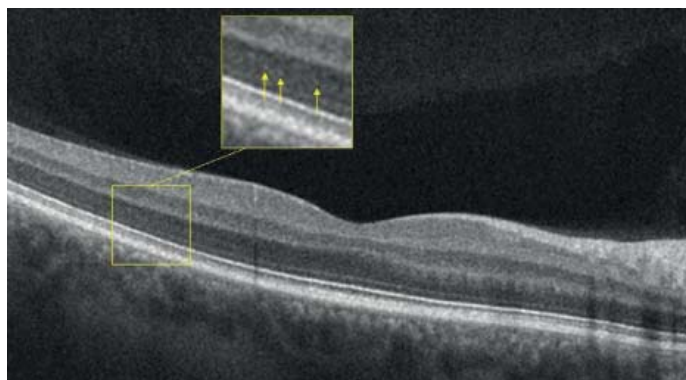


Рис. 1. ОКТ-изображение макулярной области с гиперрефлективными фокусами (желтые стрелки) на уровне наружного ядерного слоя у пациента с РРС (группа 5)

Fig. 1. OCT image of the macular area with hyperreflective foci (yellow arrows) at the level of the outer nuclear layer in a patient with RRMS (group 5)

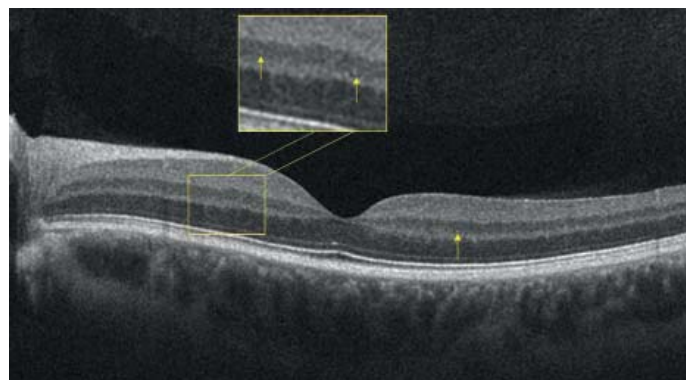


Рис. 2. ОКТ-изображение макулярной области с гиперрефлективными фокусами (желтые стрелки) на уровне внутреннего ядерного слоя у пациента с ВПРС (группа 7)

Fig. 2. OCT image of the macular area with hyperreflective foci (yellow arrows) at the level of the inner nuclear layer in a patient with MS debut (group 7)

RNFL перипапиллярно (срRNFL) и по секторам. Показатели рассчитывались автоматически с помощью встроенного программного обеспечения. ГРФ подсчитывали в области, заключенной между двумя линиями, перпендикулярными мембране Бруха, на расстоянии 1500 мкм как в височной, так и в носовой части от центра фовеа. ГРФ определяли как изолированные точечные элементы размером < 30 мкм с умеренной отражательной способностью (аналогичные таковой у слоя нервных волокон), но без какого-либо обратного затенения. Подсчет проводился отдельно в наружном ядерном (НЯС, рис. 1) и внутреннем (ВЯС, рис. 2) ядерном слоях. Наличие ГРФ оценивали два независимых исследователя. В случае несовпадения результатов между двумя наблюдателями всегда достигался консенсус.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0. Показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). 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 помо-

щью U-критерия Манна — Уитни. Статистические гипотезы проверяли при критическом уровне значимости, равном 0,05, т. е. различие считалось статистически достоверным при уровне значимости меньше 0,05. Статистические взаимосвязи изучали путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (г). Сила взаимосвязи определялась как очень слабая при значении г от 0 до 0,3, слабая — при г от 0,3 до 0,5, средняя — при г от 0,5 до 0,7, высокая — при г от 0,7 до 0,9 и очень высокая — при г от 0,9 до 1.

Данное исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия, одобренного этическим комитетом организации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ показал наличие ГРФ во всех группах исследования как на уровне НЯС, так и на уровне ВЯС (табл. 2). Необходимо отметить, что в ВЯС в зависимости от длительности и типа течения заболевания, а также наличия в анамнезе ОН отмечено увеличение количества ГРФ от единичных случаев в 27,27 % при дебюте РС до 84,21 % при длительности заболевания до 10 лет и в 100 % при стаже более 10 лет. При этом максимальное количество ($7,00 \pm 2,87$) диагностировано при ВПРС (рис. 3).

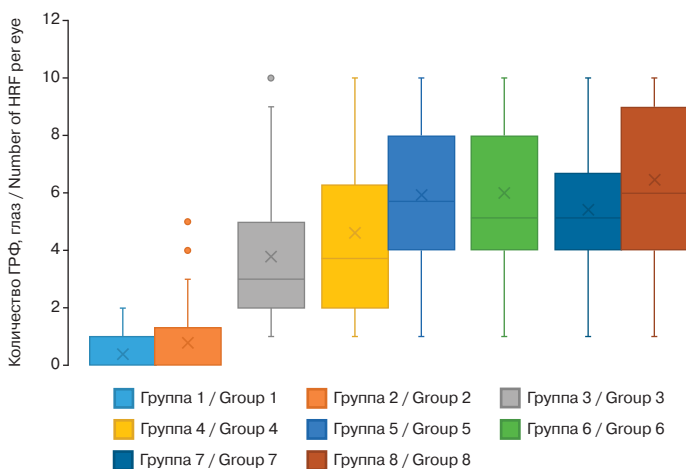


Рис. 3. Диапазон количества ГРФ в ВЯС

Fig. 3. Range of HRF number in inner nuclear layer (INL)

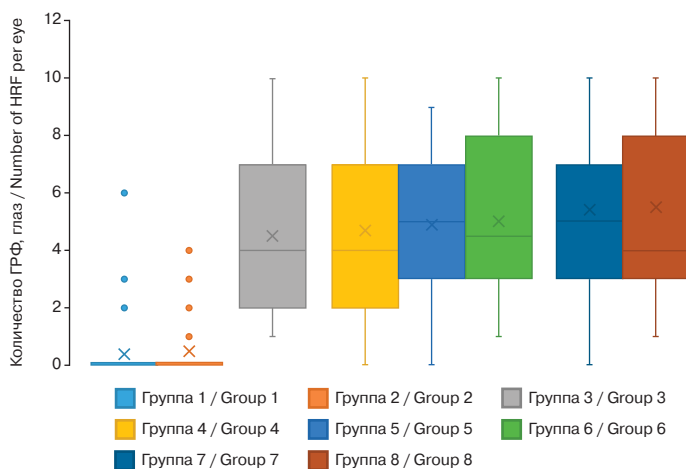


Рис. 4. Диапазон количества ГРФ в НЯС

Fig. 4. Range of HRF number in outer nuclear layer (ONL)

Таблица 2. Сравнительный анализ основных структурных показателей в группах исследования
Table 2. Comparative analysis of the main indicators in study groups

Показатели Parameters	Группа Group							
	1 n = 44	2 n = 30	3 n = 56	4 n = 38	5 n = 49	6 n = 37	7 n = 34	8 n = 30
Гиперрефлективные ретинальные фокусы (ГРФ), количество Hyperreflective retinal foci (HRF), number								
Внутренний ядерный слой (ВЯС) Inner nuclear layer (INL)								
Отсутствие Absence	32 (72,73 %)	19 (63,34 %)	10 (17,86 %)	6 (15,79 %)	0	0	0	0
1–3, количество глаз 1–3, number of eyes	12 (27,27 %)	8 (26,67 %)	23 (41,07 %)	11 (28,95 %)	11 (22,45 %)	8 (21,62 %)	2 (5,88 %)	4 (13,33 %)
3–5, количество глаз 3–5, number of eyes		3 (10,0 %)	12 (21,43 %)	13 (34,21 %)	18 (36,73 %)	11 (29,73 %)	17 (50 %)	11 (36,67 %)
5–10, количество глаз 5–10, number of eyes	0	0	11 (19,64 %)	8 (21,05 %)	20 (40,82 %)	18 (48,65 %)	15 (44,12 %)	15 (50,0 %)
Одностороннее наличие ГРФ, количество пациентов Unilateral presence of GRF, number of patients	12 (54,54 %)	11 (73,33 %)	25 (89,29 %)	15 (78,95 %)	1 (4,0 %)	0	0	0
Двустороннее наличие ГРФ, количество пациентов Bilateral presence of GRF, number of patients	0	0	3 (10,71 %)	4 (21,05 %)	24 (96,0 %)	19 (100,0 %)	17 (100,0 %)	15 (100,0 %)
Наружный ядерный слой (НЯС) Outer nuclear layer (ONL)								
Отсутствие Absence	40 (90,91 %)	24 (80,0 %)	11 (19,64 %)	9 (23,68 %)	9 (18,37 %)	5 (13,51 %)	0	0
1–3, количество глаз 1–3, number of eyes	3 (6,18 %)	5 (16,67 %)	20 (35,71 %)	9 (23,68 %)	12 (24,49 %)	12 (32,43 %)	8 (23,53 %)	8 (26,67 %)
3–5, количество глаз 3–5, number of eyes	1 (2,27 %)	1 (3,33 %)	12 (21,43 %)	10 (26,32 %)	11 (22,45 %)	8 (21,62 %)	12 (35,29 %)	10 (33,33 %)
5–10, количество глаз 5–10, number of eyes	0	0	13 (23,21 %)	10 (26,32 %)	17 (34,69 %)	12 (32,43 %)	14 (41,18 %)	12 (40,0 %)
Одностороннее наличие ГРФ, количество пациентов Unilateral presence of GRF, number of patients	0	2 (13,33 %)	13 (23,21 %)	8 (21,05 %)	6 (12,24 %)	4 (10,81 %)	0	0
Двустороннее наличие ГРФ, количество пациентов Bilateral presence of GRF, number of patients	2 (4,55 %)	2 (13,33 %)	20 (35,71 %)	7 (18,42 %)	14 (28,57 %)	12 (34,43 %)	17 (100,0 %)	15 (100,0 %)
Структурные изменения сетчатки макулярной и перипапиллярной областей Structural changes of the retina in the macular and peripapillary areas								
Средняя толщина $\text{cpGCL} + \text{IPL}$, мкм Average thickness $\text{GCL} + \text{IPL}$, μm	80,00 $\pm 8,91$	76,57 $\pm 8,37$	72,71 $\pm 8,34$	69,68 $\pm 14,76$	73,73 $\pm 7,34$	67,16 $\pm 5,97$	68,67 $\pm 8,53$	65,83 $\pm 8,27$
Средняя толщина cpRNFL , мкм Average RNFL thickness, μm	93,59 $\pm 11,39$	89,37 $\pm 10,42$	87,7 $\pm 12,72$	82,10 $\pm 9,86$	88,63 $\pm 9,73$	78,92 $\pm 8,48$	80,94 $\pm 12,90$	76,37 $\pm 6,94$

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

Аналогичные изменения прослежены и в НЯС: при дебюте РС ГРФ диагностированы в единичных случаях (9,1 %), но по мере увеличения длительности РС частота обнаружения и их количество прогрессивно увеличиваются, достигая 80,1 % при длительности заболевания до 10 лет и 100 % при ВПРС (рис. 4).

Наличие ОН в анамнезе также являлось фактором, достоверно влияющим на частоту их обнаружения и количество по данным ОКТ. Необходимо отметить, что если двустороннее наличие ГРФ на уровне ВЯС наблюда-

лось в единичных случаях у пациентов 3-й и 4-й групп (10,71 и 21,05 %), то при длительности заболевания более 10 лет в сочетании с ОН и в группах ВПРС — в 100 % случаев. Анализ толщины слоев сетчатки показал соответствие средним нормативным показателям в группе с дебютом РС без ОН ($\text{cpGCL} + \text{IPL}$ — $80,00 \pm 8,91$ мкм, cpRNFL — $93,59 \pm 11,39$ мкм), но по мере увеличения длительности и изменения форм течения заболевания зарегистрировано уменьшение показателя с минимальными значениями как $\text{cpGCL} + \text{IPL}$ ($65,83 \pm 8,27$ мкм),

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа
Table 3. Results of correlation analysis

Признак Sign	Количество ГРФ, ВЯС Number of HRF, INL	Количество ГРФ, НЯС Number of HRF, ONL	Наличие ОН в анамнезе History of ON	Дебют РС Debut of MS	Длительность РС ≤ 10 лет MS duration ≤ 10 years	Длительность РС > 10 лет MS duration > 10 years
Средняя толщина GCL + IPL, мкм Average thickness, μm	−0,45	−0,87	−0,45	−0,47	−0,76	−0,86
Средняя толщина RNFL, мкм Average thickness, μm	−0,58	−0,85	−0,78	0,53	−0,71	−0,89

так srRNFL ($76,37 \pm 6,94$ мкм) в группе с ВПРС после перенесенных ОН (группа 8).

При оценке взаимосвязи средних значений толщины внутренних слоев сетчатки в группах с количеством обнаруженных ГРФ выявились высокие обратные корреляционные связи, в особенности между $\text{srGCL} + \text{IPL}$ и количеством ГРФ как на уровне НЯС, так и на уровне ВЯС: коэффициент Спирмена $-0,82$ ($p = 0,01$) и $-0,85$ ($p = 0,01$) соответственно (табл. 3). Не обнаружено связи между наличием ГРФ и srRNFL ни в одном секторе (верхнем, носовом, наружном нижнем или височном).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами анализ визуализации ГРФ у пациентов с РС в группах исследования с целью определения прогностической ценности данного маркера показал его связь с длительностью заболевания, типом течения заболевания РС и наличием ОН в анамнезе. Это подтвердило результаты предшествующих исследований, определивших роль ГРФ как ОКТ-биомаркера, имеющего диагностическое и прогностическое значение при заболеваниях сетчатки. О визуализации ГРФ сообщается при различной патологии сетчатки и нейроофтальмологических заболеваниях, однако лежащий в основе патофизиологический процесс до сих пор является предметом дискуссий, поскольку в настоящее время нет гистологических данных постмортальных исследований. Предложено много гипотез их возникновения, включая экстравазацию липидов как предшественников твердых экссудатов, дегенерацию фоторецепторных клеток или мигрирующих клеток ретинального пигментного эпителия сетчатки. Но в настоящее время наиболее признанным мнением, учитывая специфические морфологические особенности, является то, что ГРФ состоят из кластеров активированной и пролиферирующей микроглии. У пациентов с сахарным диабетом ГРФ первоначально визуализируются во внутренних слоях сетчатки, где находится микроглия, далее при развитии диабетической ретинопатии и макулярного отека отмечается дальнейшее увеличение их количества и распространение к среднему и наружным слоям сетчатки [12]. Аналогичные данные получены в нашем исследовании: при дебюте ГРФ визуализируются в единичных случаях в ВЯС, по мере длительности процесса мигрируют в НЯС, что может быть подтверждением гипотезы роли микроглии в развитии хронического воспалительного процесса. М. Wang и соавт. показали триггерное влияние микроглии вместе с клетками Мюллера в запуске воспаления, о чем свидетельствует умеренная связь между ГРФ и маркерами воспаления (интерлейкином-8 и молекулами клеточной адгезии-1) во внутриглазной [13] и спинномозговой жидкости у пациентов с РС [14]. Е. Pilotto и соавт. [15] выявили увеличение ГРФ после фактоэмульсификации, что дополнительно указывает на воспалительную природу их происхождения и возможность их использования в ка-

честве ОКТ-биомаркеров интратретиальной активации микроглии. При РС в головном мозге активированные и пролиферирующие клетки микроглии описаны при очаговых поражениях, участках нейродегенерации, нормальном белом и сером веществе, а также узелки в микроглии связаны с дегенерирующими аксонами, стрессовыми олигодендроцитами или отложениями активированных белков системы комплемента [16]. Более того, в отсутствие лимфоцитарной инфильтрации и демиелинизации эти изменения интерпретировались как «преактивные поражения», т. е. предшествующие формированию активных демиелинизирующих поражений [17]. Этот вывод предполагает, что активация микроглии в сетчатке, вероятно, параллельна активации микроглии в нормальной на вид ткани головного мозга и заслуживает исследования как возможный прогностический маркер при РС. Исследования Е. Pilotto и соавт. [10], М. Pengo и соавт. [11] сосредоточили внимание на локализации ГРФ во внутренних слоях сетчатки, преимущественно в ВЯС. Наше исследование также демонстрирует увеличение числа ГРФ во внутренних слоях сетчатки у пациентов с РС во всех группах, но по мере увеличения длительности и тяжести течения заболевания нами зарегистрировано их наличие и на уровне НЯС. При этом количество ГРФ коррелировало с тяжестью заболевания и наличием ОН в анамнезе. С нашими данными согласуются результаты исследования М. Schmidt и соавт. [18], которые впервые продемонстрировали повышенное количество ГРФ в гипорефлективном и аваскулярном НЯС сетчатки у пациентом с РС по сравнению со здоровыми субъектами, в которых такие фиксированные элементы отсутствовали. При этом в ранних исследованиях ряда авторов не обнаружено увеличения количества ГРФ в наружной сетчатке при РС [13, 14]. Причины этого несоответствия могут быть разными. Анатомическое распределение и точное расположение ГРФ в конкретных слоях сетчатки могут различаться у пациентов с РС на разных стадиях заболевания. Так, Е. Pilotto и соавт. [10] проводили анализ наличия фокусов у 46 пациентов с РС с очень короткой продолжительностью заболевания — 2,5 мес (диапазон 0–15 мес). Визуализация ГРФ в НЯС имеет свои преимущества, учитывая отсутствие сосудов, что исключает возможные артефакты и некорректную интерпретацию данных, а также возможное влияние хронического воспаления на активацию микроглии, увеличение количества и их топографическое смещение. Кроме того, в ранее опубликованных исследованиях у пациентов с РС, несмотря на наличие ГРФ, толщина и объем слоя сетчатки не отличались от группы здорового контроля ни в макулярной, ни в перипапиллярной областях, что, возможно, связано с небольшой длительностью заболевания и исключением пациентов с ОН или предшествующими его субклиническими проявлениями, чтобы не накладывались изменения микроглии в сетчатке, вызванные

воспалением зрительного нерва. Большинство исследований показала редукция центральной толщины сетчатки, атрофия GCL и RNFL на поздних стадиях РС даже в глазах, не имеющих в анамнезе ОН [19]. В проведенном нами исследовании также не выявлено несоответствия средним нормативным показателям в группе пациентов с дебютом РС без ОН (средняя толщина GCL + IPL — $80,00 \pm 8,91$ мкм, средняя толщина RNFL — $93,59 \pm 11,39$ мкм), но по мере увеличения длительности заболевания в группе с ВПРС после перенесенных ОН зарегистрировано максимальное уменьшение этих параметров.

Таким образом, ГРФ — прогностический биомаркер, который открывает новую возможность неинвазивного исследования и визуализации проникновения активированной иммунными клетками микроглии в немиелинизированную часть ЦНС. Полученные результаты актуальны для разработки будущих протоколов ОКТ-сканирования, направленных на точную идентификацию и отслеживание тонких изменений количества и распределения ГРФ у пациентов с РС и изучение их роли в патогенезе и прогрессировании заболевания.

Литература/References

1. Frisch T, Elkjaer ML, Reynolds R, et al. Multiple sclerosis atlas: A molecular map of brain lesion stages in progressive multiple sclerosis. *Netw Syst Med*. 2020 Aug 27; 3 (1): 122–9. doi: 10.1089/nsm.2020.0006
2. Кривошеева М.С., Иойлева Е.Э. Оценка диагностической и дифференциально-диагностической значимости методов спектральной оптической когерентной томографии и микропериметрии у пациентов со зрительными нарушениями вследствие рассеянного склероза. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (3): 21–9. [Krivosheeva M.S., Ioyleva E.E. Evaluation of the diagnostic and differential diagnostic value of SOCT and microperimetry methods in patients with visual disturbances due to multiple sclerosis. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (3): 21–9 (In Russ.)]. doi:10.21516/2072-0076-2020-13-3-21-29
3. Luo C, Jian C, Liao Y, et al. The role of microglia in multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jun 26; 13: 1661–7. doi: 10.2147/NDT.S140634
4. Karlstetter M, Scholz R, Rutar M, et al. Retinal microglia: just bystander or target for therapy? *Prog Retin Eye Res*. 2015 Mar; 45: 30–57. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.11.004
5. Wang J, Wang J, Wang J, et al. Targeting microglia and macrophages: A potential treatment strategy for multiple sclerosis. *Front Pharmacol*. 2019 Mar 22; 10: 286. doi: 10.3389/fphar.2019.00286
6. Ramirez AI, de Hoz R, Salobrar-Garcia E, et al. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer's disease, parkinson, and glaucoma. *Front Aging Neurosci*. 2017 Jul 6; 9: 214. doi: 10.3389/fnagi.2017.00214
7. Li F, Jiang D, Samuel MA. Microglia in the developing retina. *Neural Dev*. 2019 Dec 30; 14 (1): 12. doi: 10.1186/s13064-019-0137-x
8. Di Pierdomenico J, Martinez-Vacas A, Hernández-Mucoz D, et al. Coordinated intervention of microglial and muller cells in light-induced retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Mar 9; 61 (3): 47. doi: 10.1167/iops.61.3.47
9. Miden E, Pilotto E, Bini S. Hyperreflective intraretinal foci as an OCT biomarker of retinal inflammation in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Nov 1; 59 (13): 5366. doi: 10.1167/iops.18-25611
10. Pilotto E, Mian S, Torresin T, et al. Hyperreflective foci in the retina of active relapse-onset multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2020 Dec; 127 (12): 1774–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.024
11. Pengo M, Mian S, Franciotta S, et al. Retinal hyperreflecting foci associate with cortical pathology in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 May 23; 9 (4): e1180. doi: 10.1212/NXI.0000000000001180
12. Vujosevic S, Bini S, Torresin T, et al. Hyperreflective retinal spots in normal and diabetic eyes: B-Scan and En Face Spectral Domain Optical Coherence Tomography evaluation. *Retina*. 2017 Jun; 37 (6): 1092–103. doi: 10.1097/IAE.0000000000001304
13. Wang M, Ma W, Zhao L, Fariss RN, Wong WT. Adaptive Müller cell responses to microglial activation mediate neuroprotection and coordinate inflammation in the retina. *J Neuroinflammation*. 2011 Dec 7; 8:173. doi: 10.1186/1742-2094-8-173
14. Li M, Li J, Chen K, et al. Association between inflammatory factors in the aqueous humor and hyperreflective foci in patients with intractable macular edema treated with antivascular endothelial growth factor. *Dis Markers*. 2021 Jun 7; 2021: 5552824. doi: 10.1155/2021/5552824
15. Pilotto E, Leonardi F, Stefanon G, et al. Early retinal and choroidal OCT and OCT angiography signs of inflammation after uncomplicated cataract surgery. *Br J Ophthalmol*. 2019 Jul; 103 (7): 1001–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312461
16. Ramaglia V, Hughes TR, Donev RM, et al. C3-dependent mechanism of microglial priming relevant to multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012 Jan 17; 109 (3): 965–70. doi: 10.1073/pnas.1111924109
17. Zrzavy T, Hametner S, Wimmer I, et al. Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. *Brain*. 2017 Jul 1; 140 (7): 1900–1913. doi: 10.1093/brain/awx113
18. Schmidt MF, Pihl-Jensen G, Torm MEW, et al. Hyperreflective dots in the avascular outer retina in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Apr; 72: 104617. doi: 10.1016/j.msard.2023.104617
19. Лантух Е.П., Зуева М.В., Цапенко И.В. и др. Микроциркуляторные и функциональные изменения в сетчатке и каналах зрительной системы при рассеянном склерозе. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (3): 29–41. [Lantukh E.P., Zueva M.V., Tsapenko I.V., et al. Microcirculatory and functional changes in the retina and visual channels in multiple sclerosis. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (3): 29–41 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-29-41>

Вклад авторов в работу: А.Ж. Фурсова, М.Ю. Зубкова — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, финальная подготовка статьи к публикации; М.А. Васильева, Ю.А. Гамза, А.С. Дербенева, И.Ф. Никулич, Н.А. Малкова, А.И. Прокаева, П.Н. Позднякова — сбор, обработка данных, написание текста, редактирование.

Author's contribution: A.Zh. Fursova, M.Y. Zubkova — concept and design of the study, scientific editing, final preparation of the article for publication; M.A. Vasilyeva, Yu.A. Gamza, A.S. Derbeneva, I.F. Nikulich, N.A. Malkova, A.I. Prokaeva, P.N. Pozdnyakova — data collection, processing, text writing, editing.

Поступила: 12.01.2024. Переработана: 07.02.2024. Принята к печати: 08.02.2024

Originally received: 12.01.2024. Final revision: 07.02.2024. Accepted: 08.02.2024

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 пр-т, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

³ Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 128, Новосибирск, 630087, Россия

Анжелла Жановна Фурсова — д-р мед. наук, доцент, заведующая офтальмологическим отделением¹, заведующая кафедрой офтальмологии², ORCID 0000-0001-6311-5452

Маргарита Юрьевна Зубкова — врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0002-3071-3285

Мария Андреевна Васильева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0003-2974-9325

Юлия Александровна Гамза — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0003-1474-4468

Анна Сергеевна Дербенева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0002-8825-3656

Ида Фаритовна Никулич — врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0002-2208-8352

Надежда Алексеевна Малкова — д-р мед. наук, профессор кафедры клинической неврологии и нейрогериатрии², куратор центра рассеянного склероза³, ORCID 0000-0002-1255-8525

Анна Ивановна Прокаева — аспирант кафедры клинической неврологии и нейрогериатрии², врач-невролог³, ORCID 0000-0003-2541-9302

Полина Николаевна Позднякова — студентка 6-го курса лечебного факультета², ORCID 0009-0005-7934-0511

Для контактов: Анжелла Жановна Фурсова,
anzhellafursova@yandex.ru

¹ Novosibirsk Regional Clinical Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

³ Regional center for multiple sclerosis and other autoimmune diseases of the nervous system, "Novosibirsk Regional Clinical Hospital", 128, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

Anzhella Zh. Fursova — Dr. of Med. Sci., head of the ophthalmological department¹, head of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0001-6311-5452

Margarita Y. Zubkova — ophthalmologist¹, assistant of the department of ophthalmology², ORCID 0000-0002-3071-3285

Maria A. Vasilyeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist¹, assistant of chair ophthalmology², ORCID 0000-0003-2974-9325

Yuliya A. Gamza — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist¹, assistant of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0003-1474-4468

Anna S. Derbeneva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist¹, assistant of chair ophthalmology², ORCID 0000-0002-8825-3656

Ida F. Nikulich — ophthalmologist¹, assistant of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0002-2208-8352

Nadezhda A. Malkova — Dr. of Med Sci., professor of chair of clinical neurology and neurogeriatrics², curator of center of multiple sclerosis³, ORCID 0000-0002-1255-8525

Anna I. Prokaeva — postgraduate student of the department of clinical neurology and neurogeriatrics², neurologist³, ORCID 0000-0003-2541-9302

Polina N. Pozdnyakova — 6th year student of the faculty of medicine², ORCID 0009-0005-7934-0511

For contacts: Anzhella Zh. Fursova,
anzhellafursova@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-55-61>



Моделирование ранней стадии нейродегенеративного процесса в сетчатке путем локального введения дофаминергического нейротоксина

Т.А. Павленко[✉], Н.Б. Чеснокова, О.В. Безнос, А.В. Григорьев, Т.Д. Охочимская, Н.Н. Шикарева

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

Цель работы — разработать модель ранней стадии нейродегенеративного процесса в сетчатке путем интравитреального введения дофаминергического нейротоксина. **Материал и методы.** Эксперимент проведен на 20 кроликах. В опытных группах в оба глаза интравитреально вводили по 100 мкл раствора 6-гидроксидофамина (6-OHDA) в NaCl 0,9 % с 0,5 % аскорбиновой кислотой, содержащего 0,25 мг или 0,5 мг 6-OHDA. Контрольная группа получала интравитреальные инъекции контрольного раствора без нейротоксина. На 7-е и 14-е сутки после введения нейротоксина определяли внутриглазное давление (ВГД), реакцию зрачка на свет, глазной кровоток, оценивали состояние глазного дна. В гомогенате сетчатки на 7-е сутки после введения 0,25 мг 6-OHDA методом ИФА определяли содержание дофамина и на 14-е сутки после введения 0,5 мг 6-OHDA — содержание дофамина, норадреналина, фактора некроза опухоли (TNF-α), эндотелина-1. **Результаты.** После введения 0,25 мг нейротоксина на 7-е сутки в сетчатке выявлено снижение уровня дофамина ($0,043 \pm 0,130$ нг/мг, в контроле $0,10 \pm 0,03$ нг/мг, $p < 0,01$), а через 2 нед увеличение в 4 раза содержания дофамина ($p < 0,05$) и норадреналина ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля. При дозе 0,5 мг содержание дофамина по сравнению с контролем увеличивалось в 3 раза ($p < 0,05$), а норадреналина — в 5 раз ($p < 0,01$). Содержание эндотелина-1 по отношению к контролю увеличивалось на 14-е сутки после введения нейротоксина в дозе 0,25 мг на 65 % ($p < 0,01$), а в дозе 0,5 мг — на 45 % ($p < 0,05$). Содержание TNF-α в сетчатке на 14-е сутки после введения нейротоксина в дозе 0,25 мг увеличивалось на 43 % ($p < 0,05$), а в дозе 0,5 мг — на 20 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. После введения нейротоксина наблюдалось дозозависимое изменение уровня ВГД, нарушение реакции зрачка на свет, снижение глазного кровотока. **Заключение.** Однократно интравитреально введенный дофаминергический нейротоксин 6-OHDA в дозе 0,25 и 0,5 мг вызывает в глазу нейровоспаление и нейроваскулярные нарушения, являющиеся ключевыми звеньями нейродегенеративного процесса. Для моделирования его ранней стадии предпочтительно введение 6-OHDA в дозе 0,25 мг в связи с более легким характером функциональных изменений. Такая модель может быть использована для изучения патогенеза нейродегенеративных процессов в глазу, поиска их ранних прогностических маркеров и оценки эффективности медикаментозных воздействий.

Ключевые слова: нейродегенеративный процесс; сетчатка; катехоламины; эндотелин-1; TNF-α; нейровоспаление; нейроваскулярные нарушения; внутриглазное давление; реакция зрачка на свет

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Григорьев А.В., Охочимская Т.Д., Шикарева Н.Н. Моделирование ранней стадии нейродегенеративного процесса в сетчатке путем локального введения дофаминергического нейротоксина. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2):55-61. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-55-61>

Modelling of the early stage of retinal neurodegeneration via a topical injection of dopaminergic neurotoxin

Tatiana A. Pavlenko[✉], Natalya B. Chesnokova, Olga V. Beznos, Andrey V. Grigoryev,
Tatiana D. Okhotsimskaya, Natalia N. Shikareva

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogriazskaya St., Moscow, 105062, Russia
tanya1975_inbox.ru

Purpose: to develop a model of the early stage of retinal neurodegeneration via an intravitreal injection of the dopaminergic neurotoxin. **Material and methods.** The experiment was carried out on 20 Chinchilla rabbits. The experimental groups received intravitreal injection of 0.1 ml of 6-hydroxydopamine (6-OHDA) in NaCl 0.9 % with 0.5 % ascorbate, containing 0.25 or 0.5 mg 6-OHDA. The control group received injections of 0.1 ml of NaCl-ascorbate solution without neurotoxin. On the 7th and the 14th days after the injection, intraocular pressure (IOP), pupillary light reaction and ocular blood flow were estimated and the fundus was examined. On the 7th day after an injection of 0.25 mg 6-OHDA, we used ELISA to measure dopamine concentration in retinal homogenates, while on the 14th day after an injection of 0.5 mg 6-OHDA, the concentrations of dopamine, norepinephrine, TNF- α and endothelin-1 were measured by the same method. **Results.** On the 7th day after a 0.25 mg injection of neurotoxin, we revealed a decrease of dopamine in the retina (0.043 ± 0.130 pg/mg protein compared with 0.10 ± 0.03 pg/mg protein in the controls, $p < 0.01$). On the 14th day, dopamine and norepinephrine levels showed a fourfold increase ($p < 0.05$). An injection of 0.5 mg of 6-OHDA caused a threefold increase of dopamine ($p < 0.05$) and a fivefold increase of norepinephrine ($p < 0.01$) concentration in comparison with the controls. On the 14th day, endothelin-1 level was 65 % higher than in the controls after a 0.25 mg 6-OHDA injection ($p < 0.01$) and 45 % higher after a 0.5 mg injection ($p < 0.05$). At the same time, TNF- α levels increased by 43 % ($p < 0.05$) and 20 % ($p < 0.05$) respectively. We also revealed a dose-dependent change of IOP, a disturbance of pupillary light reaction and decreased ocular blood flow after an injection of neurotoxin. **Conclusion.** A single intravitreal injection of dopaminergic neurotoxin 6-OHDA in the amount of 0.25 or 0.5 mg per eye leads to a neuroinflammation and vascular disorders, which are the main pathogenetic pathways of neurodegeneration. To model its early phase, the 0.25 mg dose is preferable as it causes less dramatic functional disorders. The latter model can be useful for the investigation of retinal neurodegeneration pathogenesis, the search for early diagnostic and prognostic markers thereof and the estimation of therapy effectiveness.

Keywords: neurodegenerative process; retina; catecholamines; endothelin-1; TNF- α ; neuroinflammation; neurovascular disorders; intraocular pressure; pupillary light reaction

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Pavlenko T.A., Chesnokova N.B., Beznos O.V., Grigoryev A.V., Okhotsimskaya T.D., Shikareva N.N. Modelling of the early stage of retinal neurodegeneration via a topical injection of dopaminergic neurotoxin. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 55-61 (In Russ.).<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-55-61>

Нейродегенеративные процессы в сетчатке являются причиной необратимого снижения зрения при таких распространенных и социально значимых заболеваниях, как возрастная макулярная дегенерация, глаукома, диабетическая ретинопатия и др. [1, 2]. В основе дегенерации нервных клеток головного мозга и сетчатки лежат общие механизмы: стресс эндоплазматического ретикулума, митохондриальная дисфункция, образование неправильно свернутых белков и их конгломератов, нейровоспаление и др. Клинические проявления нейродегенерации обнаруживаются на стадии далеко зашедшего процесса необратимой гибели нервных клеток, и сами заболевания, несмотря на имеющиеся достижения, очень трудно поддаются лечению [3]. Поэтому проблема раннего выявления и разработка методов терапии нейродегенеративных процессов в глазу являются весьма актуальными. Моделирование начальной стадии нейродегенеративного процесса необходимо для изучения молекулярных механизмов его развития, разработки патогенетически обоснованных методов лечения, поиска биомаркеров для ранней диагностики.

Дегенеративный процесс в сетчатке моделируют с помощью химических агентов, путем механического воздействия, воспроизведения аутоиммунного или ишемического процесса [4]. Применение химических соединений — нейротоксинов, вызывающих селективную дегенерацию дофаминергических нейронов, относят к так называемой химической симпатэктомии и используют для моделирования заболеваний, связанных с дефицитом дофамина. Для этих целей в основном применяют дофаминергические нейротоксины 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР) и 6-гидроксидофамин (6-OHDA), которые способствуют окислительному стрессу и вызывают митохондриальную дисфункцию, в то время как их сродство к транспортеру дофамина гарантирует, что они достигают токсичных внутриклеточных концентраций исключительно в дофаминергических нейронах [5]. При интравитреальном введении 6-OHDA можно целенаправленно воздействовать на дофаминергические нейроны в сетчатке [6]. Дофаминергическая система широко представлена в глазу, дофаминовые рецепторы присутствуют в структурах глаза,

отвечающих за регуляцию внутриглазного давления (ВГД), реакцию зрачка на свет, передачу зрительного сигнала в сетчатке. Из дофамина синтезируются основные нейротрансмиттеры симпатической нервной системы — норадреналин и адреналин, и поэтому дофамин играет большую роль в контроле функции симпатической нервной системы [7]. В отличие от активно применяемого для моделирования болезни Паркинсона нейротоксина МРТР, проникающего через гистогематические барьеры и поэтому быстро выводящегося из глаза, нейротоксин 6-ОНДА не проходит через эти барьеры, что позволяет путем интравитреального введения создавать необходимую концентрацию внутри глаза и избегать системного воздействия [8, 9]. 6-ОНДА является гидроксированным аналогом дофамина, который захватывается транспортером дофамина, что позволяет ему поступать в катехоламинергические нейроны, где он оказывает нейротоксическое действие. Предполагаются три основных механизма нейротоксического действия 6-ОНДА: 1) внутриклеточное или внеклеточное самоокисление 6-ОНДА способствует образованию перекиси водорода и супероксидных и гидроксильных радикалов, 2) образование перекиси водорода под действием моноаминоксидазы и 3) прямое ингибирование комплекса I в митохондриальной дыхательной цепи. Генерируемый 6-ОНДА окислительный стресс в нервных клетках приводит к нейровоспалению и гибели этих клеток путем апоптоза [9, 10]. 6-ОНДА широко используется для моделирования нейродегенеративных процессов как у животных, так и в клеточных культурах. Однако работы, посвященные моделированию с помощью этого нейротоксина локального нейродегенеративного и нейровоспалительного процесса в глазу, очень немногочисленны. В основном эти работы выполнены на различных видах рыб и грызунов и лишь единичные на кроликах [11]. Поскольку в наши задачи входит изучение различных биохимических процессов в глазу на начальной стадии нейродегенеративного процесса в сетчатке, нами для моделирования были выбраны кролики, большой глаз которых делает более доступным проведение этих исследований.

ЦЕЛЬ работы — разработать модель ранней стадии нейродегенеративного процесса в сетчатке путем интравитреального введения дофаминергического нейротоксина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент проведен на 20 кроликах породы шиншилла, самцы, весом 2,0–2,5 кг. Работу с животными проводили в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации» (2016).

Готовили раствор 6-ОНДА (Sigma-Aldrich, USA) в NaCl 0,9 %, содержащий аскорбиновую кислоту в концентрации 0,5 %. Двум опытным группам в оба глаза интравитреально вводили по 100 мкл раствора, содержащего 0,25 мг (4 кролика, 8 глаз) или 0,5 мг (4 кролика, 8 глаз) 6-ОНДА. Контрольная группа (4 кролика, 8 глаз) получала по 100 мкл в оба глаза интравитреальные инъекции контрольного раствора NaCl 0,9 %, содержащего аскорбиновую кислоту в концентрации 0,5 %, без нейротоксина. Для определения содержания дофамина в сетчатке на 7-е сутки после введения 6-ОНДА в дозе 0,25 мг были отдельно сформированы опытная (4 кролика, 8 глаз) и контрольная (4 кролика, 8 глаз) группы.

Сетчатку, полученную после эвтаназии животных и последующей энуклеации глаза, гомогенизировали в NaCl 0,9 % с помощью ультразвукового ручного гомогенизатора (UP50H, Hielscher, Germany), гомогенат центрифугировали 10 мин при 5000 об/мин для отделения нерастворимых

компонентов, измерения проводили в надосадочной жидкости. В гомогенате сетчатки на 14-е сутки определяли содержание дофамина, норадреналина, фактора некроза опухоли (TNF- α), эндотелина-1 методом ИФА (Cloud-Clone Corp., США) в расчете на содержание общего белка (по Lowry). Измерения проводили на фотометре Synergy MX (BioTek, США).

ВГД измеряли с помощью автоматического тонометра (Tonovet, Финляндия) до и после введения нейротоксина на 7-й и 14-й день. За состоянием сетчатки наблюдали с помощью цифровой фундус-камеры (Aurora Optomed, Финляндия).

Для выявления нарушений зрачкового рефлекса проводили измерение прямой реакции зрачка на свет. Исследование проводили в темной комнате, направляя световой источник на 3 с непосредственно на исследуемый глаз. Реакцию зрачка на световое воздействие оценивали в условных единицах (у. е.). Зрачковый дефект ранжировали по шкале от 1 до 4 у. е., где «1» означает легкий (замедленная реакция на свет, около 1 с), «2» — умеренный (замедленная реакция на свет, больше 1 с), «3» — среднетяжелый (реакция на свет отсутствует, но зрачок правильной формы), «4» — тяжелый дефект (полное отсутствие реакции, изменение формы зрачка).

Оценку интенсивности глазного кровотока проводили до и после введения 6-ОНДА на 7-й и 12-й день с помощью «Офтальмоплетизмографа ОП-А», СКТБ «Оптимед» (Москва). Метод офтальмоплетизмографии основан на регистрации пульсовых колебаний объема глазного яблока в течение сердечного цикла, возникающих как следствие пульсации внутриглазных сосудов. Оценивали минутный объем кровотока (МОК) в мм³ — это суммарная величина объема крови, протекающего во время сердечного цикла через систему увеальных и ретинальных сосудов за 1 мин. Расчет проводили по формуле $МОК = ПО \cdot Ps$, где ПО — это пульсовый объем (систолический прирост пульсового объема переднего сегмента в пересчете на площадь всего глазного яблока), Ps — частота пульса. За 1 ч до измерений животные получали внутримышечно ветранквил 1 % в расчете 0,09 мл на 1 кг веса (Ceva Sante Animal, Франция).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программных пакетов Excel и Statistica 10.0. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биохимические исследования. Для подтверждения известных данных о том, что после интравитреального введения 6-ОНДА в дозах от 0,3 до 1,2 мг через неделю снижается содержание дофамина в сетчатке [12], мы провели исследование содержания дофамина в сетчатке в опытной группе на 7-е сутки после введения нейротоксина 6-ОНДА в дозе 0,25 мг. В результате в сетчатке опытной группы содержание дофамина ($0,043 \pm 0,130$ пг/мг, $p < 0,01$) оказалось более чем в 2 раза ниже, чем в контрольной группе ($0,10 \pm 0,03$ пг/мл).

Далее проведено исследование биохимических показателей в сетчатке через 2 нед после введения в опытных группах разных доз нейротоксина. При введении 6-ОНДА в дозе 0,25 мг выявлено четырехкратное увеличение относительно контроля содержания дофамина ($p < 0,03$) и норадреналина ($p < 0,001$). После введения 6-ОНДА в дозе 0,5 мг содержание дофамина увеличилось в 3 раза относительно контрольной группы ($p < 0,05$), а норадреналин — в 5 раз ($p < 0,001$) (рис. 1).

Содержание эндотелина-1 в сетчатке увеличивалось в обеих опытных группах на 14-е сутки после введения нейротоксина в дозе 0,25 мг в среднем на 65 % ($p < 0,01$), а в дозе 0,5 мг — на 45 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (рис. 2, А).

Обнаружен более высокий уровень $\text{TNF-}\alpha$ в сетчатке опытных кроликов на 14-е сутки после введения нейротоксина в дозе 0,25 мг в среднем на 43 % ($p < 0,03$), а после введения нейротоксина в дозе 0,5 мг — на 20 % ($p < 0,04$) по сравнению с контролем (рис. 2, Б).

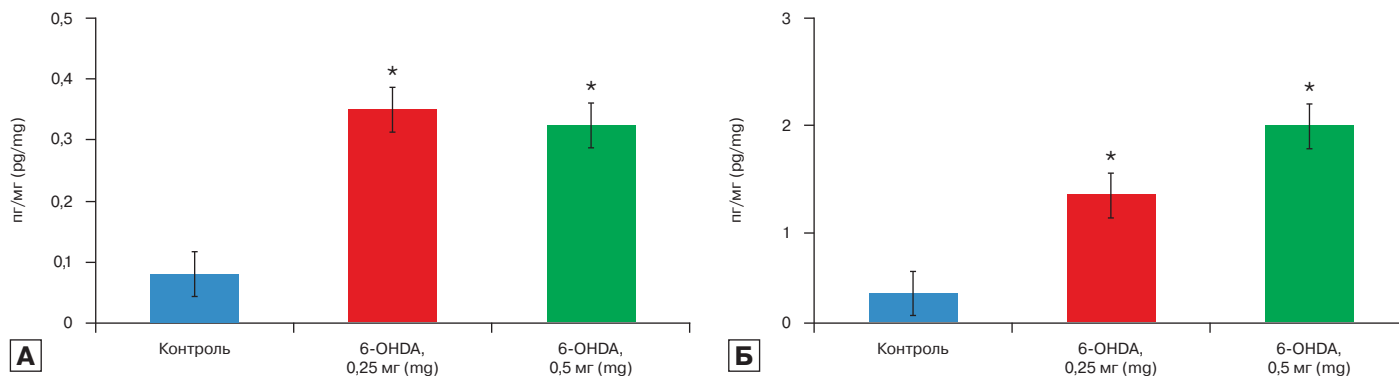


Рис. 1. Содержание дофамина (А) и норадреналина (Б) в сетчатке кроликов на 14-е сутки после интравитреального введения нейротоксина 6-OHDA в дозах 0,25, 0,5 мг и контрольного раствора (контроль). * — $p < 0,05$, достоверно по сравнению с группой контроля. Здесь и на рисунках 2–4: данные выражены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение

Fig. 1. Concentration of dopamine (A) and norepinephrine (B) in retinas of rabbits on day 14 after intravitreal injection of 0.25 or 0.5 mg of 6-OHDA and placebo. The data are expressed as the mean $\pm$ SEM. Here and in the figure 2: Blue bars — placebo group, red bars — injection of 0.25 mg of 6-OHDA, green bars — injection of 0.5 mg of 6-OHDA. * — $p < 0.05$ significant as compared to placebo group

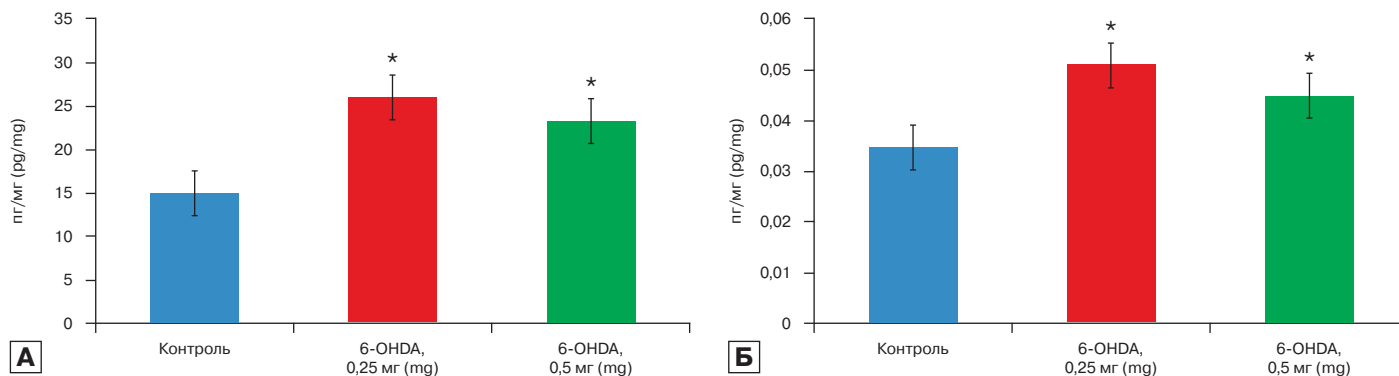


Рис. 2. Содержание эндотелина-1 (А) и $\text{TNF-}\alpha$ (Б) в сетчатке кроликов на 14-е сутки после интравитреального введения нейротоксина 6-OHDA в дозе 0,25 и 0,5 мг и контрольного раствора (контроль). * — $p < 0,05$, достоверно по сравнению с группой контроля

Fig. 2. Concentration of endothelin-1 (A) and $\text{TNF-}\alpha$ (B) in retinas of rabbits on day 14 after intravitreal injection of 0.25 or 0.5 mg of 6-OHDA and placebo. The data are expressed as the mean $\pm$ SEM

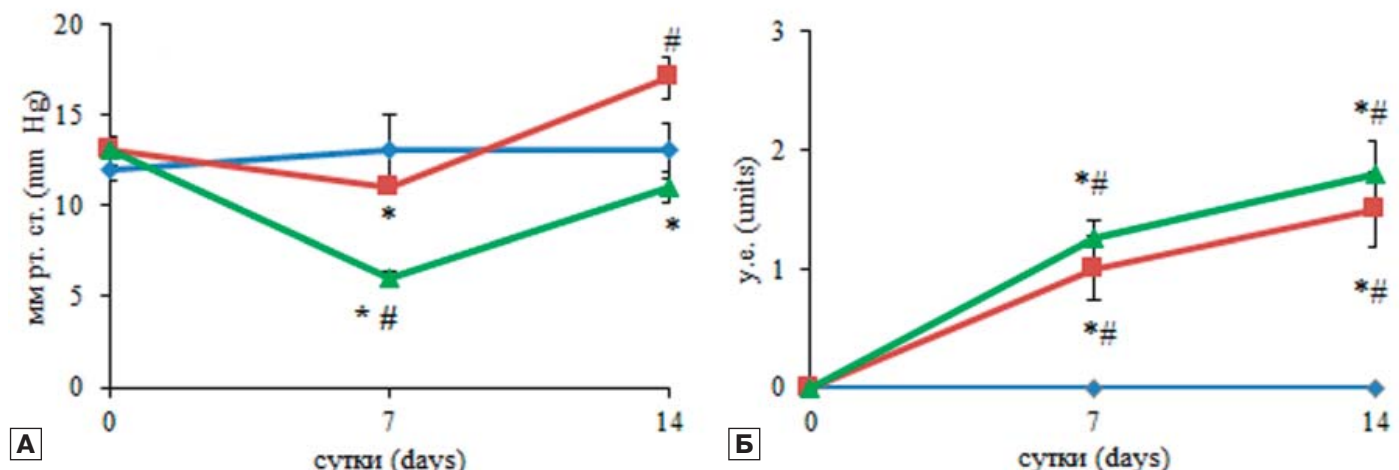


Рис. 3. Изменение ВГД (А) и прямой реакции зрачка на свет (Б) у кроликов на 7-е и 14-е сутки после интравитреального введения 6-OHDA в дозах 0,25 (красная линия), 0,5 мг (зеленая линия) и контрольного раствора (синяя линия). * — $p < 0,05$, достоверно по сравнению с группой контроля, # — $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

Fig. 3. Changes of intraocular pressure (A) and of the pupillary light reaction (B) in rabbits on day 7 and 14 after intravitreal injection of 0.25 or 0.5 mg of 6-OHDA and placebo. The data are expressed as the mean $\pm$ SEM. Blue line — placebo group, red line — injection of 0.25 mg of 6-OHDA, green line — injection of 0.5 mg of 6-OHDA. * — $p < 0.05$ significant as compared to placebo group, # — $p < 0.05$ as compared to the initial level

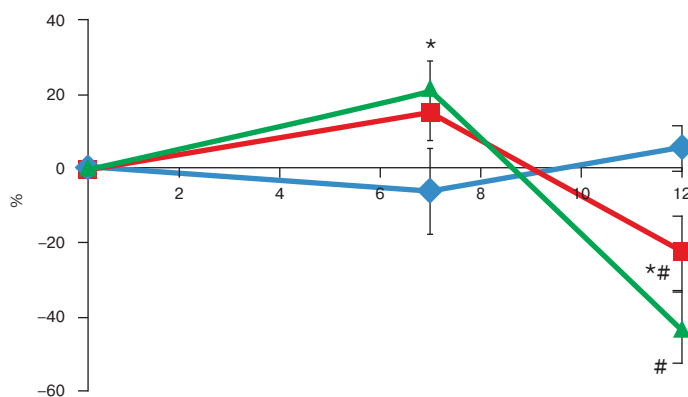


Рис. 4. Изменение минутного объема кровотока (% от исходного уровня) у кроликов на 7-е и 12-е сутки после интравитреального введения 6-ОНДА в дозах 0,25 (красная линия), 0,5 мг (зеленая линия) и контрольной сыворотки (синяя линия). * — $p < 0,05$, достоверно по сравнению с группой контроля, # — $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

Fig. 4. Changes of minute ocular blood flow (% from the initial level) in rabbits on day 7 and 12 after intravitreal injection of 0.25 or 0.5 mg of 6-OHDA and placebo. The data are expressed as the mean $\pm$ SEM. Blue line — placebo group, red line — injection of 0.25 mg of 6-OHDA, green line — injection of 0.5 mg of 6-OHDA. * — $p < 0.05$ significant as compared to placebo group, # — $p < 0.05$ as compared to the initial level

Функциональные исследования. После введения контрольного раствора наблюдалась тенденция к повышению ВГД на 1–2 мм рт. ст. в течение всего периода наблюдения. Через 7 дней после введения нейротоксина в дозе 0,25 мг наблюдалось снижение ВГД в среднем на 2–3 мм рт. ст. ($p < 0,05$ относительно контроля). Доза 0,5 мг вызывала достоверно большее снижение ВГД — на 6–7 мм рт. ст. ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем и $p < 0,0000002$ относительно контроля). На 14-й день после введения нейротоксина в дозе 0,25 мг отмечался подъем ВГД, которое было достоверно выше исходного уровня в среднем на 4–5 мм рт. ст. ($p < 0,0007$). После введения нейротоксина в дозе 0,5 мг ВГД повышалось ($p < 0,02$ относительно контроля), но еще не достигало исходного уровня (рис. 3, А).

После введения 6-ОНДА у кроликов выявлено нарушение прямой реакции зрачка на свет. В группе введения нейротоксина в дозе 0,25 мг на 7-е и 14-е сутки нарушение зрачкового рефлекса выявлено в 75 % глаз и в среднем составляло 1–2 у. е. (на 7-е сутки $p < 0,02$ и 14-е сутки $p < 0,004$ относительно контроля и исходных значений). После введения нейротоксина в дозе 0,5 мг на 7-е сутки нарушение зрачкового рефлекса, составлявшее в среднем 1–2 у. е. ($p < 0,0008$ относительно контроля и исходных значений), выявлено в 100 % глаз ($p < 0,007$), к 14-м суткам — в 87 % глаз. На протяжении всего периода наблюдения во всех опытных группах изменения формы зрачков не обнаружено (рис. 3, Б).

Данные офтальмоплетизмографии не выявили изменений уровня МОК у контрольных животных. На 7-е сутки после введения нейротоксина в дозе 0,25 мг обнаруживалась тенденция к повышению МОК, а в дозе 0,5 мг — небольшое, но статистически значимое усиление кровотока ($p < 0,004$ относительно контроля). Однако через 12 дней наблюдались признаки ишемии — снижение уровня МОК в обеих опытных группах, причем снижение интенсивности кровотока в сосудах глаза зависело от дозы нейротоксина. После введения 6-ОНДА в дозе 0,25 мг МОК снижался в среднем на 24 % ($p < 0,04$ относительно исходных значений и $p < 0,03$ относительно контроля), а после введения 6-ОНДА в дозе 0,5 мг — в среднем на 45 % ($p < 0,05$ относительно исходных значений) (рис. 4).

Исследование глазного дна. В опытных группах после введения нейротоксина 6-ОНДА в дозах 0,25 и 0,5 мг

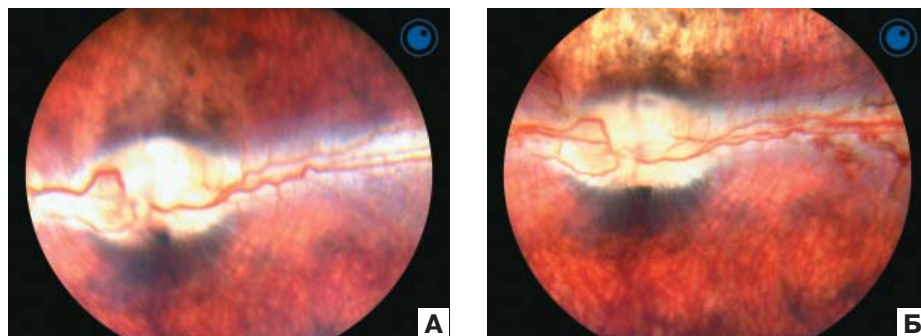


Рис. 5. Глазное дно кролика в норме до введения нейротоксина (А), после интравитреального введения 6-ОНДА в дозе 0,25 мг на 14-е сутки (Б). Центральная зона с участком атрофии сверху и геморрагиями ретинальных сосудов справа

Fig. 5. Rabbit fundus normal (A), on the 14 day after intravitreal injection of 0.25 mg of 6-OHDA (B). Central zone with atrophy (above) and haemorrhages (right)

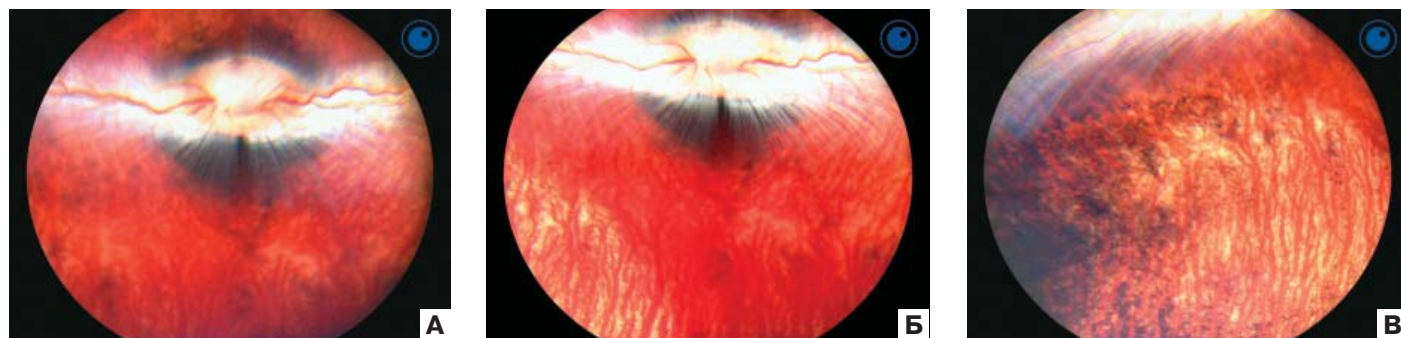


Рис. 6. Глазное дно кролика в норме до введения нейротоксина (А), после интравитреального введения 6-ОНДА в дозе 0,5 мг на 14-е сутки, с участком атрофии слева (Б). В — периферическая зона с большим участком атрофии внизу

Fig. 6. Rabbit fundus normal (A), on the 14 day after intravitreal injection of 0.5 mg of 6-OHDA (B) (atrophy zone). B — peripheral area with a vast atrophy zone

на 14-е сутки у всех кроликов выявлены изменения на глазном дне — дезорганизация пигментного эпителия сетчатки, сужение и изменение рисунка ретинальных сосудов, единичные кровоизлияния (рис. 5, 6).

Отмечалось также обеднение рисунка хориоидальных сосудов, особенно выраженное при использовании нейротоксина в дозе 0,5 мг (см. рис. 5). В группе контроля после интравитреального введения контрольного раствора патологических изменений глазного дна не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что при моделировании нейродегенерации сетчатки у кроликов путем интравитреального введения 6-ОНДА производимый эффект в значительной степени зависит от введенной дозы нейротоксина [12–14]. Для создания адекватной модели начальной стадии нейродегенеративного процесса в сетчатке с помощью интравитреального введения 6-ОНДА мы подобрали дозу нейротоксина, при которой проявились изменения, характерные для нарушения функционирования катехоламинергической регуляции, а также изменение содержания нейровоспалительных и нейроваскулярных факторов в глазу.

Выявленное снижение содержания дофамина в сетчатке через неделю после введения нейротоксина указывает на нейродегенеративный процесс, который сопровождается гибелью дофаминергических клеток, развивающийся после применения меньшей дозы 6-ОНДА 0,25 мг, что было ранее продемонстрировано другими авторами, применявшими нейротоксин в дозе 0,3 мг [12]. В работе P. Olivier и соавт. [12] показано, что через неделю после введения минимальной дозы 6-ОНДА — 0,06 мг — изменений амплитуды b-волны электроретинограммы (ЭРГ) или концентраций дофамина и его основных метаболитов в сетчатке не происходило, а при максимальной дозе 1,2 мг наблюдалось полное угасание ЭРГ и отсутствие дофамина и его метаболитов в сетчатке. При промежуточной дозе 0,3 мг 6-ОНДА выявлено значительное увеличение амплитуды b-волны и снижение концентрации дофамина и его метаболитов в сетчатке. Однако авторы работы вводили в стекловидное тело препарат в большом объеме — 0,3 мл, что может вызвать значительные изменения гидро- и гемодинамики глаза, а также метаболических процессов только за счет механического воздействия [12]. С другой стороны, мы показали, что не только доза нейротоксина, но и длительность процесса после его введения также влияет на биохимические и физиологические изменения в глазу. Выявленное через 2 нед повышение содержания катехоламинов в сетчатке под действием разных доз 6-ОНДА свидетельствует о компенсаторном эффекте в ответ на нейротоксическое воздействие. Известно, что через месяц после гибели дофаминергических и адренергических ретинальных клеток, вызванной 6-ОНДА, повышается скорость их пролиферации и растёт уровень катехоламинов в неповрежденных участках сетчатки [15]. При этом повышение содержания катехоламинов в сетчатке может оказывать дополнительный нейротоксический эффект и чрезмерно стимулировать адренорецепторы, способствуя нейроваскулярным нарушениям, приводя к ишемии и гипоксии в сетчатке [16, 17]. Выявленное нами повышение содержания эндотелина-1 в сетчатке также указывает на повреждение ретинальных сосудов у опытных животных. Известно, что увеличение уровня эндотелина-1 является маркером дисфункции эндотелия, способствует вазоконстрикции, следовательно, ишемии и гипоксии, также

доказано повреждающее действие эндотелина на ганглионарные клетки сетчатки и нейроглию [18]. Сосудистые изменения могут усугублять имеющийся нейродегенеративный процесс, однако могут выявляться и до начала потери нейронов и в целом рассматриваются как признаки нейроваскулярного воспаления [19]. На ретинальный нейровоспалительный процесс указывает выявленный нами повышенный уровень TNF- α в сетчатке после введения нейротоксина, что также может указывать на активацию локальной нейроглии [20]. При нейродегенеративных процессах в сетчатке активируется микроглия, которая сопровождается высвобождением цитокинов, в том числе TNF- α , и хемокинов, что способствует прогрессированию апоптоза фоторецепторов [21].

После введения нейротоксина в разных дозах мы наблюдали нарушения физиологических процессов в глазу: изменения уровня ВГД, реакции зрачка на свет и глазного кровотока. Под влиянием нейротоксина в большей дозе (0,5 мг) снижение ВГД было более выраженным и более продолжительным. В обеих опытных группах ВГД достоверно снижалось в первую неделю наблюдения, что можно объяснить действием 6-ОНДА на симпатическую иннервацию тканей переднего отдела глаза, которые отвечают за образование и отток внутриглазной жидкости. При введении нейротоксина в меньшей дозе (0,25 мг) снижение ВГД отмечалось только в течение недели, однако в конце периода наблюдения ВГД повышалось, вероятно, в связи с меньшим нейротоксическим эффектом, чем при большей дозе 6-ОНДА, и наступающей более быстрой ответной реакцией на развивающуюся локальную дисфункцию симпатической нервной системы. У контрольных кроликов ВГД в течение недели после введения контрольного раствора имело тенденцию к повышению, вероятно, вызванную как самим объемом вводимого раствора, так и низким значением его pH = 6,5. Нарушение зрачкового рефлекса в обеих опытных группах при введении нейротоксина предположительно обуславливается нейротоксическим поражением периферических звеньев иннервации мышц зрачка. Изменения, выявленные на глазном дне, и данные офтальмоплетизмографии свидетельствуют о влиянии локального введения 6-ОНДА на состояние ретинальных и увеальных сосудов глаза. Наблюдались ангиопатия и ретинальные кровоизлияния, снижение глазного кровотока в зависимости от используемой дозы нейротоксина: при большей дозировке ишемические изменения были более выраженными. При этом у контрольных кроликов, получавших интравитреально физиологический раствор с аскорбиновой кислотой, патологических изменений глазного дна, зрачкового рефлекса и МОК не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно заключить, что однократно введенный интравитреально дофаминергический нейротоксин 6-ОНДА в дозе 0,25 и 0,5 мг вызывает нейровоспалительный процесс и нейроваскулярные нарушения, являющиеся ключевыми звеньями нейродегенеративного процесса. В связи с более легким характером функциональных изменений моделирование ранней стадии нейродегенеративного процесса предпочтительно проводить с помощью интравитреального введения 6-ОНДА в дозе 0,25 мг в 100 мкл раствора NaCl 0,9 %, содержащего аскорбиновую кислоту в концентрации 0,5 %. Данная модель может быть использована для изучения патогенеза нейродегенеративных процессов в глазу, поиска их ранних

прогностических маркеров, а также для количественной оценки эффективности различных медикаментозных воздействий на течение нейровоспаления и характер нейроваскулярных нарушений в глазу.

Литература/References

1. Ashok A, Singh N, Chaudhary S, et al. Retinal degeneration and Alzheimer's disease: an evolving link. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 2; 21 (19): 7290. doi: 10.3390/ijms21197290
2. Chen PJ, Wan L, Lai JN, et al. Increased risk of Parkinson's disease among patients with age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol.* 2021 Dec 9; 21 (1): 426. doi: 10.1186/s12886-021-02196-8
3. Bilbao-Malavé V, González-Zamora J, de la Puente M, et al. Mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress in age related macular degeneration, role in pathophysiology, and possible new therapeutic strategies. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10 (8): 1170. doi: 10.3390/antiox10081170
4. Niwa M, Aoki H, Hirata A, et al. Retinal cell degeneration in animal models. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (1): 110. doi:10.3390/ijms17010110
5. Massari CM, Constantino LC, Tasca CI. Adenosine A₁ and A_{2A} receptors are involved on guanosine protective effects against oxidative burst and mitochondrial dysfunction induced by 6-OHDA in striatal slices. *Purinergic Signalling.* 2021; 17: 247–54. doi:10.1007/s11302-021-09765-y
6. Witkovsky P, Alones V, Piccolino M. Morphological changes induced in turtle retinal neurons by exposure to 6-hydroxydopamine and 5,6-dihydroxytryptamine. *J of Neurocytology.* 1987; 16: 55–67. doi: 10.1007/BF02456697
7. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol.* 2004; 108 (1): 17–40. doi:10.1023/b:doop.0000019487.88486.0a
8. Singh AK, Banister EW. Effects of 6-hydroxydopamine on brain and blood catecholamines, ammonia, and amino acids in rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1978; 56 (2): 331–3. doi:10.1139/y78-050
9. Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ольшанский А.С. и др. Взаимосвязь локализации повреждений дофаминовой иннервации стриатума и их поведенческих проявлений на 6-гидроксидофамин-индуцированной модели паркинсонизма у крыс. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15 (2): 42–9. [Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Olshansky A.S., et al. The relationship between the location of a lesion in the striatal dopaminergic innervation and its behavioral manifesta-

- tion in a 6-hydroxydopamine-induced model of Parkinson's disease in rats. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2021; 15 (2): 42–9 (In Russ.)). doi: 10.25692/ACEN.2021.2.6
10. Hernandez-Baltazar D, Zavala-Flores LM, Villanueva-Olivo A. The 6-hydroxydopamine model and parkinsonian pathophysiology: Novel findings in an older model. *Neurologia.* 2017; 32 (8): 533–9. doi: 10.1016/j.nrl.2015.06.011
11. Wu XH, Qian KW, Xu GZ, et al. The Role of retinal dopamine in C57BL/6 mouse refractive development as revealed by intravitreal administration of 6-hydroxydopamine. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 1; 57 (13): 5393–404. doi:10.1167/iov.16-19543
12. Oliver P, Jolicœur FB, Lafond G, et al. Effects of retinal dopamine depletion on the rabbit electroretinogram. *Doc Ophthalmol.* 1987; 66 (4): 359–71. doi: 10.1007/BF00213664
13. Olivier P, Jolicœur FB, Lafond G, et al. Dose related effects of 6-OHDA on rabbit retinal dopamine concentrations and ERG B-wave amplitudes. *Brain Res Bull.* 1986; 16 (5): 751–3. doi: 10.1016/0361-9230(86)90148-6
14. Moro F, Scapagnini U, Gorgone G, et al. Chronic degeneration of aminergic nerve endings and blood-aqueous barrier. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1979; 8; 209 (4): 225–30. doi: 10.1007/BF00419056
15. Negishi K, Teranishi T, Kato S. Growth zone of the juvenile Goldfish retina revealed by fluorescent flat mounts. *Journal of Neuroscience Research.* 1982; 7: 321–30. doi: 10.1002/jnr.490070310
16. Monte MD, Martini D, Latina V, et al. Beta-adrenoreceptor agonism influences retinal responses to hypoxia in a model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53 (4): 2181–91. doi: 10.1167/iov.11-9408
17. Robbins CB, Thompson AC, Bhullar PK, et al. Characterization of retinal microvascular and choroidal structural changes in Parkinson disease. *JAMA Ophthalmol.* 2021; 1; 139 (2): 182–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.5730
18. Grimshaw MJ, Wilson JL, Balkwill FR. Endothelin-2 is a macrophage chemoattractant: implications for macrophage distribution in tumors. *Eur J Immunol.* 2002; 32 (9): 2393–400. doi: 10.1002/1521-4141(200209)32:9<2393::AID-IMMU2393>3.0.CO;2-4
19. Gesine P, Elabi OF. Microvascular changes in Parkinson's disease — focus on the neurovascular unit. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2022; 14: 853372. doi:10.3389/fnagi.2022.853372
20. Whitcup SM, Nussenblatt RB, Lightman SL, et al. Inflammation in retinal disease. *Int J Inflamm.* 2013. 2013; 7246478. doi: 10.1155/2013/724648
21. Sene A, Apte RS. Inflammation-induced photoreceptor cell death. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1074: 203–8. doi: 10.1007/978-3-319-75402-4_25

Вклад авторов в работу: Т.А. Павленко — концепция и дизайн исследования, проведение исследований, написание и редактирование текста; Н.Б. Чеснокова — концепция и дизайн исследования, редактирование; О.В. Безнос — проведение исследований, статистическая обработка данных, написание текста, подготовка иллюстраций; А.В. Григорьев, Т.Д. Охотимская, Н.Н. Шикарева — проведение исследований.

Authors' contribution: T.A. Pavlenko — concept and design of the study, writing and editing of the article; N.B. Chesnokova — concept and design of the study, writing and editing of the article; O.V. Beznos — data collection and processing, writing of the article, preparation of illustrations; A.V. Grigoryev, T.D. Okhotsimskaya, N.N. Shikareva — data collection and processing.

Поступила: 24.04.2023. Переработана: 27.04.2023. Принята к печати: 28.04.2023

Originally received: 24.04.2023. Final revision: 27.04.2023. Accepted: 28.04.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Татьяна Аркадьевна Павленко — канд. мед. наук, начальник отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0001-8032-4248

Наталья Борисовна Чеснокова — д-р биол. наук, профессор, главный специалист отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0002-7856-8005

Ольга Валерьевна Безнос — врач клинической лабораторной диагностики отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0001-7557-4955

Андрей Владимирович Григорьев — канд. мед. наук, заведующий клинко-диагностической лабораторией

Татьяна Дмитриевна Охотимская — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0003-1121-4314

Наталья Николаевна Шикарева — младший научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии

Для контактов: Татьяна Аркадьевна Павленко, tanya1975_@inbox.ru

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

Tatiana A. Pavlenko — Cand. of Med. Sci., head of the department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-8032-4248

Natalya B. Chesnokova — Dr. of Biol. Sci., professor, principal specialist of the department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0002-7856-8005

Olga V. Beznos — doctor clinical-diagnostic laboratory, department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-7557-4955

Andrey V. Grigoryev — Cand. of Med. Sci., head, clinic-diagnostic laboratory

Tatiana D. Okhotsimskaya — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0003-1121-4314

Natalia N. Shikareva — junior researcher, department of pathophysiology and biochemistry

For contacts: Tatiana A. Pavlenko, tanya1975_@inbox.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-62-67>



Реакция мультиполярных нейронов сетчатки на фотоповреждение в эксперименте

А.В. Потапов¹ ✉, Е.Ю. Варакута¹, А.В. Солонский^{1, 2}, А.В. Герасимов¹, А.А. Жданкина¹, С.В. Логвинов¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Московский тракт, д. 2, Томск, 634050, Россия

² ФГБНУ «НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», ул. Алеутская, д. 4, Томск, 634014, Россия

Цель работы — оценить реакцию мультиполярных нейронов сетчатки на световое облучение в зависимости от интенсивности и продолжительности воздействия. **Материал и методы.** Беспородных половозрелых белых крыс ($n = 50, 100$ глаз) весом 180–200 г подвергали постоянному круглосуточному освещению (200, 3500 лк; 1, 2, 7, 14, 30 сут). В качестве контроля использовали 25 необлученных животных (50 глаз). На полутонких срезах, окрашенных толудиновым синим, вычисляли число нейронов ганглионарного слоя с явлениями кариопикноза, очагового и тотального хроматолиза. В зрительном нерве подсчитывали процент дегенеративно измененных аксонов и число нервных волокон с деформацией миелиновой оболочки. Ультраструктурные изменения нейронов изучали с помощью электронного микроскопа JEM-100 CX-II. **Результаты.** В ранние сроки эксперимента (1-е, 2-е сутки) в перикарионах мультиполярных нейронов сетчатки наблюдаются реактивные и деструктивные изменения органелл. Гранулярная эндоплазматическая сеть фрагментируется, утрачивает часть своих рибосом, а из ее цистерн образуются различных размеров вакуоли. При увеличении срока воздействия (7-е, 30-е сутки) наблюдается усиление процессов деструкции, более выраженное после высокоинтенсивного (3500 лк) светового облучения. Фотоповреждение вызывает изменение всех компонентов зрительного нерва и характеризуется деструкцией органелл, снижением количества элементов цитоскелета в аксоне и расщеплением миелиновой оболочки. **Заключение.** Изменения мультиполярных нейронов сетчатки после фотоповреждения преимущественно касаются содержания и распределения хроматофильной субстанции и зависят от интенсивности и длительности освещения.

Ключевые слова: мультиполярные нейроны сетчатки; зрительный нерв; свет; фотоповреждение

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Потапов А.В., Варакута Е.Ю., Солонский А.В., Герасимов А.В., Жданкина А.А., Логвинов С.В. Реакция мультиполярных нейронов сетчатки на фотоповреждение в эксперименте. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 62–7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-62-67>

Response of multipolar retinal neurons to photodamage in the experiment

Alexey V. Potapov¹ ✉, Elena Y. Varakuta¹, Anatoly V. Solonsky^{1, 2}, Aleksandr V. Gerasimov¹, Anna A. Zhdankina¹, Sergey V. Logvinov¹

¹ Siberian State Medical University, 2, Moskovsky Trakt St., Tomsk, 634050, Russia

² Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 4, Aleutskaya St., Tomsk, 634014, Russia
potalex@mail.ru

Purpose: to assess the reaction of multipolar retinal neurons to light irradiation depending on the intensity and duration of exposure. **Material and methods.** Outbred sexually mature white rats ($n = 50, 100$ eyes) weighing 180–200 g were exposed to continuous round-the-clock light (200, 3, 500 lux; 1, 2, 7, 14, 30 days). The control group consisted of 25 non-irradiated animals (50 eyes). Using semi fine sections, colored with toluidine blue, we counted the number of neurons in the ganglionic layer with karyopyknosis, focal and total chromatolysis. In the optic nerve, the percentage of degeneratively altered axons and the number of nerve fibers with deformation of the myelin sheath were calculated. Ultrastructural changes in neurons were studied using a JEM-100 CX-II electron microscope. **Results.** In the first days of the experiment (1, 2 days), reactive and destructive changes in organelles are observed in the perikaryons of multipolar retinal neurons. The granular endoplasmic reticulum becomes fragmented, loses part of its ribosomes, and vacuoles of varied sizes are formed from its cisterns. With an increase in the duration of exposure (7–30 days), degradation processes are increasing, all the more so after high-intensity (3, 500 lux) light irradiation. The photodamage causes changes in all components of the optic nerve and is characterized by a destruction of organelles, a decrease in the number of elements of the cytoskeleton in the axon, and myelin sheath splitting. **Conclusion.** Changes in multipolar neurons of the retina after photodamage are primarily related to the content and distribution of the chromatophilic substance and depend on the intensity and duration of illumination.

Keywords: retinal ganglion cell; optic nerve; light; photodamage

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Potapov A.V., Varakuta E.Y., Solonsky A.V., Gerasimov A.V., Zhdankina A.A., Logvinov S.V. Response of multipolar retinal neurons to photodamage in the experiment. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 62-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-62-67>

В настоящее время искусственные источники света занимают все большее место на рынке промышленного и бытового освещения, так как они характеризуются низким энергопотреблением, высокой светоотдачей и длительным сроком службы. Наиболее эффективными из них являются люминесцентные лампы и светоизлучающие диоды [1–6].

В отличие от традиционных ламп накаливания, светодиоды генерируют свет в синей области видимого спектра, длительное воздействие которого способно негативно повлиять на организм человека [7–14]. Синий свет подавляет выработку мелатонина, повышает бдительность, мешает сну и влияет на циркадные ритмы [11, 13]. Эпидемиологические исследования выявили, что дезорганизация циркадной системы человека приводит к росту заболеваний, в число которых входят сердечно-сосудистые патологии, рак, ожирение, диабет, расстройства психики [15–18]. Светодиодное излучение вызывает серьезные повреждения гематоретинального барьера, активирует апоптоз и некроз нейронов в сетчатке глаза человека. При этом выраженность эффектов зависит от длины волны излучаемого света [19–21].

ЦЕЛЬ работы — выявить реакцию мультиполярных нейронов сетчатки на световое облучение в зависимости от интенсивности и продолжительности воздействия в эксперименте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 75 (150 глаз) белых беспородных половозрелых крысах обоего пола (вес 180–200 г). Животные подвергались постоянному круглосуточному (1, 2, 7, 14, 30 сут) освещению в первой серии опытов ($n = 25$; 50 глаз) интенсивностью 200 лк, во второй ($n = 25$; 50 глаз) — 3500 лк. Источником света служили люминесцентные лампы ЛБ-40 с максимумом излучения в желтой и зеленой областях спектра. Контрольная группа состояла из 25 интактных крыс (50 глаз), находящихся в условиях искусственного освещения (25 лк) с 12-часовым световым днем. Каждой опытной и контрольной точке соответствовало 5 животных (10 глаз). Исследование проведено с соблюдением требований, принятых Европейской конвенцией по защите животных (Страсбург, 1986) и в соответствии с правилами лабораторной практики (Приказ Министерства здравоохранения Российской Фе-

дерации от 19.06.2003, № 267). Протоколы исследования рассмотрены и одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Сразу после окончания эксперимента под эфирным наркозом проводили декапитацию животных. Энуклеированные глаза вскрывали лезвием по лимбу, удаляли роговицу, хрусталик и стекловидное тело. Задний полюс разрезали на кусочки ($1 \times 2-3$ мм), не отделяя сетчатку от хориоидеи и склеры. Манипуляции, связанные с подготовкой материала к исследованию, производились с помощью лезвия и глазного пинцета. Центральные участки сетчатой оболочки глаза и зрительные нервы фиксировали 2,5% раствором глутарового альдегида на какодильном буфере (рН 7,4), постфиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия и заливали в эпон. Морфометрический анализ проводили на полутонких срезах, изготовленных на ультратоме LKB-4 (Швеция) и окрашенных толуидиновым синим. Ультратонкие срезы, контрастированные уранилацетатом и цитратом свинца, исследовали в электронном микроскопе JEM-100 CX-II. При увеличении 900 на площади 900 мкм² подсчитывали число нейронов ганглионарного слоя с явлениями кариопикноза, очагового и тотального хроматолиза. В зрительном нерве высчитывали процент дегенеративно измененных аксонов и число осевых цилиндров с деформацией миелиновой оболочки. Подсчет проводили на 200 нейронов и нервных волокон с каждой сетчатки.

Статистический анализ включал расчет среднего значения (M), ошибки среднего (m) и критерия Манна — Уитни. Для корреляционного анализа использовали программу Minitab 19.1.1.0. Уровень статистической значимости (p) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных результатов показал, что изменения мультиполярных нейронов ганглионарного слоя сетчатки в основном включают нарушения содержания и распределения хроматофильной субстанции. В ранние сроки (1-е, 2-е сутки) эксперимента после низкоинтенсивного (200 лк) светового воздействия в перикарионе нейронов находятся микровезикулы и расширенные цистерны эндоплазматической сети. В аксоплазме осевых цилиндров волокон зрительного нерва

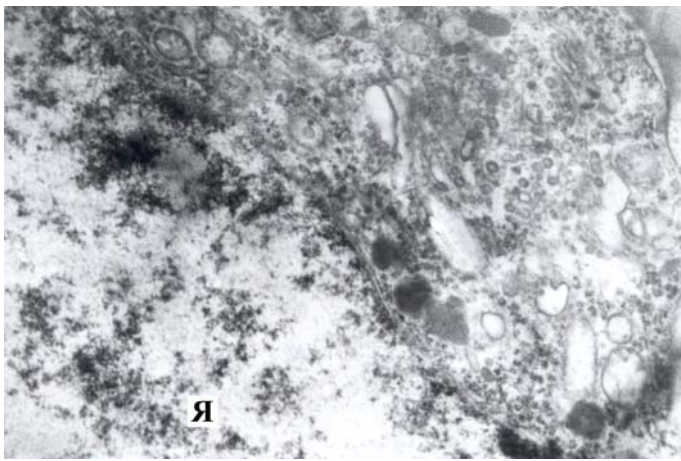


Рис. 1. Набухание митохондрий и вакуолизация цитоплазмы мультиполярных нейронов сетчатки после светового облучения (3500 лк, 2-е сутки). Я — ядро. Ув. 10 000

Fig. 1. Swelling of mitochondria and vacuolization of the cytoplasm of multipolar retinal neurons after light irradiation (3,500 lux, 2 days). Я — nucleus. Magnification: 10 000

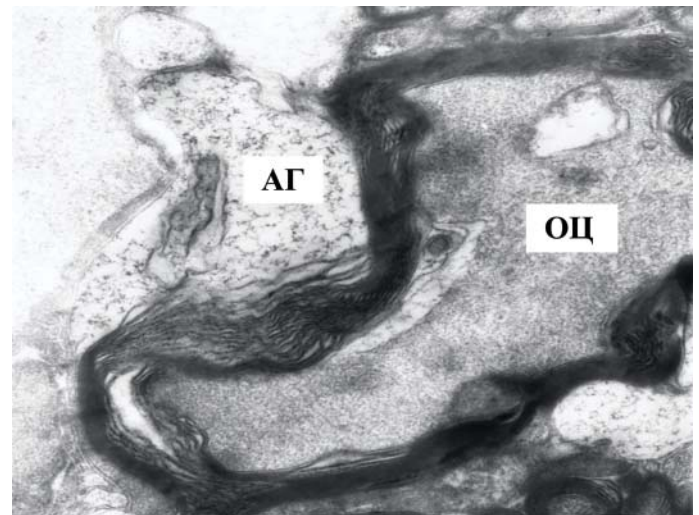


Рис. 2. Деформация осевого цилиндра и очаговое расщепление миелиновой оболочки зрительного нерва после 30 сут освещения (200 лк). АГ — астроглиоцит; ОЦ — осевой цилиндр. Ув. 19 000

Fig. 2. Deformation of the axial cylinder and focal splitting of the myelin sheath of the optic nerve after 30 days of irradiation (200 lux). АГ — Astrogliaocyte; ОЦ — axis cylinder. Magnification: 19 000

наблюдается неравномерное распределение нейротрубочек и нейрофиламентов, набухание митохондрий и уменьшение в них числа крист. Миелиновая оболочка имеет различную толщину и местами слегка расслоена. Встречаются аксоны, в которых единичные нейротрубочки и нейрофиламенты образуют скопления, окруженные светлыми участками гиалоплазмы. В аналогичные сроки после воздействия светом интенсивностью 3500 лк в цитоплазме изучаемых нейронов содержатся микровезикулы и обнаруживается отек органелл (рис. 1). В нервных волокнах зрительного нерва наблюдается дезинтеграция цитоскелета и частичное деформирование миелиновой оболочки.

После 7 сут освещения интенсивностью 200 лк в ганглионарном слое сетчатки обнаруживаются «темные» нейроны, в которых наблюдается деформация ядра и перикариона, высокая электронная плотность цитоплазмы и редукция органелл. В отдельных нейронах увеличено содержание первичных и вторичных лизосом. Аксоны характеризуются снижением числа микротрубочек и отеком митохондрий. Обнаруживается очаговое разрушение миелиновой оболочки и последующий фагоцитоз миелина глиальными элементами. После освещения интенсивностью 3500 лк в сетчатке увеличивается число «темных» нейронов, характеризующихся уменьшением размеров и гиперхромией ядра и цитоплазмы. В нервных волокнах наблюдается расслоение миелиновой оболочки по всей окружности или локально.

В поздние сроки эксперимента (14-е, 30-е сутки) при освещении интенсивностью 200 лк изменения в мультиполярных нейронах сохраняются и усиливаются. Их цитоплазма содержит мембранные комплексы и миелиноподобные тельца. Возрастает количество нервных волокон, которые характеризуются явлениями отека, расщепления и деформации миелиновой оболочки. Наблюдается захват фрагментов миелина глиальными элементами, формирующими оболочку осевых цилиндров (рис. 2).

После освещения интенсивностью 3500 лк в цитоплазме ганглионарных нейронов, наряду с вышеуказанными изменениями, наблюдается снижение и деструкция большого числа органелл. Встречаются клетки с выраженными

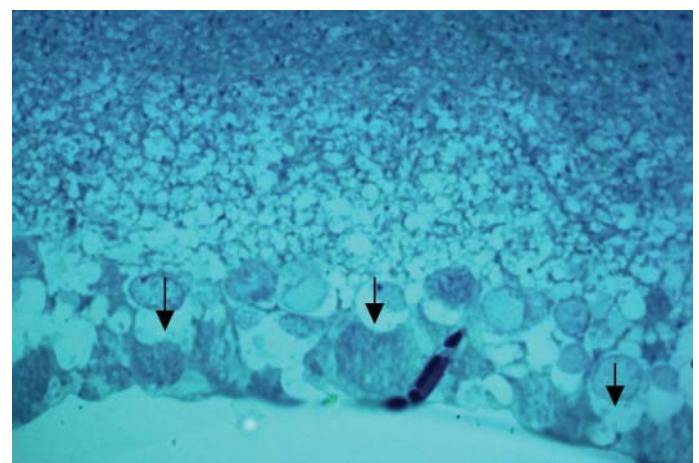


Рис. 3. Тотальный хроматолиз (стрелки) ганглионарных нейронов после освещения (3500 лк; 14-е сутки). Окраска толуидиновым синим. Ув. 900

Fig. 3. Total chromatolysis (arrows) in ganglion neurons after irradiation (3,500 lux, 14 days). Stained with toluidine blue. Magnification: 900

гидропическими изменениями, содержащие в цитоплазме вакуоли большого размера. Появляются осевые цилиндры, в которых наблюдается отек и вакуолизация органелл, а также деструкция или полное отсутствие нейрофиламентов.

Перикарионы изучаемых клеток характеризуются повышенным содержанием хроматофильной субстанции и высокой концентрацией органелл. Для объективного анализа реакции нейронов на фотоповреждение проводили сравнительную оценку их числа с явлениями очагового и тотального хроматолиза (рис. 3). Необходимо отметить, что еще одной особенностью мультиполярных нейронов сетчатки является повышенное количество в контроле клеток с хроматолическими изменениями.

Очаговый хроматолиз входит в число обратимых изменений нейронов. В нашем эксперименте число этих клеток значительно больше контрольных значений ($p < 0,05$) и

Таблица 1. Число (%) мультиполярных нейронов сетчатки с явлениями кариопикноза, очагового и тотального хроматолиза после светового облучения различной интенсивности
Table 1. The number (%) of multipolar neurons of the retina with symptoms of karyopyknosis, focal and total chromatolysis after light irradiation of different exposures

Интенсивность Intensity	Очаговый хроматолиз Focal chromatolysis	Тотальный хроматолиз Total chromatolysis	Кариопикноз Karyopyknosis
Контроль Control	3,45 ± 0,34	2,11 ± 0,26	5,10 ± 1,27
1-е сутки Day 1			
200 лк 200 lx	11,00 ± 1,42*	3,20 ± 0,78	4,50 ± 1,45
3500 лк 3500 lx	34,30 ± 3,46*	15,5 ± 1,26*	5,69 ± 1,26
7-е сутки Day 7			
200 лк 200 lx	20,00 ± 2,72*	2,40 ± 1,82	6,78 ± 2,12
3500 лк 3500 lx	18,2 ± 2,5*	15,12 ± 2,59*	5,12 ± 1,73
14-е сутки Day 14			
200 лк 200 lx	14,00 ± 1,54*	2,50 ± 0,96	6,74 ± 2,12
3500 лк 3500 lx	21,84 ± 2,78*	23,96 ± 3,21*	5,85 ± 1,34
30-е сутки Day 30			
200 лк 200 lx	3,75 ± 2,64*	2,70 ± 1,43	4,21 ± 1,87
3500 лк 3500 lx	20,07 ± 3,65*	13,94 ± 2,26*	11,61 ± 2,45*

Примечание. * — достоверные различия по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).
Note. * — significant differences compared to the control group (p < 0.05).

только в поздние сроки (30-е сутки) после низкоинтенсивного освещения (200 лк) их число снижается до уровня контроля (табл. 1). Наиболее высокие значения содержания ганглионарных нейронов с подобными изменениями отмечаются в ранние сроки (1-е сутки) после облучения светом (3500 лк), когда их число в 10 раз больше такового в контроле (p < 0,05).

Тотальный хроматолиз является необратимым изменением клетки и приводит к ее гибели. В серии эксперимента с низкоинтенсивным (200 лк) освещением число мультиполярных нейроцитов сетчатки с явлениями тотального хроматолиза не превышает контрольных значений. В ранние сроки (1-е сутки) при высокоинтенсивном световом воздействии (3500 лк) данный показатель в 7,5 раза превышает контроль, а максимального значения он достигает на 14-е сутки, в 12 раз превышая контрольные данные. На 30-е сутки освещения (3500 лк) из-за утилизации погибших клеток этот показатель уменьшается в 1,7 раза по сравнению с предыдущим сроком (p < 0,05).

Число мультиполярных нейроцитов ганглионарного слоя с кариопикнозом после низкоинтенсивного освещения (200 лк) не отличается от контроля (p < 0,05). После высокоинтенсивного освещения до 14-х суток эксперимента данный показатель также достоверно не отличается от контроля, но на 30-е сутки облучения он его превышает в 2,3 раза.

Таблица 2. Число (%) нервных волокон с дегенеративными изменениями осевого цилиндра и миелиновой оболочки после светового облучения различной интенсивности
Table 2. The number (%) of nerve fibers with degenerative changes of axial cylinder and myelin sheath after light irradiation of different exposures

Интенсивность Intensity	Дегенерация осевого цилиндра Degeneration axial cylinder	Деформация миелиновой оболочки Deformation of the myelin sheath	Одновременная дегенерация осевого цилиндра и миелиновой оболочки Simultaneous degeneration of the axial cylinder and myelin sheath
Контроль Control	3,40 ± 1,34	6,20 ± 1,62	4,60 ± 1,12
1-е сутки Day 1			
200 лк 200 lx	3,40 ± 2,43	6,30 ± 1,48	4,70 ± 1,49
3500 лк 3500 lx	4,10 ± 1,76	6,50 ± 2,21	4,80 ± 2,64
7-е сутки Day 7			
200 лк 200 lx	4,50 ± 2,54	10,40 ± 2,84*	3,40 ± 1,59
3500 лк 3500 lx	4,90 ± 1,98	10,10 ± 2,36*	4,30 ± 1,28
30-е сутки Day 30			
200 лк 200 lx	5,50 ± 0,76	12,00 ± 1,54*	6,30 ± 2,13
3500 лк 3500 lx	7,40 ± 1,43	17,80 ± 2,81*	18,50 ± 2,84*

Примечание. * — достоверные различия по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).
Note. * — significant differences compared to the control group (p < 0.05).

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что после освещения (200, 3500 лк) в течение 1 сут число нервных волокон с дегенеративными изменениями не превышает контрольных данных (p < 0,05) (табл. 2). На 7-е сутки эксперимента (200, 3500 лк) изменения в основном затрагивают миелиновую оболочку — так, содержание нервных волокон с ее деформацией в 1,6 раза превышает контрольные значения (p < 0,05). После 30 сут облучения высокоинтенсивным светом (3500 лк) количество осевых цилиндров с очаговым расщеплением миелиновой оболочки в 1,5 раза больше таковых после облучения светом интенсивностью 200 лк. В поздние сроки эксперимента (30 сут) изменения очень часто затрагивают как осевой цилиндр, так и миелиновую оболочку. Максимального значения данный показатель достигает после высокоинтенсивного светового облучения (3500 лк), в 4 раза превышая контрольные значения.

Корреляционный анализ показал положительную связь (r = 0,54) между числом пикноморфных мультиполярных нейронов на 14-е сутки и дегенеративными изменениями осевого цилиндра на 30-е сутки низкоинтенсивного (200 лк) освещения. Деструкция нейронов ганглионарного слоя сетчатки на 14-е сутки высокоинтенсивного (3500 лк) воздействия приводит к увеличению содержания нервных волокон с явлениями одновременной дегенерации осевого цилиндра и миелиновой оболочки на 30-е сутки эксперимента (r = 0,82).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что фотоповреждение вызывает одноплановые изменения ганглионарных нейронов сетчатки, которые отличаются степенью выраженности и зависят от времени и интенсивности освещения. В ранние сроки эксперимента (1-е, 2-е сутки) в перикарионах происходят как реактивные, так и деструктивные нарушения. Последние часто сопровождаются распадом на фрагменты гранулярного эндоплазматического ретикула, уменьшением числа рибосом, преобразованием оставшихся цистерн в вакуоли различного диаметра, что указывает на нарушения белоксинтезирующей функции. Следует обратить внимание на то, что указанные изменения обнаруживаются локально и в отдельных клетках. В поздние сроки (14-е, 30-е сутки) эксперимента в нейронах происходит усиление процессов разрушения рибосом и мембран. Рост числа нейронов с явлениями хроматолиза указывает на их перенапряжение и истощение, поэтому в них происходит нарушение синтетических процессов, аксонального транспорта и синаптической передачи. Фотоповреждение вызывает изменения всех компонентов зрительного нерва и затрагивает как осевой цилиндр, так и миелиновую оболочку. Ультраструктурные изменения похожи друг на друга в разных сериях эксперимента и характеризуются деструкцией органелл, снижением количества элементов цитоскелета в аксоне и деформацией миелиновой оболочки.

Необходимо отметить, что ганглионарные нейроны сетчатки делятся на две группы: проецирующие в верхнее двухолмие и супрахиазматическое ядро [22–25]. Первые посылают визуальную информацию от сетчатки к мозгу, а вторые содержат меланопсин и реагируют на освещенность окружающей среды, участвуют в синхронизации циркадных ритмов, сужении зрачка и активируют функции, не связанные с формированием изображения [11, 25–31]. Меланопсин присутствует в перикарионах, дендритах и проксимальных сегментах аксонов ганглиозных клеток сетчатки [28]. Поэтому можно предположить, что при фотоповреждении нарушается работа как меланопсинсодержащих, так и проводящих зрительные импульсы ганглиозных нейронов сетчатки. Следовательно, постоянное непрерывное освещение затрагивает функции, как связанные, так и не связанные с формированием изображения.

Литература/References

1. Azizi M, Golmohammadi R, Aliabadi M. Comparative analysis of lighting characteristics and ultraviolet emissions from commercial compact fluorescent and incandescent lamps. *J Res Health Sci*. 2016; 16 (4): 200–5. PMID: PMC7189929
2. Fenton L, Moseley H. UV emissions from low energy artificial light sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2014; 30 (2–3): 153–9. doi: 10.1111/phpp.12094
3. Korgavkar K, Xiong C, Weinstock MA. Compact fluorescent lamps and risk of skin cancer. *J Cutan Med Surg*. 2013; 17 (5): 308–12. doi: 10.2310/7750.2013.12115
4. Behar-Cohen F, Martinsons C, Viénot F, et al. Light-emitting diodes (LED) for domestic lighting: any risks for the eye? *Prog Retin Eye Res*. 2011; 30 (4): 239–57. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.04.002
5. Moseley H, Ferguson J. The risk to normal and photosensitive individuals from exposure to light from compact fluorescent lamps. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011; 27 (3): 131–7. doi: 10.1111/j.1600-0781.2011.00576.x
6. Necz PP, Bakos J. Photobiological safety of the recently introduced energy efficient household lamps. *J Occup Med Environ Health*. 2014; 27 (6): 1036–42. doi: 10.2478/s13382-014-0332-2
7. Xie C, Zhu H, Chen S, et al. Chronic retinal injury induced by white LED light with different correlated color temperatures as determined by microarray analyses of genome-wide expression patterns in mice. *J Photochem Photobiol B*. 2020; 210: 111977. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.111977
8. Gabel V, Maire M, Reichert CF, et al. Effects of artificial dawn and morning blue light on daytime cognitive performance, well-being, cortisol and melatonin levels. *Chronobiol Int*. 2013; 30 (8): 988–97. doi: 10.3109/07420528.2013.793196
9. Heßling M, Kölbl PS, Singh P. Hazards posed by LEDs? A comparative study. *Ophthalmologe*. 2019; 116 (7): 625–30. doi: 10.1007/s00347-018-0778-x
10. O'Hagan JB, Khazova M, Price LL. Low-energy light bulbs, computers, tablets and the blue light hazard. *Eye (Lond)*. 2016; 30 (2): 230–3. doi: 10.1038/eye.2015.261
11. Bauer M, Glenn T, Monteith S, et al. The potential influence of LED lighting on mental illness. *World J Biol Psychiatry*. 2018; 19 (1): 59–73. doi: 10.1080/15622975.2017.1417639
12. Torriglia A, Mascarelli F, Behar-Cohen F. New lighting technology and our eyes. *Med Sci (Paris)*. 2020; 36 (8–9): 769–73. doi: 10.1051/medsci/2020133
13. Toutou Y, Point S. Effects and mechanisms of action of light-emitting diodes on the human retina and internal clock. *Environ Res*. 2020; 190: 109942. doi: 10.1016/j.envres.2020.109942
14. Shang YM, Wang GS, Sliney D, Yang CH, Lee LL. White light-emitting diodes (LEDs) at domestic lighting levels and retinal injury in a rat model. *Environ Health Perspect*. 2014; 122 (3): 269–76. doi: 10.1289/ehp.1307294
15. Cho Y, Ryu SH, Lee BR, et al. Effects of artificial light at night on human health: A literature review of observational and experimental studies applied to exposure assessment. *Chronobiol Int*. 2015; 32 (9): 1294–310. doi: 10.3109/07420528.2015.1073158
16. Bonmati-Carrion MA, Argüelles-Prieto R, Martinez-Madrid MJ, et al. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *Int J Mol Sci*. 2014; 15 (12): 23448–500. doi: 10.3390/ijms151223448
17. Smolensky MH, Sackett-Lundeen LL, Portaluppi F. Nocturnal light pollution and underexposure to daytime sunlight: Complementary mechanisms of circadian disruption and related diseases. *Chronobiol Int*. 2015; 32 (8): 1029–48. doi: 10.3109/07420528.2015.1072002
18. Toutou Y, Reinberg A, Toutou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci*. 2017; 173: 94–106. doi: 10.1016/j.lfs.2017.02.008
19. Jaadane I, Villalpando Rodriguez GE, Boulenguez P, et al. Effects of white light-emitting diode (LED) exposure on retinal pigment epithelium in vivo. *J Cell Mol Med*. 2017; 21 (12): 3453–66. doi: 10.1111/jcmm.13255
20. Krigel A, Berdugo M, Picard E, et al. Light-induced retinal damage using different light sources, protocols and rat strains reveals LED phototoxicity. *Neuroscience*. 2016; 339: 296–307. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.10.015
21. Jaadane I, Boulenguez P, Chahory S, et al. Retinal damage induced by commercial light emitting diodes (LEDs). *Free Radic Biol Med*. 2015; 84: 373–84. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.034
22. Koizumi A. Morphological and functional diversity of retinal ganglion cells in the common marmoset. *Brain Nerve*. 2015; 67 (2): 193–8. doi: 10.11477/mf.1416200111
23. Wang HZ, Lu QJ, Wang NL, et al. Loss of melanopsin-containing retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *Chin Med J (Engl)*. 2008; 121 (11): 1015–9. PMID: 18706250
24. Roeklein KA, Wong PM, Miller MA, et al. Melanopsin, photosensitive ganglion cells, and seasonal affective disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37 (3): 229–39. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.12.009
25. Ramsey DJ, Ramsey KM, Vavvas DG. Genetic advances in ophthalmology: the role of melanopsin-expressing, intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in the circadian organization of the visual system. *Semin Ophthalmol*. 2013 Sep–Nov; 28 (5–6): 406–21. doi: 10.3109/08820538.2013.825294
26. Asakawa K, Ishikawa H. Why do melanopsin-containing retinal ganglion cells have the greatest sensitivity to blue light? *Acta Ophthalmol*. 2015; 93 (4): e308–9. doi: 10.1111/aos.12574
27. Feigl B, Zele AJ. Melanopsin-expressing intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in retinal disease. *Optom Vis Sci*. 2014 Aug; 91 (8): 894–903. doi: 10.1097/OPX.0000000000000284
28. Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*. 2002; 295 (5557): 1065–70. doi: 10.1126/science.1069609
29. Lax P, Ortúño-Lizarán I, Maneu V, Vidal-Sanz M, Cuenca N. Photosensitive melanopsin-containing retinal ganglion cells in health and disease: Implications for circadian rhythms. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (13): 3164. doi: 10.3390/ijms20133164
30. Morshedian A, Huynh TH, Frederiksen R, Fain GL, Sampath AP. Pupillary light reflex of lamprey *Petromyzon marinus*. *Curr Biol*. 2021; 31 (2): R65–R66. doi: 10.1016/j.cub.2020.11.021
31. Sanes JR, Masland RH. The types of retinal ganglion cells: current status and implications for neuronal classification. *Annu Rev Neurosci*. 2015; 38: 221–46. doi: 10.1146/annurev-neuro-071714-034120

Вклад авторов в работу: А.В. Потапов — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи; Е.Ю. Варакута — концепция и дизайн исследования; А.В. Солонский, А.В. Герасимов, А.А. Жданкина — сбор и обработка данных; С.В. Логвинов — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи.

Authors' contribution: A.V. Potapov — concept and design of the study, writing and editing of the article; E.Yu. Varakuta — concept and design of the study; A.V. Solonsky, A.V. Gerasimov, A.A. Zhdankina — data collection and processing; S.V. Logvinov — concept and design of the study, editing of the article.

Поступила: 17.03.2023. Переработана: 12.05.2023. Принята к печати: 15.05.2023
Originally received: 17.03.2023. Final revision: 12.05.2023. Accepted: 15.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Московский тракт, д. 2, Томск, 634050, Россия
² ФГБНУ «НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», ул. Алеутская, д. 4, Томск, 634014, Россия

Алексей Валерьевич Потапов — д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии¹, ORCID 0000-0002-0468-3959

Елена Юрьевна Варакута — д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой нормальной анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии¹, ORCID 0000-0003-3173-5336

Анатолий Владимирович Солонский — д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии¹, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии², ORCID 0000-0002-1843-5833

Александр Владимирович Герасимов — д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии¹, ORCID 0000-0002-8526-6187

Анна Александровна Жданкина — д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии¹, ORCID 0000-0002-4954-7416

Сергей Валентинович Логвинов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии¹, ORCID 0000-0002-9876-6957

Для контактов: Алексей Валерьевич Потапов,
potalex@mail.ru

¹ Siberian State Medical University, 2, Moskovsky Trakt St., Tomsk, 634050, Russia

² Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 4, Aleutskaya St., Tomsk, 634014, Russia
Alexey V. Potapov — Dr. of Med. Sci., professor, chair of histology, embryology and cytology¹, ORCID 0000-0002-0468-3959

Elena Y. Varakuta — Dr. of Med. Sci., head of chair of normal human anatomy with a course of topographic anatomy and operative surgery¹, ORCID 0000-0003-3173-5336

Anatoly V. Solonsky — Dr. of Med. Sci., professor, chair of histology, embryology and cytology¹, leading researcher, laboratory of clinical psychoneuroimmunology and neurobiology², ORCID 0000-0002-1843-5833

Aleksandr V. Gerasimov — Dr. of Med. Sci., professor, chair of histology, embryology and cytology¹, ORCID 0000-0002-8526-6187

Anna A. Zhdankina — Dr. of Med. Sci., professor, chair of histology, embryology and cytology¹, ORCID 0000-0002-4954-7416

Sergey V. Logvinov — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of histology, embryology and cytology¹, ORCID 0000-0002-9876-6957

For contacts: Alexey V. Potapov,
potalex@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-68-73>



Комплексная клинико-цитологическая диагностика эпителиальных опухолей придаточного аппарата глаза

С.В. Саакян^{1, 2}, М.Г. Жильцова¹, Ю.И. Бородин¹, А.Ю. Цыганков^{1, 2} ✉

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

² ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Россия

Цель работы — изучение клинико-цитологических признаков злокачественных опухолей эпителиального генеза придаточного аппарата глаза. **Материал и методы.** Цитологическое исследование в период 2015–2020 гг. проведено у 308 больных в возрасте от 23 до 87 ($58,0 \pm 6,7$) лет с подозрением на злокачественное новообразование кожи век и конъюнктивы. Материал для цитологического исследования получали с помощью соскоба ($n = 271$; 88%), отпечатка ($n = 27$; 8,8%) и тонкоигольной аспирационной биопсии ($n = 10$; 3,2%) при толщине образований более 10 мм. Приготовление и фиксацию препаратов проводили по стандартной методике, используя панхромную окраску по Паппенгейму. **Результаты.** Цитологический анализ подтвердил клинический диагноз и природу злокачественного новообразования у 273 (88,7%) больных. Доброкачественная природа опухолевого процесса подтверждена у 17 (5,5%) больных и неопухолевый характер процесса подтвержден у 11 (3,6%) больных. В группе злокачественных новообразований превалировал базальноклеточный рак (БКР) у 240 больных, что составляет 87,9% от всех злокачественных новообразований, у 27 (9,9%) больных уточнен плоскоклеточный рак (ПКР), у 4 больных — рак мейбомиевой железы и у 2 — недифференцированный рак. Доброкачественные опухоли включали папиллому ($n = 11$), опухолеподобные образования — атерому ($n = 3$) и грануляционный полип ($n = 3$). Неопухолевые поражения были представлены продуктивным воспалением по типу халазиона ($n = 7$), хроническим воспалением реактивной природы ($n = 4$). Гистологическое исследование с корреляцией диагноза проведено у 22 больных, во всех случаях гистологический диагноз совпадал с цитологическим. **Заключение.** На основании комплексного клинико-цитологического исследования сформулированы цитоморфологические характеристики эпителиальных опухолей придаточного аппарата глаза: БКР и его разновидностей в соответствии с клиническими формами опухоли, ПКР и рака мейбомиевых желез, папилломы. Комплексный клинико-цитологический метод диагностики легко применим в амбулаторных условиях и позволяет уточнить диагноз на первом приеме, что значительно сокращает сроки обследования больных.

Ключевые слова: цитология; опухоли придаточного аппарата; базальноклеточный рак; плоскоклеточный рак; рак мейбомиевых желез

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Саакян С.В., Жильцова М.Г., Бородин Ю.И., Цыганков А.Ю. Комплексная клинико-цитологическая диагностика эпителиальных опухолей придаточного аппарата глаза. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 68–73. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-68-73>

Complex clinical and cytological diagnosis of eye adnexa epithelial tumors

Svetlana V. Saakyan^{1, 2}, Marina G. Zhiltsova¹, Yury I. Borodin¹, Alexander Yu. Tsygankov^{1, 2} ✉

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

Purpose. Studying clinical and cytological signs of malignant epithelial genesis tumors of eye adnexa. **Material and methods.** In 2015–2020, 308 patients aged from 23 to 87 (58.0 ± 6.7) years with suspected malignant neoplasms of eyelid skin and conjunctiva were cytologically examined. The material for cytological examination was obtained by scraping ($n = 271$; 88%), imprinting ($n = 27$; 8.8%), and fine needle aspiration biopsy ($n = 10$; 3.2%) if the neoplasm was more than 10 mm thick. Preparations were processed and fixed according to the standard technique using panchromatic Pappenheim staining. **Results.** The cytological analysis confirmed the clinical diagnosis and the epithelial genesis of the malignant neoplasm in 273 (88.7%) patients. The benign nature of the tumor was confirmed in 17 patients (5.5%) and the non-tumor nature of the process was confirmed in 11 patients (3.6%). In the group of malignant tumors, basal cell cancer prevailed, affecting 240 patients (87.9% of all malignant tumors). 27 patients (9.9%) had squamous cell cancer, 4 patients had meibomian gland cancer in 4 patients, and 2 patients had undifferentiated cancer. Benign tumors included papillomas ($n = 11$), while tumor-like lesions included atheromas ($n = 3$) and granulation polyps ($n = 3$). Non-tumor lesions involved productive inflammation of the chalazion type ($n = 7$), or chronic inflammation of a reactive nature ($n = 4$). 22 patients had histological examination to check the diagnosis, in all cases the histological outcome coincided with the cytological diagnosis. **Conclusion.** The comprehensive clinical and cytological study allowed us to specify cytomorphological characteristics of epithelial tumors of the eye adnexa: the basal cell cancer and its varieties according to the clinical forms of the tumor, squamous cell cancer and meibomian gland cancer, and papilloma. The complex clinical and cytological method of diagnostics is easily applicable in out-patient conditions, allowing us to specify the diagnosis during the initial visit, which considerably reduces the time required for full patient's examination.

Keywords: cytology; eye adnexa tumors; basal cell cancer; squamous cell cancer; meibomian gland cancer

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Saakyan S.V., Zhiltsova M.G., Borodin Yu.I., Tsygankov A.Yu. Complex clinical and cytological diagnostics of eye adnexa epithelial tumors. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 68-73 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-68-73>

Опухоли кожи век и конъюнктивы составляют более 80% от всех новообразований органа зрения [1, 2]. Преобладают опухоли эпителиального генеза, на долю которых приходится до 67% [3, 4]. Среди злокачественных опухолей век наиболее часто встречается базальноклеточный рак (БКР) — 72–90% [5, 6]. Частота периокулярной локализации в структуре БКР кожи составляет 11% [7]. В настоящее время доказано, что риск развития БКР кожи увеличивается на 3% ежегодно [8, 9].

Несмотря на доступность комплекса клинично-инструментальных методов обследования новообразований кожи век, у 1/3 больных злокачественные опухоли век часто диагностируются на поздних стадиях, так как их дифференциальная диагностика сложна из-за полиморфизма клинической картины и диагностических признаков, что приводит к тяжелым осложнениям и ошибкам, а порою не только к калечащим (ликвидационным) операциям, но и к летальному исходу [10–13]. Основным методом, определяющим тактику лечения, является патоморфологическое (гистологическое) исследование [14]. К дополнительным методам диагностики относят молекулярно-генетическое исследование [15]. Однако получить полноценный материал для биопсии при новообразованиях данной локализации не всегда возможно из-за анатомо-топографических особенностей (край века, зона слезной точки) и плоскостного характера роста опухоли [16]. При этом существенное значение приобретает цитологическая диагностика, которая относится к методам ранней диагностики и отличается простотой взятия материала на поликлиническом этапе обследования пациента [17].

Поскольку ранняя диагностика заболевания определяет тактику лечения и прогноз, применение цитологического исследования имеет принципиальное значение [18, 19]. В то же время клинично-цитологические признаки ранней диагностики эпителиальных злокачественных и доброкачественных опухолей с учетом многообразия их клинических и морфологических форм до конца не изучены.

ЦЕЛЬ работы — изучение клинично-цитологических признаков злокачественных опухолей эпителиального генеза придаточного аппарата глаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Цитологическое исследование проведено в период 2015–2020 гг. у 308 больных в возрасте от 23 до 87 ($58,0 \pm 6,7$) лет с подозрением на злокачественное новообразование кожи век и конъюнктивы. При клиническом обследовании использовали стандартные методы: визометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, в ряде случаев — компьютерную томографию, оптическую когерентную томографию и ультразвуковое исследование. Материал для цитологического исследования получали с помощью соскоба ($n = 271$; 88%), отпечатка ($n = 27$; 8,8%) и тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ; $n = 10$; 3,2%). Отпечаток выполняли при подозрении на меланому и изъязвлении поверхности образования, а также при обширных эрозивных новообразованиях и подозрении на рак. Показаниями для выполнения ТИАБ было наличие проминирующих опухолей толщиной более 10 мм и их расположение в толще века.

Материал забирали в процедурном кабинете, выполняя все правила асептики. Для соскоба использовали одноразовые ножи-копье. Приготовление и фиксацию препаратов проводили по стандартной методике, используя панхромную окраску по Паппенгейму. Микроскопию цитогрaмм выполняли в световом микроскопе Axiostar X 10,40,1000. Цитоморфологические характеристики опухолей основывались на изучении следующих критериев: клеточного (форма и величина ядер и клеток, ядрышек, структура хроматина, его окраска, целостность ядра и цитоплазмы), функционального (наличие в цитоплазме кератогиалина и зерен пигмента), структурного (расположение клеток: диффузное, комплексами, группами определенной формы).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Excel 2010. Рассчитывали среднее значение, стандартное отклонение, максимальное и минимальное значение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цитологический анализ подтвердил клинический диагноз и природу злокачественного новообразования у 273 (88,7%) больных. Доброкачественная природа опухолевого процесса подтверждена у 17 (5,5%) больных и неопухолевый характер процесса подтвержден у 11 (3,6%) больных. В группе злокачественных новообразований превалировал БКР — у 240 больных, что составляет 87,9% от всех злокачественных новообразований, у 27 (9,9%) больных уточнен плоскоклеточный рак (ПКР), у 4 больных — рак мейбомиевой железы и у 2 — недифференцированный рак. Доброкачественные опухоли включали папиллому ($n = 11$), опухолеподобные — атеромы ($n = 3$) и грануляционный полип ($n = 3$). Неопухолевые поражения были представлены продуктивным воспалением по типу халазиона ($n = 7$), хроническим воспалением реактивной природы ($n = 4$). У 7 больных цитологически подтвердить клинический диагноз (топический дерматит) не удалось из-за незначительного количества клеточных элементов и резко выраженных дистрофических изменений клеток. Гистологическое исследование с корреляцией диагноза проведено у 22 больных, во всех случаях гистологический диагноз совпадал с цитологическим. В работе N. Gupta и соавт. [5] представлены результаты анализа 389 больных с образованиями орбиты и придаточного аппарата глаза, при этом в большинстве случаев были определены инфекционные и воспалительные заболевания. По данным S. Yu и соавт. [7], злокачественные новообразования придаточного аппарата глаза диагностированы только в 13,1% случаев. В наше исследование включали пациентов с подозрением на злокачественные новообразования придаточного аппарата глаза.

Клинически выделяют следующие формы БКР: поверхностный, язвенный, узловой, язвенно-узловой, склеродермоподобный, пигментированный [8]. Клинически БКР представляет собой образование желтовато-розового цвета с серым, как принято говорить — восковидным, оттенком, с сеточкой собственных сосудов на поверхности, плотной консистенции и безболезненное при надавливании. При формировании изъязвления возможно кровотечение. Язва окружена каллѳными подрѳтыми краями и напоминает кратер. Восковидный оттенок при этом сохраняется.

Для цитограмм БКР характерны небольшие гиперхромные клетки с нерезко выраженными признаками

злокачественности, расположенные в виде плотных тканевых клочков, комплексов и тяжей (сцементированность клеток). Клетки относительно мелкие, интенсивно окрашенные. Ядра округлой или овальной формы занимают почти всю клетку, хроматин гиперхромно и диффузно окрашен, ядрышки не определяются. Цитоплазма окружает ядро узким базофильным ободком. Фон препарата может быть представлен межучочным веществом, бесструктурными массами клеточного распада, обилием безъядерных роговых чешуек.

При БКР кожи выявлено два микроскопических типа роста опухолей: нодулярно-компактный и инфильтративно-рассеянный, что находит свое отражение и в цитограммах опухолей век, обуславливая их разновидности. Для нодулярно-компактного (солидного) типа роста характерны массивные плотные скопления гиперхромных клеток, образующие солидные комплексы округлой формы от небольших до гигантских размеров, с очагами воспаления и присутствием межучочного вещества. Клеточные комплексы имеют четкие ровные края, однако выраженный периферический «полисад», являющийся характерным гистологическим признаком базалиом, встречается не во всех цитограммах ($n = 40$).

Другая разновидность цитограмм состояла преимущественно из небольших опухолевых комплексов с нечеткими краями. По краю комплексов периферический «полисад» иногда вовсе отсутствовал. В большинстве цитограмм клетки располагались пластинами или тяжами на значительном расстоянии друг от друга. В некоторых препаратах комплексы тесно прилегали друг к другу, ветвясь и анастомозируя. В таких мазках наблюдали более выраженный полиморфизм ядер и клеток, также встречались клетки крупного размера со светлыми ядрами и обильной цитоплазмой. При склеродермоподобной форме БКР в мазке присутствовало значительное количество фиброцитов и плотные гиперхромные комплексы базалоидных клеток.

Проведенный анализ цитограмм показал, что многообразие клинических форм БКР век отражается в микроскопических картинах не полностью. Цитологически с уверенностью можно идентифицировать наличие БКР. У большинства больных отмечена цитограмма нодулярного типа роста ($n = 94$), что более всего соответствовало клинической картине узловой формы БКР (рис. 1), цитограмма с выраженным воспалительным и миксоидным компонентом ($n = 90$) соответствовала язвенной форме (рис. 2). В остальных цитограммах ($n = 56$) наблюдали выраженные явления ороговения в виде обилия безъядерных

чешуек эпителия и бесструктурных масс кератогиалина, что наблюдалось при плоскостных формах опухоли. Схожие наблюдения представлены в работе M. Cameron и соавт. [8].

Пигментные базалиомы трудны для диагностики как клинически, так и цитологически, их цитограмма сходна с микроскопической картиной меланомы и невуса. В панхромно окрашенных мазках для пигментной базалиомы, в отличие от меланомы и невуса, характерны сцементированные межклеточные связи с расположением клеток в виде плотных клочков, комплексов и скоплений, а при невусе и меланоме клетки имеют рыхлые межклеточные связи. Ядро клетки меньших размеров,

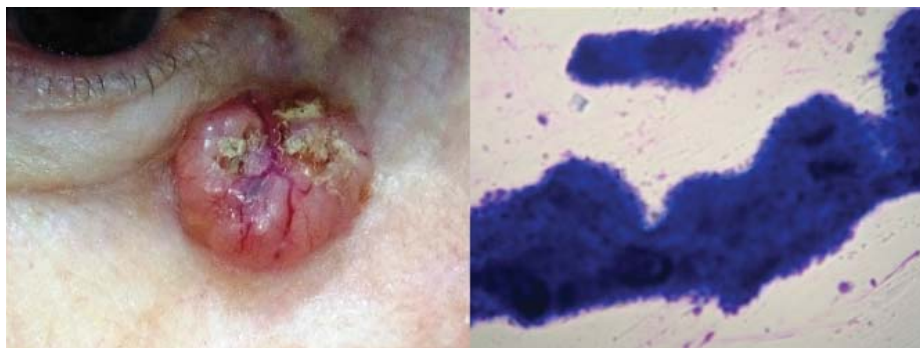


Рис. 1. Узловая форма БКР. Цитограмма: окраска по Паппенгейму $\times 20$: солидные скопления гиперхромных базалоидных клеток

Fig. 1. Nodular form of basal cell carcinoma. Cytoqram: Pappenheim $\times 20$ staining: solid clusters of hyperchromic basaloid cells

чем у меланомы, и содержит равномерно распределенный гиперхромный хроматин.

ПКР чаще, соответствуя названию, имеет плоскостной рост, иногда напоминает дерматит, что затрудняет проведение биопсии (рис. 3). ПКР определяли и на конъюнктиве (рис. 4). Цвет, как правило, бледно-розовый, или серый, или их сочетание. Прикосновение вызывает болевые ощущения, поверхность может кровоточить. Клеточные элементы при ПКР характеризуются выраженными критериями злокачественности и признаками эпидермоидной дифференцировки. Обычно клетки располагаются небольшими группами, разрозненно или в виде плотных трудно просматриваемых комплексов. Форма и величина клеток разнообразная: от крупных клеток полигональной формы (напоминающих клетки плоского эпителия поверхностных слоев) до мелких (размера лимфоцита). Иногда клетки имеют причудливую форму (в виде ракетки, змеевидную). Ядра полиморфны. В одних клетках они гиперхромные, с «изъеденными» неровными контурами, как бы сливающимися с фоном. В других клетках ядра светло окрашены, с различной структурой хроматина и наличием ядрышек. Цитоплазма у части клеток обильная, имеет утолщенные контуры и окрашена в интенсивно-синие блестящие тона, что указывает на присутствие кератогиалина и является дифференциальным признаком ПКР с ороговением. В работе А. Klingenstein и соавт. [9] представлен анализ собственных наблюдений 117 больных ПКР в период с 2009 по 2020 г. Авторы отмечают, что цито- и гистологическая верификация опухоли имеет ключевое значение для своевременного лечения и улучшения витального прогноза у больных.

Рак мейбомиевой железы выглядит клинически узлом в толще века и имитирует халазион (рис. 5). Возможны воспалительные проявления, что еще больше затрудняет клиническую дифференциальную диагностику этих принципиально различных состояний. При данной патологии в цитограммах наблюдали злокачественные клетки с признаками сальной дифференцировки. Ядро отнесено к периферии, цитоплазма вакуолизированная, часто с липидными гранулами. Полученные нами данные соответствуют результатам R. Garbual и соавт. [20], при этом авторы особенно подчеркивают значимость цитологической диагностики ПКР после ТИАБ.

В группе опухолей доброкачественной природы преобладала папиллома (рис. 6). Характерным признаком па-

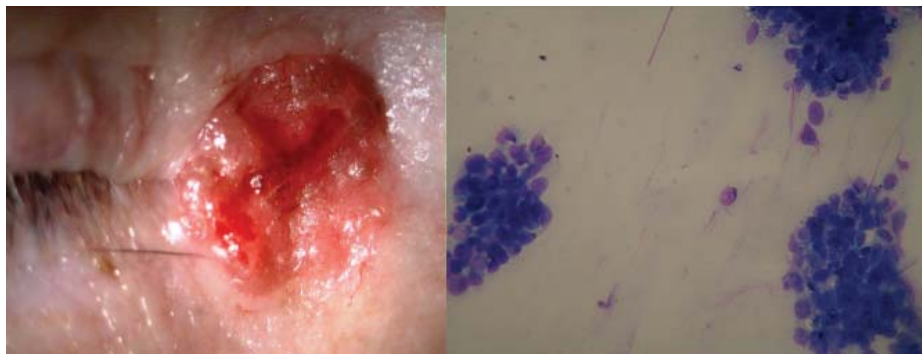


Рис. 2. Язвенно-узловая форма БКР. Цитограмма: окраска по Паппенгейму × 20: плотные скопления гиперхромных базалоидных клеток с элементами воспаления

Fig. 2. Ulcerous-nodular form of basal cell carcinoma. Cytoqram: Pappenheim × 20 staining: dense clusters of hyperchromic basaloid cells with elements of inflammation

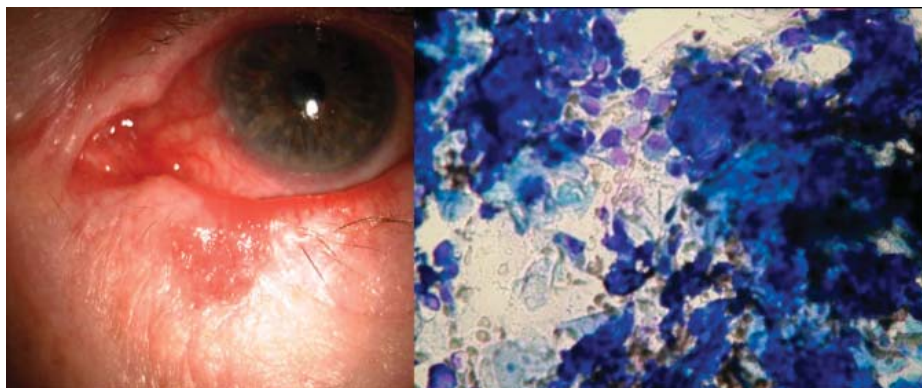


Рис. 3. ПКР края и кожи века. Цитограмма: окраска по Паппенгейму × 20: полиморфные эпителиальные клетки с явлениями maligna и признаками плоскоклеточной дифференцировки

Fig. 3. Squamous cell carcinoma of the eyelid margin and skin. Cytoqram: Pappenheim × 20 staining: polymorphic epithelial cells with phenomena of maligna and signs of squamous cell differentiation

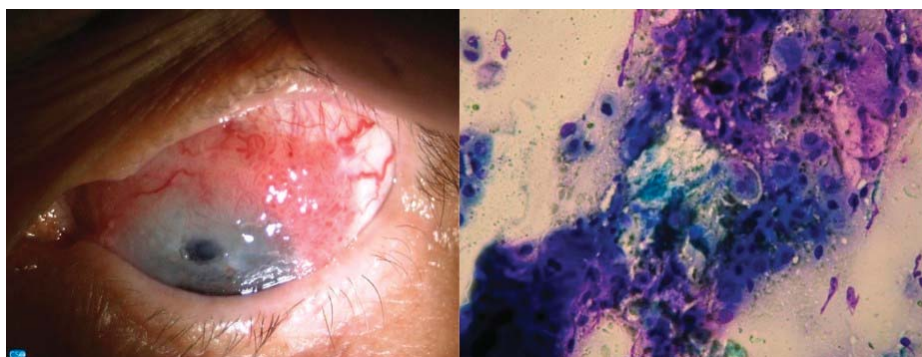


Рис. 4. ПКР конъюнктивы. Комплексы полиморфных злокачественных эпителиальных клеток конъюнктивы с грубым хроматином, признаками ороговения

Fig. 4. Squamous cell carcinoma of conjunctiva. Complexes of polymorphic malignant conjunctival epithelial cells with coarse chromatin and signs of keratinization

пиллом является мономорфность эпителиальных клеток, расположенных округлыми комплексами, напоминающих сосочкоподобные структуры. В этих комплексах присутствовали клетки небольшого и среднего размера с ровным округлым ядром, равномерным хроматином и выраженной цитоплазмой голубого цвета. Аналогичные данные представлены в работе I. Ramberg и S. Heegaard [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании комплексного клинико-цитологического исследования сформулированы цитоморфологические характеристики эпителиальных опухолей придаточного аппарата глаза: БКР и его разновидностей в соответствии с клиническими формами опухоли, ПКР и рака мейбомиевых желез, папилломы. Комплексный клинико-цитологический метод диагностики легко применим в амбулаторных условиях и позволяет уточнить диагноз на первичном приеме, что значительно сокращает сроки обследования больных.

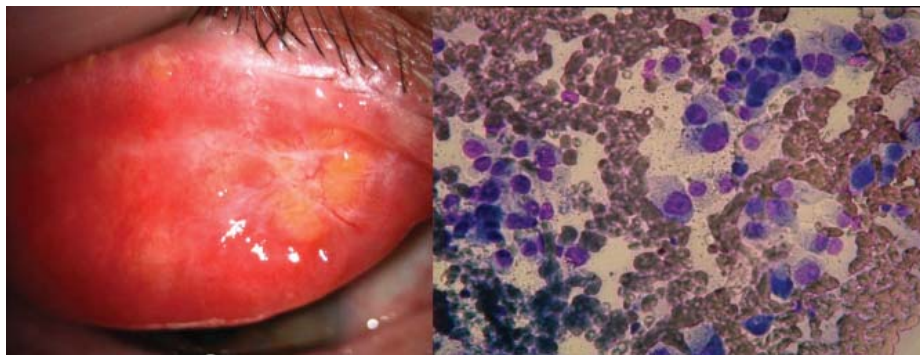


Рис. 5. Рак мейбомиевой железы. Цитограмма: окраска по Паппенгейму × 20: скопления злокачественных эпителиальных клеток с признаками сальной дифференцировки

Fig. 5. Meibomian gland cancer. Cytoqram: Pappenheim × 20 staining: clusters of malignant epithelial cells with signs of sebaceous differentiation

Литература/References

- Pe'er J. Pathology of eyelid tumors. *Indian J Ophthalmol.* 2016; 64 (3): 177–90. doi: 10.4103/0301-4738.181752
- Maheshwari A, Finger PT. Cancers of the eye. *Cancer Metastasis Rev.* 2018; 37 (4): 677–90. doi: 10.1007/s10555-018-9762-9
- Апрелев А.Е., Абдугазизова З.Ф., Закирова И.И., Апрелев А.А. Распространенность новообразований глаза, его придаточного аппарата и орбиты по данным офтальмологического отделения № 2 ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 1». *Оренбургский медицинский вестник.* 2019; 3 (27): 5–9. [Aprelev A.E., Abdugazizova Z.F., Zakirova I.I., Aprelev A.A. Analysis of the structure of the neoplasm of the eye, its adnexal apparatus and the orbit according to the data of the ophthalmological department No.2 of the hospital. *Orenburgskij medicinskij vestnik.* 2019; 3 (27): 5–9 (In Russ.)].
- Suleiman DE, Iliyasu Y, Ahmed SA, Liman AA. Histopathologic spectrum of paediatric eye and ocular adnexal tumours: A 10-year review from a referral centre in Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2020; 23 (5): 654–9. doi: 10.4103/njcp.njcp_389_19
- Gupta N, Kaur J, Rajwanshi A, et al. Spectrum of orbital and ocular adnexal lesions: an analysis of 389 cases diagnosed by fine needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2012; 40 (7): 582–5. doi: 10.1002/dc.21586
- Панова И.Е., Аракелян А.Э., Кученкова И.А. К вопросу рецидивирующего течения злокачественных новообразований кожи век. *Опухоли головы и шеи.* 2016; 6 (4): 26–9. [Panova I.E., Arakelyan A.E., Kuchenkova I.A. Recurrent malignant tumors of the eyelid. *Head and neck tumors.* 2016; 6 (4): 26–9 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-26-29
- Yu SS, Zhao Y, Zhao H, Lin JY, Tang X. A retrospective study of 2228 cases with eyelid tumors. *Int J Ophthalmol.* 2018; 11 (11): 1835–41. doi: 10.18240/ijo.2018.11.16
- Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80 (2): 303–17. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.060
- Klingenstein A, Samel C, Messmer EM, et al. Epidemiological characteristics and clinical course of eyelid squamous cell carcinoma patients from a large tertiary centre between 2009 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2022 Aug; 106 (8): 1057–62. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317969
- Стеблюк А.Н., Гюнтер В.Э., Бодня В.Н. и соавт. Клиническая эффективность криодеструкции доброкачественных опухолей придаточного аппарата глаза. *Офтальмологические ведомости.* 2019; 12 (2): 25–32. [Steblyuk A.N., Gunter V.E., Bodnya V.N., et al. Clinical efficacy of cryodestruction in benign ocular adnexa tumors. *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2019; 12 (2): 25–32 (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV2019225-32
- Venkateswaran N, Sripawadkul W, Karp CL. The role of imaging technologies for ocular surface tumors. *Curr Opin Ophthalmol.* 2021; 32 (4): 369–78. doi: 10.1097/ICU.0000000000000771
- Varde MA, Murali Krishnan V, Wiechens B. Operative Therapie von Lidtumoren [Surgical treatment of eyelid tumors]. *HNO.* 2018; 66 (10): 743–50. German. doi: 10.1007/s00106-018-0547-9
- Бородин Ю.И., Вальский В.В. Предварительные результаты лечения злокачественных опухолей придаточного аппарата глаза редуцированной дозой протонного излучения. *Российский офтальмологический журнал.* 2009; 2 (3): 4–7. [Borodin Yu.I., Valskiy V.V. Preliminary results of treatment of malignant eye adnexa tumours using reduced exposure to proton irradiation. *Russian ophthalmological journal.* 2009; 2 (3): 4–7 (In Russ.)].
- Мачехин В.А. Клинико-гистологический анализ опухолей глаза и его защитного и вспомогательного аппарата. *Практическая медицина.* 2012; 4–2 (59): 255–9. [Machekhin V.A. Clinical histological analysis of tumors of the eye and its protective and auxiliary apparatus. *Prakticheskaja medicina.* 2012; 4–2 (59): 255–9 (In Russ.)].
- Milman T, Ida CM, Zhang PJL, Eagle RC Jr. Gene fusions in ocular adnexal tumors. *Am J Ophthalmol.* 2021; 221: 211–25. doi: 10.1016/j.ajo.2020.08.012
- Alam MS, Tongbram A, Krishnakumar S, Biswas J, Mukherjee B. Sensitivity and specificity of frozen section diagnosis in orbital and adnexal malignancies. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67 (12): 1988–92. doi: 10.4103/ijo.IJO_2096_18
- Вит В.В., Попова У.Р. Цитологическая и иммуноцитохимическая диагностика новообразований конъюнктивы эпителиального и меланоцитарного генеза. *Офтальмологический журнал.* 2008; 6: 16–21. [Vit V.V., Popova U.R. Cytological and immunocytochemical diagnosis of conjunctival neoplasms of epithelial and melanocytic genesis. *Oftal'mologicheskij zhurnal.* 2008; 6: 16–21 (In Russ.)].
- Agrawal P, Dey P, Lal A. Fine-needle aspiration cytology of orbital and eyelid lesions. *Diagn Cytopathol.* 2013; 41 (11): 1000–11. doi: 10.1002/dc.22972
- Reese A, Margo CE. Conjunctival squamous intraepithelial neoplasia and its differential diagnosis. *J Clin Pathol.* 2022 May; 75 (5): 354–8. doi: 10.1136/jclinpath-2020-207302
- Garbaly RS, Gupta P, Kumar M, Bohra A, Chaube A. A cytologic perspective on meibomian gland carcinoma. *Acta Cytol.* 2007; 51 (2): 171–7. doi: 10.1159/000325711
- Ramberg I, Heegaard S. Human papillomavirus related neoplasia of the ocular adnexa. *Viruses.* 2021; 13 (8): 1522. doi: 10.3390/v13081522

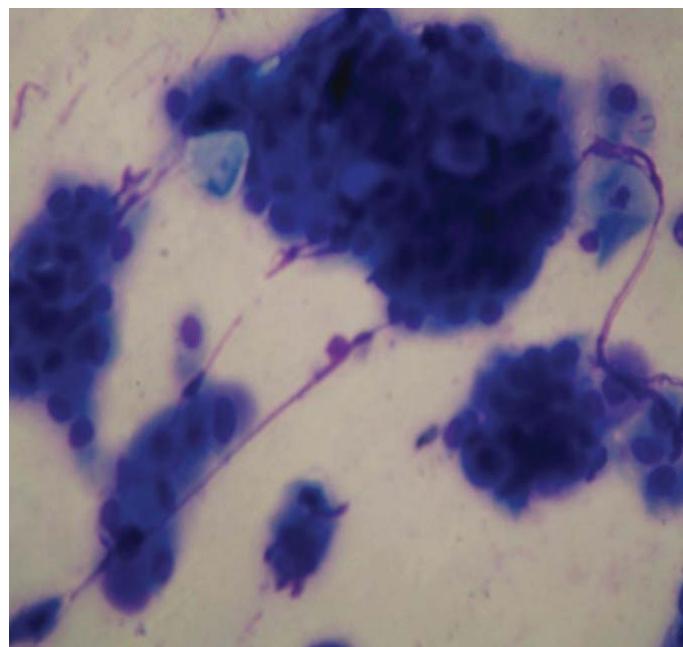


Рис. 6. Папиллома. Цитограмма: окраска по Паппенгейму × 20: Мономорфные эпителиальные клетки с четким ядром, выраженной цитоплазмой

Fig. 6. Papilloma. Cytoqram: Pappenheim × 20 staining: Monomorphic epithelial cells with a clear nucleus with distinct cytoplasm

Вклад авторов в работу: С.В. Саакян — концепция исследования, сбор данных, научное редактирование; М.Г. Жильцова — проведение цитологических исследований, написание текста; Ю.И. Бородин — сбор и обработка данных, написание текста; А.Ю. Цыганков — обработка данных, написание текста; техническое редактирование.

Authors' contribution: S.V. Saakyan — study concept, data collection, scientific editing; M.G. Zhiltsova — cytological studies, writing of the article; Yu.I. Borodin — data collection, writing of the article; A.Yu. Tsygankov — writing of the article, technical editing.

Поступила: 18.04.2022. Переработана: 08.05.2022. Принята к печати: 14.05.2022
Originally received: 18.04.2022. Final revision: 08.05.2022. Accepted: 14.05.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Россия

Светлана Владимировна Саакян — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, заведующая учебной частью кафедры глазных болезней НОИ «Непрерывного профессионального образования» им. Н.Д. Юшука²

Марина Георгиевна Жильцова — канд. биол. наук, биолог клинико-диагностической лаборатории¹

Юрий Иванович Бородин — канд. мед. наук, заведующий радиологическим отделением отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Александр Юрьевич Цыганков — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, ассистент кафедры глазных болезней НОИ «Непрерывного профессионального образования» им. Н.Д. Юшука²

Для контактов: Александр Юрьевич Цыганков,
alextsygankov1986@yandex.ru

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

² Russian University of Medicine, 4, Dolgorukoskaya st., Moscow, 127006, Russia

Svetlana V. Saakyan — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, head of ocular oncology and radiology department¹, deputy director of education, chair of eye diseases²
Marina G. Zhiltsova — Cand. of Biol. Sci., biologist at clinical diagnostical laboratories¹

Yuri I. Borodin — Cand. of Med. Sci., radiologist at ocular oncology and radiology department¹

Alexander Yu. Tsygankov — Cand. of Med. Sci., researcher at ocular oncology and radiology department¹, assistant of chair of eye diseases²

For contacts: Alexander Yu. Tsygankov,
alextsygankov1986@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-74-81>



Фрактальная фототерапия: влияние на структуру и функцию сетчатки кролика с моделью атрофии ретиального пигментного эпителия

Д.В. Фадеев¹, Н.В. Нероева¹, М.В. Зуева¹ ✉, И.В. Цапенко¹, В.И. Котелин¹, Т.А. Павленко¹, О.В. Безнос¹,
Т.Д. Охочимская¹, П.А. Илюхин¹, Ю.С. Тимофеев²

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

² ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10,
Москва, 101990, Россия

Предполагается, что при дегенеративных заболеваниях сетчатки фотостимуляция сигналами фрактальной динамики активирует нейропластичность, повышая эффективность зрительной реабилитации. Ранее нами было показано положительное влияние фрактальной фототерапии (ФФ) на электроретинограмму (ЭРГ) здоровых кроликов и доказана безопасность для сетчатки длительных курсов фотостимуляции. **Цель работы** — изучение влияния ФФ на функциональную активность и морфологию сетчатки кроликов с моделью патологии сетчатки. **Материал и методы.** На обоих глазах 50 кроликов моделировали атрофию ретиального пигментного эпителия (РПЭ). Через 30 дней после введения бевацизумаба животные были разделены на две группы: основную и контрольную, по 25 животных в каждой. В основной группе курсы фотостимуляции проводили с помощью устройства для ФФ, в контрольной — с помощью ламп накаливания, создающих излучение постоянной интенсивности. В обеих группах проводили ежедневные 20-минутные сеансы световой стимуляции бинокулярно, 5 раз в неделю. ЭРГ и оптическую когерентную томографию сетчатки выполняли до и после курсов лечения длительностью неделя, 1 и 3 мес. **Результаты.** Показана безопасность длительных курсов ФФ для морфологии сетчатки животных с моделью атрофии РПЭ. Биохимические исследования содержания норадреналина и дофамина в слезе не выявили статистически значимых изменений по сравнению с исходными значениями на всех сроках наблюдения. В основной группе обнаружено небольшое положительное воздействие ФФ на палочковую ЭРГ через 5 сеансов ФФ и значительное повышение амплитуды транзистентной и стационарной паттерн-ЭРГ (ПЭРГ), наиболее выраженное после курса ФФ длительностью 1 мес. **Заключение.** Активирующее влияние ФФ на функциональное состояние ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) может свидетельствовать о целесообразности назначения курса ФФ длительностью до 1 мес (20 сеансов) при заболеваниях, сопровождающихся патологией ГКС, в то время как при патологии макулярной области, такой как возрастная макулярная дегенерация, для улучшения активности фоторецепторов и биполярных клеток, по-видимому, большую результативность следует ожидать от недельного курса ФФ, проводимого под контролем электроретинографии.

Ключевые слова: фрактальная фототерапия; кролики; модель атрофии пигментного эпителия сетчатки; электроретинография; морфология сетчатки; норадреналин; дофамин

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Фадеев Д.В., Нероева Н.В., Зуева М.В., Цапенко И.В., Котелин В.И., Павленко Т.А., Безнос О.В., Охочимская Т.Д., Илюхин П.А., Тимофеев Ю.С. Фрактальная фототерапия: влияние на структуру и функцию сетчатки кролика с моделью атрофии ретиального пигментного эпителия. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 74-81. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-74-81>

Fractal phototherapy: impact on the structure and function of the retina of rabbits with modelled retinal pigment epithelium atrophy

Denis V. Fadeev¹, Natalia V. Neroeva¹, Marina V. Zueva¹ ✉, Irina V. Tsapenko¹, Vladislav I. Kotelin¹, Tatyana A. Pavlenko¹, Olga V. Beznos¹, Tatyana D. Okhotsimskaya¹, Pavel A. Ilyukhin¹, Yury S. Timofeev²

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

² National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine, 10, Petroverigsky Lane St., 101990, Moscow, Russia
visionlab@yandex.ru

*It is believed that in degenerative diseases of the retina, photostimulation by fractal dynamics signals activates neuroplasticity, thereby increasing the efficiency of visual rehabilitation. Previously, we showed a positive effect of fractal phototherapy (FF) on the electroretinogram (ERG) of healthy rabbits and demonstrated the safety of long-term photostimulation courses for the retina. The **purpose** of this work is to study the effect of FF on the functional activity and morphology of the retina in rabbits with a model of retinal pathology. **Material and methods.** We modelled an atrophy of retinal pigment epithelium (RPE) on both eyes of 50 rabbits. 30 days after the administration of bevacizumab, the animals were divided into two groups of 25 animals each. In the main group, photostimulation was performed using a device for FF, while in the control group incandescent lamps were used that create radiation of constant intensity. In both groups, 20-minute binocular light stimulation sessions were performed daily, five times a week. ERG and optical coherence tomography of the retina were performed before and after courses of treatment which lasted 1 week, 1 and 3 months. **Results.** Long-term courses of FF were shown to be safe for the morphology of the retina of animals with the RPE atrophy model. In all periods of observation, biochemical studies revealed no statistically significant changes in the content of norepinephrine and dopamine in the tear as compared with baseline values. In the main group, a slight positive effect of FF on rod and cone ERG was found after 5 FF sessions, while a significant increase in the amplitude of the transient and steady-state pattern-ERG (PERG), most pronounced after a 1-month FF course, was observed. **Conclusions.** A positive effect of FF on the functional activity of retinal ganglion cells (RGC) may suggest that prescribing a course of FF lasting up to 1 month (20 sessions) in diseases accompanied by a pathology of RGC is advisable, whereas for patients with a pathology of the macular region, such as AMD, an effective improvement in the activity of photoreceptors and bipolar cells could probably be achieved through a 1-week course of FF, conducted under the control of electroretinography.*

Keywords: fractal phototherapy; rabbits; modelling the retinal pigment epithelium atrophy; retinal morphology; norepinephrine; dopamine

Conflict of interest: there is no conflict of interests.

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

For citation: Fadeev D.V., Neroeva N.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Kotelin V.I., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Okhotsimskaya T.D., Ilyukhin P.A., Timofeev Yu.S. Fractal phototherapy: impact on the structure and function of the retina of rabbits with modelled retinal pigment epithelium atrophy. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 74-81 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-74-81>

Нейродегенеративные заболевания сетчатки, такие как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), глаукома, диабетическая ретинопатия, остаются ведущими причинами слабовидения и слепоты в мире. Несмотря на определенные успехи в разработке новых методов терапии, лечение пока малоэффективно и носит симптоматический характер [1].

Сегодня большое внимание направлено на разработку методов реабилитации слабовидящих пациентов, основанных на пластичности зрительной системы. Однако потенциал пластичности ЦНС снижается с возрастом и при нейродегенеративных заболеваниях [2], что ослабляет действие любых технологий зрительной реабилитации, основанных на механизмах нейропластичности. Нейрональная пластичность относится к способности мозга и сенсорных систем адаптироваться к постоянно меняющемуся миру. Она наиболее ярко выражена на раннем этапе развития человека, но сохраняется в определенном качестве и у взрослых

людей. Пластические события возникают на различных уровнях ЦНС как следствие изменений во внешней и внутренней среде [3, 4]. Они включают изменения в схемах нейронных сетей и модуляцию силы синапсов, потерю синапсов и синаптогенез, миграцию нейронов, обрыв и рост нейритов и играют важную роль в развитии, обучении, памяти и восстановлении после травм и инсультов головного мозга [5, 6].

Мы предположили, что при дегенеративных заболеваниях сетчатки зрительная стимуляция сигналами фрактальной динамики будет реактивировать нейропластичность, повышая эффективность восстановления нарушенных нейронных связей в сетчатке и всей зрительной системе и тем самым результативность зрительной реабилитации [7, 8]. В настоящее время для защиты и восстановления структурно-функциональных свойств нервной ткани при нейродегенеративной офтальмопатологии идет поиск

немедикаментозных подходов к нейропротекции и нейро-реабилитации [9, 10]. В НМИЦ ГБ им. Гельмгольца разрабатывается методика стимуляционной терапии для коррекции зрительных функций, основанная на использовании оптических сигналов сложной структуры, имеющих фрактальную динамику [11–13]. Учитывая данные литературы, предполагаем, что для фрактальной фототерапии (ФФ) наиболее перспективными могут оказаться ритмические воздействия со средней фрактальной размерностью (FD) 1,3–1,5 [14]. В созданном в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца приборе ФФ-сигналы (флуктуации яркости) программируются на основе фрактальных функций Вейерштрасса с возможностью выбора FD от 1,2 до 1,8 [10, 11]. Ранее нами были выполнены электроретинографические, морфометрические и биохимические исследования у здоровых кроликов до и после курсов ФФ продолжительностью от 1 до 12 нед, которые показали отсутствие отрицательного воздействия даже трехмесячного курса ФФ на биоэлектрическую активность и морфологию сетчатки и дофаминергическую систему в глазу здорового животного. Кроме того, обнаружено положительное воздействие ФФ на электроретинограмму (ЭРГ) здоровых кроликов [15, 16].

ЦЕЛЬ работы — изучение воздействия низкоинтенсивной ФФ на функциональную активность и морфологию сетчатки кроликов с моделью патологии сетчатки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 50 кроликах (100 глаз) породы советская шиншилла (возраст — 2,5–3,0 мес и вес — 2,0–2,5 кг), на обоих глазах которых создавали модель атрофии ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и дегенерации сетчатки с использованием раствора бевацизумаба по разработанной технологии [17]. В субретинальное пространство на расстоянии 1,0–1,5 мм книзу от диска зрительного нерва с формированием субретинального пузыря вводили 0,01 мл раствора бевацизумаба, содержащего 0,025 мг препарата. Предоперационная подготовка животных включала внутримышечное введение 0,3 мл золетила 50 и 0,55 мл ксилазина 2 %, до операции также внутримышечно вводили 0,3 мл дексаметазона 0,4 % и 0,5 мл дицинона. Мидриаз достигался закапыванием тропикамида 0,8 % в комбинации с фенилэфрином 5 %. Перед операцией местно закапывали моксифлоксацин 0,5 % и алкаин 0,5 %. Предварительно выделяли глазные мышцы. В проекции плоской части цилиарного тела выполняли склеротомии сустановкой портов 23 Ga соответственно на 2, 10 и 5 ч. На 5 ч устанавливали ирригационную канюлю. Проводили частичную витрэктомию. Канюлю вводили через верхневисочный порт в субретинальное пространство на расстоянии 1,0–1,5 мм книзу от диска зрительного нерва. После правильного позиционирования кончика, который визуализировался побледнением сетчатки, медленно субретинально вводили раствор до образования пузыря диаметром 1 рд, который хорошо визуализировался хирургом с помощью операционного микроскопа. После хирургического вмешательства всем кроликам субконъюнктивально вводили раствор гентамицина и дексаметазона в дозе 3 мг/кг и 0,2 мг/кг соответственно. В последующие 7 дней в конъюнктивальную полость 3 раза в день закапывали 0,1 % дексаметазон.

Животные были разделены на 2 группы по 25 кроликов (опыт и контроль). Курсы лечения начинали через 30 дней после операции. Исследование проводили в соответствии с международными стандартами по использованию животных в доклинических исследованиях [18] и Принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) [19, 20]. Протоколы

исследования утверждены локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

В опытной группе бодрствующим животным без премедикации проводили ежедневные 20-минутные сеансы ФФ бинокулярно, 5 раз в неделю. В группе лечения ФФ использовалось мобильное устройство, создающее фрактальные флуктуации яркости на гомогенном экране на основе фрактальной функции Вейерштрасса — Мандельброта [13]. Учитывая последующие клинические испытания, мы изучили эффекты фрактальной оптической стимуляции у животных, используя безопасную интенсивность и FD, равную 1,4, что соответствует FD фракталов, имеющих максимальную эстетическую привлекательность [14]. Измеренная фактическая максимальная освещенность перед входом в глаза (на расстоянии 10–15 см от излучателя) составляла 8–12 люкс. В группе контроля проводили ежедневные 20-минутные сеансы терапии постоянным светом от лампы накаливания с аналогичными показателями освещенности (10–12 Лк).

Всем кроликам проводили электрофизиологические, биохимические и морфометрические исследования до и через 30 дней после операции, а также в динамике после курсов лечения различной длительности: на 7, 30 и 90-й дни эксперимента. Электроретинографию выполняли по международным стандартам ISCEV (с помощью приборов RETI-port/scan21, Roland Consult, Германия). Регистрировали скотопическую и фотопическую ганцфельд-ЭРГ [21, 22] и фотопические ритмические ЭРГ (РЭРГ) на частоту мельканий 8,3, 10, 12 и 24 Гц по методу [23] для оценки функции фоторецепторов и биполярных клеток сетчатки. Функциональную активность ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) оценивали по изменениям транзистентной и стационарной паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) на реверс черно-белых шахматных паттернов с угловыми размерами 16°, 0,8° и 0,3° [24].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки была предложена в качестве эталонного стандарта и базового метода визуализации для диагностики и определения атрофических изменений. ОКТ сетчатки выполняли на приборе Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Германия) по протоколам Line и Macular Map. ОКТ-исследование выполнено у 20 кроликов из общей группы животных, включенных в эксперимент.

Биохимические исследования включали измерение концентрации норадреналина и дофамина в слезе. Слезную жидкость отбирали утром с помощью фильтровальной бумаги. Кружки из фильтровальной бумаги диаметром 5 мм закладывали в нижний конъюнктивальный мешок на 5 мин, затем компоненты слезы элюировали физиологическим раствором в соотношении 50 мкл на 1 кружок, далее центрифугировали 10 мин при 3000 g. В элюате слезы проводили определение содержания норадреналина и дофамина методом иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp., США).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью стандартных пакетов прикладных программ MS Excel и Statistica 10 (TIBCO Software Inc., Version 13.3, США). Определяли среднее арифметическое значение, стандартную ошибку среднего арифметического, стандартное отклонение, а также медиану, минимальные и максимальные значения, значения верхнего и нижнего процентилей. Оценку достоверности различий (p) определяли параметрическими и непараметрическими методами с использованием t-критерия Стьюдента и, соответственно, U-критерия Манна — Уитни. Степень достоверности различий оценивали при критических пороговых значениях $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

К 30-му дню после моделирования атрофии отмечалось существенное снижение толщины нейроэпителия (НЭ) в зоне атрофии, в основном за счет наружных слоев сетчатки и РПЭ (рисунок). Среднее снижение толщины составило 32,8 мкм. В дальнейшем на фоне проведения ФФ и в контрольной группе толщина сетчатки продолжала снижаться, т. е. наблюдалось усугубление атрофических изменений (статистически незначимо). Однако в контрольной группе изменения были более выражены. Дополнительное снижение толщины сетчатки к 90-му дню эксперимента по сравнению с исходным значением перед началом лечения в контрольной группе составило в среднем 14 мкм, тогда как в опытной группе — только 5 мкм. Качественный анализ томограмм не показал возникновения новых патологических ретинальных изменений в обеих группах.

В течение эксперимента проводили также анализ изменения диаметра зоны атрофии, который определяли в полуавтоматическом режиме с использованием Measure Circle. Измерительное кольцо располагалось по границе зоны атрофии. В контрольной группе отмечалось неуклонное увеличение диаметра зоны атрофии. В среднем на 90-й день эксперимента увеличение диаметра атрофии составило 564,2 мкм, в то время как в группе ФФ этот показатель увеличился только на 180,4 мкм (таблица).

Биохимические исследования на всех сроках наблюдения не выявили статистически значимых изменений содержания норадреналина и дофамина в слезе по сравнению с исходными значениями. Однако отмечено повышение уровня норадреналина в группе лечения ФФ к 90-му дню исследования по сравнению с группой контроля. Отрицательного воздействия ФФ на состояние симпатической нервной системы в глазу не обнаружено. Известно, что катехоламины участвуют в обеспечении нейропластичности ЦНС [25]. Хотя при данных режимах применения ФФ не оказала статистически значимого влияния на содержание норадреналина в слезе, найденная положительная тенденция может быть связана с активацией нейропластических процессов в сетчатке кроликов под действием ФФ.

Электроретинографические исследования, проведенные через 30 дней после инъекции бевацизумаба, показали умеренное снижение амплитуды большинства регистрируемых биопотенциалов сетчатки по сравнению с нормальными значениями, полученными до моделирования атрофии. Степень обнаруженных изменений значительно различалась среди кроликов, что было связано с формированием у животных ретинальной атрофии различной тяжести. Амплитуда b-волны палочковой ЭРГ в основной и контрольной группе снизилась на 8 и 14 % соответственно. В скотопической ЭРГ на яркий стимул после мо-

делирования атрофии РПЭ снизилась амплитуда a-волны, в среднем на 7,9 и 7,3 % в 1-й и 2-й группах соответственно. Эта точка исследования (30 дней после моделирования атрофии, до начала лечения) в обеих группах принята в качестве исходной для оценки влияния курсов фототерапии оптическими сигналами фрактальной динамики (в основной группе) и излучения с неизменяемой интенсивностью (в группе контроля).

После курса фототерапии в течение недели в обеих группах возросла пиковая латентность b-волны палочковой ЭРГ на слабый стимул, которая составляла в среднем 54,1 мс в основной и 56,6 мс — в контрольной группе. Удлинение латентности b-волны, отражающей замедление трансмиссии сигнала между нейронами 1-го и 2-го порядка, у кроликов контрольной группы наблюдалось также в скотопической ЭРГ на стандартный стимул. Поскольку по данным ОКТ и офтальмоскопических исследований атрофия сетчатки нарастала в течение всего периода наблюдения, менее выраженная отрицательная динамика пиковой латентности b-волн ЭРГ в основной группе свидетельствовала в пользу ФФ.

В палочковой ЭРГ на слабый стимул (0,01 кд·с/м²) среднее значение и медиана (М и Me) амплитуды b-волны снизились после операции (непосредственно перед началом лечения), в среднем на 9 и 20 % соответственно. В контрольной группе после моделирования атрофии ам-

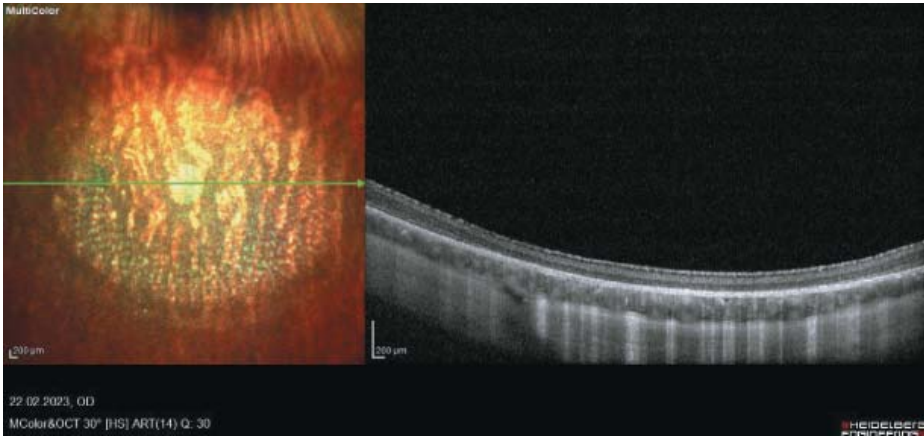


Рисунок. ОКТ сетчатки кролика после моделирования атрофии. Зона атрофии ассоциирована с дегенерацией наружных слоев нейроэпителия; визуализируются гиперрефлективные дорожки в субретинальном пространстве

Figure. OCT of rabbit retina after atrophy modeling. On OCT, the atrophy zone is associated with degeneration of the outer layers of the neuroepithelium; hyperreflective tracks are visualized in the subretinal space

Таблица. Изменение диаметра атрофии (мкм) в течение эксперимента (M ± SE)
Table. Change of atrophy diameter (μm) during the experiment (M ± SE)

Курс стимуляции Data set	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group
0 (30 дней после операции) 0 (30 days after the surgery)	6896,8 ± 207,9	6679,5 ± 230,4
1 нед 1 week	7054,5 ± 218,5	7041,2 ± 318,6
1 мес 1 month	7074,3 ± 184,5	7117,1 ± 236,9*
3 мес 3 months	7077,2 ± 91,8*	7243,7 ± 621,7*

Примечание. * — статистически значимо по сравнению с данными до лечения (p < 0,05).
Note. * — statistically significant compared with the data before treatment (p < 0.05).

плитуда b-волны палочковой ЭРГ по значениям М и Me уменьшилась, в среднем на 16 и 17 %. Через неделю после начала фототерапии М и Me амплитуды b-волны возросли в среднем на 24 и 39 мкВ (на 15 и 29 %) соответственно, но положительный эффект исчезал при более длительных курсах ФФ (1 и 3 мес). Напротив, в контрольной группе амплитуда b-волны палочковой ЭРГ практически не изменялась на протяжении месяца эксперимента, но через 3 мес повысилась на 26 % по сравнению с исходными данными.

После 7-дневного курса ФФ в палочковой ЭРГ заметно возросла амплитуда b-волны (на 24 и 40 мкВ для значений М и Me), в отличие от группы контроля, где амплитуда палочковой ЭРГ практически не изменилась. Однако различие оказалось статистически недостоверным из-за значительной вариабельности исходных данных (до фототерапии). Более того, после 3-месячных курсов фотостимуляции в контрольной группе возросла амплитуда палочковой ЭРГ. Таким образом, положительный эффект ФФ на палочковую ЭРГ наблюдался только после короткого курса фототерапии (1 нед) и исчезал при длительности курса терапии 1 мес и более.

Амплитуда b-волны скотопической ЭРГ на стимул стандартной силы ($3,0 \text{ кд} \cdot \text{с}/\text{м}^2$) через 30 сут после инъекции бевацизумаба в обеих группах практически не изменилась после операции по сравнению с фоновыми значениями до моделирования атрофии (с временным угнетением ЭРГ при длительности курса ФФ 1 мес), т. е. формирование очага атрофии сетчатки диаметром менее 6700–6900 мкм первоначально незначительно влияло на ЭРГ.

На фоне фотостимуляции для скотопической ЭРГ на стимул стандартной силы происходило небольшое возрастание амплитуды b-волны после 1 нед ФФ, однако лучшая динамика наблюдалась в контрольной группе кроликов. Ее амплитуда увеличилась, соответственно, на 4,5 % в группе ФФ и на 14,7 % при освещении светом постоянной интенсивности.

Снижение амплитуды a-волны после моделирования атрофии РПЭ может отражать ухудшение метаболической поддержки фоторецепторов со стороны РПЭ. В группе ФФ после недельного курса фототерапии a-волна увеличилась в большей степени, чем в контрольной группе, восстановившись почти до фонового уровня (нормы), зарегистрированного до моделирования атрофии. Амплитуда a-волны составляла 124,3 мкВ на 7-й день лечения при значении до операции 126,3 мкВ. При удлинении курса ФФ до 1 мес амплитуда a-волны снизилась на 15,7 % по сравнению с исходными данными после операции. В контрольной группе амплитуда a-волны скотопической ЭРГ на яркую вспышку после месячного курса лечения имела худшую динамику по сравнению с группой ФФ, но она возросла на 13,9 % на отдаленных сроках эксперимента (через 3 мес).

Таким образом, динамика скотопической ЭРГ может говорить о наличии небольшого положительного влияния короткого курса ФФ продолжительностью 1 нед на функциональную активность сетчатки — функцию палочковых фоторецепторов и биполярных клеток, но она также свидетельствует о нецелесообразности назначения длительного курса ФФ, превышающего 1 мес, при выраженной атрофии сетчатки.

Пиковая латентность b-волны фотопической (колбочковой) ЭРГ в обеих группах не изменялась в течение всего периода наблюдения. Амплитуда b-волны колбочковой ЭРГ повышалась на 6 и 11 мкВ в 1-й и 2-й группах при недельной продолжительности курсов ФФ и стимуляции светом постоянной интенсивности и снова уменьшалась на сроках

эксперимента 1 и 3 мес. Амплитуда a-волны незначительно возрастала после месячного курса ФФ (на 12,3 % по сравнению с данными после операции) и снижалась через 3 мес. В контрольной группе полностью отсутствовал какой-либо эффект фотостимуляции на всех сроках наблюдения.

Стандартная фотопическая РЭРГ на 30 Гц у кроликов контрольной группы не изменялась на сроках 1 нед и 1 мес, а к концу срока наблюдения (90 сут) даже снизилась на 10 % (различие статистически значимо). Напротив, в опытной группе амплитуда b-волны колбочковой ЭРГ несколько возросла (в среднем на 7,6 %).

С другой стороны, у кроликов опытной группы, получавших курсы ФФ, отмечено небольшое, но статистически значимое уменьшение амплитуды РЭРГ на мелькания частотой 8,3 и 10 Гц после курсов ФФ длительностью 1 и 3 мес. РЭРГ на 12 Гц угнеталась на 14,5 % только при длительности курса ФФ 3 мес. У животных, получавших облучение светом постоянной интенсивности, амплитуда низкочастотной РЭРГ на мелькания частотой 8, 3, 10, 12 и 24 Гц практически не изменялась. Однако, в отличие от основной группы, у кроликов контрольной группы амплитуда РЭРГ на мелькания частотой 8,3 и 10 Гц существенно снизилась после моделирования атрофии до начала лечения (на 14,1 и 14,3% соответственно) по сравнению с данными до операции, и наблюдаемое через неделю от начала терапии возрастание амплитуды РЭРГ не приближало ее к данным до хирургии. Таким образом, в обеих группах продолжалось угнетение ритмических ответов сетчатки, связанное с атрофией РПЭ.

Эти данные свидетельствуют о том, что у пациентов с очаговой патологией сетчатки целесообразно проводить сеансы ФФ под контролем электроретинографии, используя в качестве критерия оптимальности схемы фототерапии амплитуду низкочастотной РЭРГ на 8,3 и 10 Гц. При снижении амплитуды РЭРГ необходимо корректировать дозу и кратность сеансов фотостимуляции. Мы также можем отметить целесообразность выбора первого курса ФФ при его назначении у больных с ретинальной патологией длительностью 1 нед с последующей индивидуальной коррекцией схемы фотостимуляции.

Необходимо отметить, что создаваемый очаг атрофии РПЭ, затрагивающий только часть сетчатки кролика, не может значительно влиять на суммарную ретинальную активность — общую ЭРГ, регистрируемую при ганцфельд-стимуляции с равномерным засветом большой площади сетчатки. Этот фактор также объясняет наблюдаемые нами неярко выраженные эффекты фототерапии. Поскольку в динамике волн ганцфельд-ЭРГ практически все различия между исходными данными и показателями после курсов фотостимуляции различной длительности в обеих группах были статистически недостоверными, исследование данной модели атрофии РПЭ позволяет говорить о тенденции изменений электрической активности фоторецепторов и биполярных клеток сетчатки, вызванной ФФ, но не о четко выявленных закономерностях.

Более выраженные изменения наблюдались для транзистентной и стационарной ПЭРГ на реверсивный паттерн.

В опытной группе стабильное возрастание амплитуд волн P50 и N95 транзистентных ПЭРГ обнаружено после курсов ФФ длительностью 1, 4 и 12 нед. Изменения были статистически значимым для N95-компонента в ответах на реверс паттернов $0,8^\circ$ ($p = 0,005$, $p = 0,0034$ и $p = 0,017$ соответственно). Амплитуда волн ПЭРГ возрастала на 30–50 % от их значений до начала курса лечения. Эффект был наименее выражен для ПЭРГ на самый мелкий паттерн $0,3^\circ$, для которого

возрастание амплитуды пика P50 наблюдалось после курсов ФФ 4 и 12 нед (на 27 и 19 %), а для пика N95 — только после 3-месячного курса ФФ (в среднем на 37 %). Напротив, в контрольной группе на всех сроках наблюдения отсутствовали значимые изменения амплитуды волн транзистентной ПЭРГ на реверсивный паттерн с угловыми размерами 16° и 0,3°, а для стимула 0,8° отмечено возрастание амплитуды волны P50 ПЭРГ (в среднем на 32,3 % по сравнению с исходными данными) только после недельного курса лечения светом постоянной интенсивности.

Стационарная ПЭРГ после курсов ФФ разной длительности изменялась еще более значительно. Обнаружено высокостатистически значимое возрастание ее амплитуды — до 1,5–2,0 раза от исходных значений. Терапевтический эффект документирован для ПЭРГ-ответов на реверс паттернов всех угловых размеров. Наибольшие изменения отмечены для стимула 16° после 1 и 3 мес фототерапии ($p = 0,013$ и $p = 0,0004$), для стимула 0,8° — после курсов ФФ длительностью 7 дней и 3 мес ($p = 0,006$ и $p = 0,0007$) и для мелкого паттерна 0,3° — через 1 и 3 мес лечения ($p = 0,018$ и $p = 0,0003$).

Динамика стационарной ПЭРГ в опытной группе существенно отличалась от изменений, наблюдаемых в группе контроля. У животных контрольной группы происходило небольшое достоверное повышение амплитуды ответа (на 13 %, $p = 0,04$) после недельного курса фотостимуляции для ответов на крупный паттерн 16°, а также статистически значимое возрастание амплитуды ПЭРГ после курса длительностью 3 мес для паттернов 0,8° и 0,3° (на 33 и 43,4 % соответственно, $p = 0,012$ и $p = 0,00008$).

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом активирующем влиянии ФФ на функциональную активность ГКС и целесообразности назначения курса ФФ для пациентов с патологией ГКС продолжительностью до 4 нед (20 сеансов).

Таким образом, описанная нами динамика ЭРГ показывает закономерности изменения биопотенциалов сетчатки после курсов ФФ, которые характерны для выбранной модели ретинальной патологии. Знание этих закономерностей может служить основанием для выбора режима ФФ в клинике и в будущих научных исследованиях. В нашей работе у кроликов с моделью атрофии РПЭ мы получили факты, свидетельствующие об умеренном селективном воздействии ФФ на b-волну скотопической ганцфельд-ЭРГ, причем только для короткого курса длительностью 1 нед, а также о значительном по силе и статистически значимом влиянии ФФ на ПЭРГ, которое было максимальным при длительности курса ФФ 1 мес.

Отметим, что, основываясь только на известных достижениях нейробиологии, невозможно обосновать и предвидеть, при какой длительности курса ФФ (и почему) ожидается его наилучшее воздействие на фоторецепторы, биполярные клетки, ГКС или другие клеточные элементы сетчатки. Невозможно предсказать, как поведет себя ЭРГ при удлинении курса фотостимуляции. Более того, определение не только безопасности, но и характера отклика сетчатки на любое новое терапевтическое воздействие, ее динамики является одной из целей экспериментальных исследований на животных.

Результаты нашего исследования, с учетом современных знаний об источниках генерации биопотенциалов, избирательно реагирующих на фрактальную оптическую стимуляцию, позволяют заключить, что в клинических условиях целесообразно назначать однонедельный курс ФФ пациентам с ретинальной патологией, связанной с на-

рушением функции нейронов наружного и внутреннего ядерного слоя сетчатки (фоторецепторы и биполярные клетки), и курс ФФ длительностью 4 нед — пациентам с нейродегенеративными заболеваниями сетчатки, связанными с дисфункцией ГКС.

Говоря о предполагаемых механизмах этих эффектов, можно предположить, что влияние ФФ на синаптическую и дендритную пластичность на уровне наружного плексиформного слоя (источник генерации b-волны ЭРГ) менее значительно, чем на уровне внутреннего плексиформного слоя (активность ГКС — источник ПЭРГ).

Кроме того, известно, что низкоинтенсивная прерывистая фотостимуляция индуцирует расширение диаметра сосудов сетчатки и усиление ретинального кровотока [26] и кровотока в диске зрительного нерва [27]. С другой стороны, ритмическая фотостимуляция активирует нейроны, приводя к кратковременному возрастанию их клеточного метаболизма, что в свою очередь повышает их потребность в кровоснабжении, регулируемом глиальными клетками Мюллера [28]. Изменение активности нейронов сетчатки всегда сопровождается изменениями кровотока в сосудистой сети сетчатки и *vice versa* [29–31]. Поэтому различия в динамике активности биполярных клеток сетчатки и ГКС после ФФ различной длительности могут быть связаны также со спецификой изменения кровотока сетчатки во времени [9].

Необходимо также обратить внимание на то, что динамика ЭРГ после курсов ФФ различается у здоровых животных и кроликов с моделью атрофии РПЭ.

Ранее в исследованиях кроликов с интактной сетчаткой нами было документировано позитивное воздействие ФФ на ретинальную функцию, заключавшееся в статистически значимом повышении амплитуды низкочастотных РЭРГ, укорочении пиковой латентности и возрастании амплитуды b-волны скотопической и фотопической ЭРГ [15, 16]. При этом у здоровых кроликов, в отличие от динамики ЭРГ животных с моделью атрофии РПЭ, влияние ФФ на ПЭРГ, отражающей активность ГКС, было гораздо менее выраженным, чем на те биопотенциалы, в источниках генерации которых доминирует вклад активности фоторецепторов. Таким образом, не следует ожидать единую для всех клинических ситуаций динамику ЭРГ при назначении ФФ. Эффект, несомненно, будет зависеть от этиологии заболевания и его тяжести, и режим фототерапии до накопления достаточных данных по каждой патологии должен корректироваться с учетом индивидуальных данных ЭРГ. В эксперименте у кроликов с моделью атрофии РПЭ, индуцированной введением в субретинальное пространство бевацизумаба, обнаружены особенности изменения биоэлектрической активности сетчатки после курсов ФФ разной длительности по сравнению со здоровой сетчаткой, которые позволяют рекомендовать индивидуальные режимы фотостимуляции в зрительной реабилитации больных ВМД и патологии зрительного нерва под контролем электроретинографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты морфометрического исследования свидетельствуют о безопасности для морфологии сетчатки животных с ее патологией длительных курсов ФФ. В исследовании кроликов с моделью атрофии РПЭ установлены особенности воздействия фрактальной стимуляции на биоэлектрическую активность сетчатки, которые отличаются от ранее выявленных нами закономерностей для здоровой сетчатки и могут быть характерными для выбранной

модели очаговой ретиальной патологии. По сравнению с контрольной группой кроликов с моделью атрофии, которая подвергалась фотостимуляции светом постоянной интенсивности, в опытной группе обнаружено небольшое положительное воздействие ФФ на палочковую ЭРГ для короткого курса фототерапии продолжительностью 1 нед и значительное повышение амплитуды транзентной и стационарной ПЭРГ, наиболее выраженное после курса ФФ длительностью 1 мес. Активирующее влияние ФФ на функциональную активность ГКС может свидетельствовать о целесообразности назначения курса ФФ длительностью до 1 мес (20 сеансов) при заболеваниях, сопровождающихся патологией ГКС, в то время как для пациентов с патологией макулярной области, такой как ВМД, для улучшения активности фоторецепторов и биполярных клеток, по-видимому, следует ожидать большую результативность от курса ФФ длительностью 1 нед, проводимого под контролем электроретинографии.

Литература/References

- Zhang X, Li S, Tang Y, Guo Y, Gao S. Intractable ocular diseases and treatment progress. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2020 Aug 14; 21 (6): 236. doi: 10.1208/s12249-020-01774-1
- Gilbert CD, Li W. Adult visual cortical plasticity. *Neuron*. 2012; 75 (2): 250–64. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.030
- Pascual-Leone A, Freitas C, Oberman L, et al. Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. *Brain Topogr*. 2011; 24 (3–4): 302–15. <https://doi.org/10.1007/s10548-011-0196-8>
- Maya-Vetencourt J.F., Origlia N. Visual cortex plasticity: a complex interplay of genetic and environmental influences. *Neural Plast*. 2012; 2012: 631965. doi: 10.1155/2012/631965
- Black JE. How a child builds its brain: some lessons from animal studies of neural plasticity. *Prev Med*. 1998; 27 (2): 168–71. <https://doi.org/10.1006/pmed.1998.0271>
- Foehring RC, Lorenzon NM. Neuromodulation, development and synaptic plasticity. *Canadian Journal of Experimental Psychology (Revue canadienne de psychologie expérimentale)*. 1999; 53 (1): 45–61. <https://doi.org/10.1037/h0087299>
- Zueva MV. Dynamic fractal flickering as a tool in research of nonlinear dynamics of the evoked activity of a visual system and the possible basis for new diagnostics and treatment of neurodegenerative diseases of the retina and brain. *World Appl Sci J*. 2013; 27 (4): 462–8. doi: 10.5829/idosi.wasj.2013.27.04.13657
- Zueva MV. Fractality of sensations and the brain health: the theory linking neurodegenerative disorder with distortion of spatial and temporal scale-invariance and fractal complexity of the visible world. *Front Aging Neurosci*. 2015; 7: 135. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00135>
- Зуева М.В., Котелин В.И., Нероева Н.В., Фадеев В.В., Манько О.М. Проблемы и перспективы новых методов световой стимуляции в зрительной реабилитации. *Сенсорные системы*. 2023; 37 (2): 93–118. [Zueva M.V., Kotelin V.I., Neroeva N.V., Fadeev V.V., Manko O.M. Problems and prospects of new methods of light stimulation in visual rehabilitation. *Sensory systems*. 2023; 37 (2): 93–118 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S0235009223020075>
- Нероева Н.В., Зуева М.В., Катаргина Л.А. и др. Модифицирующее лечение дегенеративных заболеваний сетчатки. Часть 2: Методы кондиционирующей терапии и проблемы максимизации пластичности сетчатки. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (3): 93–118. [Neroeva N.V., Zueva M.V., Katargina L.A., et al. Modifying treatment for degenerative retinal diseases. Part 2: Methods of conditioning therapy and problems of maximizing retinal plasticity. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (3): 93–118 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-93-118>
- Зуева М.В., Каранкевич А.И. Стимулятор сложноструктурированными оптическими сигналами и способ его использования. Патент РФ № 2680185/2019. [Zueva M.V., Karankevich A.I. Stimulator of complex optical signals and the method of its use. RF Patent # 2680185/2019 (In Russ.)]
- Нероев В.В., Зуева М.В., Манахов П.А. и др. Способ улучшения функциональной активности зрительной системы с помощью фрактальной фототерапии с использованием стереоскопического дисплея. Патент РФ № 2773684 C1 от 07.06.2022, Бюлл. № 16. [Neroev V.V., Zueva M.V., Manakhov P.A., et al. Method for improving the functional activity of the vi-

- sual system using fractal phototherapy using a stereoscopic display. Patent RU # 2773684 C1, 07.06.2022 Bull. # 16 (In Russ.)].
- Нероев В.В., Зуева М.В., Нероева Н.В. и др. Устройство для фрактальной фотостимуляции зрительной системы. Патент RU 211969 U1 от 30.06.2022, бюлл. № 19. [Neroev V.V., Zueva M.V., Neroeva N.V., et al. Device for fractal photostimulation of the visual system. Date of publication: 30.06.2022 Bull. # 19 (In Russ.)].
- Taylor RP, Spehar B, Wise JA, et al. Perceptual and physiological responses to the visual complexity of fractal patterns. *Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci*. 2005; 9 (1): 89–114. doi: 10.1007/978-3-322-83487-4_4
- Нероев В.В., Зуева М.В., Нероева Н.В. и др. Воздействие фрактальной зрительной стимуляции на здоровую сетчатку кролика: функциональные, морфометрические и биохимические исследования. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (3): 99–111. [Neroev V.V., Zueva M.V., Neroeva N.V., et al. Impact of fractal visual stimulation on healthy rabbit retina: functional, morphometric and biochemical studies. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (3): 99–111 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-99-111>
- Neroev VV, Zueva MV, Neroeva NV, et al. Changes in functional activity of rabbit's retina during flicker photostimulation with scale-free dynamics. *Int J Clin Med Bioeng (IJCMB)*. 2022; 2 (2): 1–19. <https://doi.org/10.35745/ijcmb2022v02.02.0001>
- Нероева Н.В., Нероев В.В., Илюхин П.А. и др. Моделирование атрофии ретиального пигментного эпителия. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (4): 58–63. [Neroeva N.V., Neroev V.V., Ilyukhin P.A., et al. Modeling the atrophy of retinal pigment epithelium. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (4): 58–63 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-58-63
- ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Visual Research. Available at: http://www.arvo.org/about_arvo/policies/statement_for_the_use_of_animals_in_ophthalmic_and_visual_research/, Accessed 30 Oct 2016
- Principles on Good Laboratory Practice. OECD series on principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring. No 1. Available 27 November 2021 at <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdserieson-principlesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>
- Srinivasan K, Tikoo K, Jena GB. Good Laboratory Practice (GLP) requirements for preclinical animal studies. In: Nagarajan P, Gudde R, Srinivasan R, eds. Essentials of laboratory animal science: Principles and practices. Springer: Singapore, 2021.
- Gjörloff K, Andréasson S, Ehinger B. Standardized full-field electroretinography in rabbits. *Doc Ophthalmol*. 2004; 109 (2): 163–8. doi: 10.1007/s10633-004-3924-5
- McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol*. 2015; 130 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7>
- Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В. и др. Топографическая диагностика нарушений ретиальной функции при регматогенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот. *Российский офтальмологический журнал*. 2009; 1 (2): 18–23. [Zueva M.V., Neroev V.V., Tsapenko I.V., et al. Topographic diagnosis of retinal dysfunction in case of rhegmatogenous retinal detachment by the rhythmic ERG method of a wide range of frequencies. *Russian ophthalmological journal*. 2009; 1 (2): 18–23 (In Russ.)].
- Bach M, Brigell MG, Hawlina M, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG). *Doc Ophthalmol*. 2013; 126: 1–7. <https://doi.org/10.1007/s10633-012-9353-y>
- Marzo A, Bai J, Otani S. Neuroplasticity regulation by noradrenaline in mammalian brain. *Curr Neuroparmacol*. 2009; 7 (4): 286–95. doi: 10.2174/157015909790031193
- Polak K., Schmetterer L, Riva CE. Influence of flicker frequency on flicker-induced changes of retinal vessel diameter. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43 (8): 2721–6.
- Riva CE, Falsini B, Logean E. Flicker-evoked responses of human optic nerve head blood flow: luminance versus chromatic modulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42 (3): 756–62.
- Reichenbach A, Bringmann A. New functions of muller cells. *Glia*. 2013; 61 (5): 651–78. <https://doi.org/10.1002/glia.22477>
- Falsini B, Riva CE, Logean E. Flicker-evoked changes in human optic nerve blood flow: relationship with retinal neural activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43: 2309–16.
- Riva CE, Logean E, Falsini B. Temporal dynamics and magnitude of the blood flow response at the optic disk in normal subjects during functional retinal flicker stimulation. *Neurosci Lett*. 2004; 356 (2): 75–8. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.08.069>
- Noonan JE, Lamoureux EL, Sarossy M. Neuronal activity-dependent regulation of retinal blood flow. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 43: 673–82. <https://doi.org/10.1111/ceo.12530>

Вклад авторов в работу: Д.В. Фадеев — электроретинографические исследования, научный анализ; Н.В. Нероева — анализ данных, научное редактирование; М.В. Зуева — концепция, научный анализ, написание текста; И.В. Цапенко — электроретинографические исследования; В.И. Котелин — описание данных электроретинографии; Т.А. Павленко, О.В. Безнос — сбор и анализ данных биохимических исследований; Т.Д. Охотимская — сбор и анализ данных морфометрических исследований; П.А. Илюхин — моделирование атрофии пигментного эпителия сетчатки; Ю.С. Тимофеев — статистический анализ данных.

Author's contribution: D.V. Fadeev — electroretinographic studies, scientific analysis; N.V. Neroeva — data analysis, scientific editing; M.V. Zueva — concept, scientific analysis, text writing; I.V. Tsapenko — electroretinographic studies; V.I. Kotelin — description of electroretinography data; T.A. Pavlenko, O.V. Beznos — collection and analysis of biochemical research data; T.D. Okhotsimskaya — collection and analysis of morphometric research data; P.A. Ilyukhin — modeling of retinal pigment epithelium atrophy; Yu.S. Timofeev — statistical data analysis.

Поступила: 16.11.2023. Переработана: 19.11.2023. Принята к печати: 20.11.2023

Originally received: 16.11.2023. Final revision: 19.11.2023. Accepted: 20.11.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Денис Владимирович Фадеев — научный сотрудник научного экспериментального центра, ORCID 0000-0003-1858-2005

Наталья Владимировна Нероева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0002-8480-0894

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0002-0161-5010

Ирина Владимировна Цапенко — канд. биол. наук, главный специалист отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0002-0148-8517

Владислав Игоревич Котелин — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0003-4675-9648

Татьяна Аркадьевна Павленко — канд. мед. наук, и. о. начальника отдела патофизиологии и биохимии, старший научный сотрудник, ORCID 0000-0001-8032-4248

Ольга Валерьевна Безнос — врач клинической лабораторной диагностики отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0001-7557-4955

Татьяна Дмитриевна Охотимская — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0003-1121-4314

Павел Андреевич Илюхин — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0001-9552-6782

ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10, Москва, 101990, Россия

Юрий Сергеевич Тимофеев — руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID 0000-0001-9305-6713

Для контактов: Марина Владимировна Зуева,
visionlab@yandex.ru

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

Denis V. Fadeev — researcher, scientific experimental center, ORCID 0000-0003-1858-2005

Natalia V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0002-8480-0894

Marina V. Zueva — Dr of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0002-0161-5010

Irina V. Tsapenko — Cand. of Biol. Sci., chief specialist of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0002-0148-8517

Vladislav I. Kotelin — Cand. of Med. Sci., researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0003-4675-9648

Tatyana A. Pavlenko — Cand. of Med. Sci., acting head and senior researcher of the department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-8032-4248

Olga V. Beznos — doctor of clinical laboratory diagnostics, department of pathophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-7557-4955

Tatyana D. Okhotsimskaya — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0003-1121-4314

Pavel A. Ilyukhin — Cand. of Med. Sci., researcher, department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0001-9552-6782

National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine, 10, Petroverigsky Lane St., 101990, Moscow, Russia

Yury S. Timofeev — head of the laboratory for the study of biochemical risk markers of CNCD, department of fundamental and applied aspects of obesity, ORCID 0000-0001-9305-6713

For contacts: Marina V. Zueva,
visionlab@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-82-88>



Изучение показателей локальной протеолитической системы как предрасполагающих факторов развития кератолизиса у пациентов после экстренной кератопластики

Е.В. Ченцова¹, Н.В. Боровкова², К.В. Сироткина¹ ✉, О.В. Безнос¹, Т.А. Павленко¹

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

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, пл. Большая Сухаревская, д. 3, Москва, 129090, Россия

Цель работы — определить концентрацию матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) в слезной жидкости (СЖ) пациентов с расплавлением роговицы и оценить возможность использования данных показателей в качестве прогностически значимых биомаркеров кератолизиса. **Материал и методы.** Обследованы 20 пациентов после экстренной сквозной кератопластики по поводу перфорации (расплавления) роговицы и 12 здоровых пациентов (24 глаза) группы контроля. Слезу забирали с помощью фильтровальной бумаги до операции и на 7-е сутки после нее. Концентрацию ММП-9 и ТИМП-1 определяли методом иммуноферментного анализа. Критериями оценки течения раннего послеоперационного периода служила площадь эпителизации кератотрансплантата на 7-й день. **Результаты.** Концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ всех пациентов до операции достоверно превышали таковые здоровых лиц группы контроля. При этом у пациентов, поступающих на рекератопластику, уровень ММП-9 был достоверно выше, чем у поступающих на первую кератопластику. Неосложненное течение раннего послеоперационного периода сопровождалось достоверным снижением концентрации ММП-9 и ТИМП-1 после операции, а осложненное — повышением. Наибольший прирост обоих показателей наблюдался после повторной кератопластики. **Заключение.** Изменение концентрации ММП-9 в СЖ хорошо отражает характер течения раннего послеоперационного периода. Достаточный уровень ММП-9 и ее ингибитора ТИМП-1 до операции и своевременное снижение концентрации фермента после выполнения им основных функций в процессе репарации являются необходимым условием для приживания донорской роговицы. Снижение концентрации ММП-9 в СЖ на 7-е сутки после операции в 2 раза и более может быть маркером благоприятного прогноза приживания трансплантата.

Ключевые слова: кератопластика; матриксная металлопротеиназа-9; тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1; кератолизис; слеза

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Сироткина К.В., Безнос О.В., Павленко Т.А. Изучение показателей локальной протеолитической системы как предрасполагающих факторов развития кератолизиса у пациентов после экстренной кератопластики. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 82-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-82-88>

Local proteolytic system indicators as suspect factors of keratolysis development after urgent keratoplasty

Ekaterina V. Chentsova¹, Natalya V. Borovkova², Kseniya V. Sirotkina¹ ✉, Olga V. Beznos¹, Tatyana A. Pavlenko¹

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

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia
sirotkina.ksen8@yandex.ru

Purpose: to determine the concentration of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in the tear of patients with cornea melting and to assess whether these factors can be used as prognostically significant biomarkers of keratolysis. **Material and methods.** 20 patients who underwent urgent penetrating keratoplasty were tested for cornea perforation (melting) before and after the procedure. For control, 12 healthy adults (24 eyes) were tested. The tear fluid was collected before the surgery and on the 7th day after it with the help of filtering paper. MMP-9 and TIMP-1 concentrations were determined by ELISA. The course of the early postoperative period was assessed according to the area of keratotransplant epithelization on the 7th day after surgery. **Results.** MMP-9 and TIMP-1 concentrations in the tears of all patients before the surgery were significantly higher than the ones of healthy controls. The patients who were supposed to have re-keratoplasty had a significantly higher MMP-9 concentration than the ones who expected the first keratoplasty. An uncomplicated early postoperative period showed a statistically significant decrease of MMP-9 and TIMP-1 concentrations, whilst the complicated one demonstrated a significant increase of both markers. The highest increase of both markers was shown by the patients who underwent re-keratoplasty. **Conclusion.** MMP-9 concentration in the tears is a valid marker of the clinical course of the early post-keratoplasty period. To ensure a successful donor cornea engraftment, the levels of MMP-9 and TIMP-1 in the tear must be high enough before the surgery and the concentration of the ferment should decrease timely after its main functions have been completed. A 2-fold (or greater) decrease of MMP-9 concentration in the tear on the 7th day after keratoplasty can be considered a marker of the favorable prognosis for engraftment.

Keywords: keratoplasty; matrix metalloproteinase-9; tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1; keratolysis; tear

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Chentsova E.V., Borovkova N.V., Sirotkina K.V., Beznos O.V., Pavlenko T.A. Local proteolytic system indicators as suspect factors of keratolysis development after urgent keratoplasty. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 82-8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-82-88>

В последние несколько десятилетий офтальмохирургия переднего отрезка глаза шагнула далеко вперед, и мы с большим успехом применяем различные инновационные методики пересадки роговицы. Тем не менее сквозная кератопластика остается основным, а иногда и единственным методом лечения патологии роговицы. Нередко после экстренной кератопластики возникают осложнения в виде вялой эпителизации, длительно персистирующих эрозий и язв, рецидивирующих инфекций, которые являются благоприятным фоном для лизиса донорской роговицы [1], в результате чего, по данным ряда авторов, в 18,0–36,6% случаев приходится прибегать к рекератопластике [1, 2]. В этой связи поиск новых методов профилактики лизиса кератотрансплантата по сей день остается актуальной задачей офтальмологии.

Кератоллиз является мультифакторным патологическим процессом. Повреждения ткани роговицы (или кератотрансплантата) с расплавлением и разволокнением ее стромы происходят за счет сочетанного действия ферментов локальной протеолитической системы, активации иммунокомпетентных клеток, а также токсинов микроорганизмов. Основным структурным компонентом стромы роговицы является коллаген, именно поэтому одной из причин кератоллизиса может быть чрезмерная активность матриксных металлопротеиназ (ММП).

ММП — это семейство цинксодержащих ферментов, которые способны разрушать все типы белков межклеточного матрикса. Они секретируются кератиноцитами, фибробластами, моноцитами, тканевыми макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами, эпителиальными и опухолевыми клетками [3]. Эти ферменты экспрессируются при нормальных физиологических процессах, участвуя в эмбриогенезе, резорбции и ремоделировании тканей, миграции, адгезии, дифференцировке и пролиферации клеток, но присутствуют в тканях и жидких средах (в том числе в слезе) в виде неактивных предшественников. Активаторами служат другие протеазы того же семейства, плазмин, провоспалительные цитокины, а также активные формы кислорода и монооксид азота (NO) [4]. Количество активных ферментов ограничивается ингибиторами: специфическими (семейство тканевых ингибиторов ММП — ТИМП) и неспецифическими (α_2 -макроглобулин и др.) [5]. Благодаря сбалансированной работе активаторов и ингибиторов ММП уровень активных ферментов находится под строгим контролем. Дисбаланс в системе ММП и их ингибиторов в условиях воспаления ведет к чрезмерной активации ферментов и повреждению здоровых тканей. Данный механизм является частью патогенеза развития кератоконуса [6], глаукомы [7], увеальной меланомы [8], метастазирования опухолей [9, 10], аутоиммунных заболеваний [3, 11] и др.

Экстренная кератопластика, как правило, проводится на воспаленном, а значит, иммунокомпрометированном ложе для трансплантации на фоне избыточной активации ММП. Особый интерес в контексте кератолиза представляют ММП-2 и ММП-9, которые относятся к подгруппе желатиназ, т. е. расщепляют уже денатурированный коллаген (I, IV и V типа) и потому активируются в области воспаления и заживления ран. Кроме того, они осуществляют деградацию ламинина [4]. Коллаген I типа входит в состав стромы роговицы, коллаген IV типа — в состав десцеметовой мембраны, а ламинин необходим для обеспечения миграции эпителиальных клеток в процессе эпителизации ран [12]. ММП-9 (желатиназа В) секретируется в основном кератиноцитами, активированными моноцитами, нейтрофилами и Т-лимфоцитами, присутствующими в роговице при воспалении [13]. Следовательно, активность ММП-9 должна возрастать в ткани роговицы и слезе пациентов, перенесших кератопластику. Основным ингибитором ММП-9 является ТИМП-1. Он синтезируется кератиноцитами, клетками эндотелия, фибробластами и гладкомышечными клетками [4, 14, 15]. Исходя из этого, можно предположить, что нарушение баланса коллагенолитических ферментов и их ингибиторов на фоне воспаления может стать фактором, способствующим нарушению эпителизации донорской роговицы, возникновению эрозий и язв с деградацией и распадом ее стромы.

ЦЕЛЬ работы — определить концентрацию ММП-9 и ТИМП-1 в слезной жидкости (СЖ) пациентов с расплавлением роговицы и оценить возможность использования данных показателей в качестве прогностически значимых биомаркеров кератолиза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы обследовали 20 пациентов (7 мужчин, 13 женщин) в возрасте от 31 до 76 лет ($52,6 \pm 8,7$ года). Из них 10 пациентов были с лизисом собственной роговицы (первичные пациенты) и 10 с лизисом кератотрансплантата (повторные пациенты).

У 10 первичных пациентов расплавление ткани роговицы было следствием инфекционной язвы неустановленной этиологии, среди которых 2 случая развились на фоне ношения мягких контактных линз.

Среди 10 повторных пациентов с расплавлением донорской роговицы 5 поступили на 2-ю рекератопластику, 3 пациента — на 3-ю, один пациент — на 4-ю и один пациент — на 6-ю повторную операцию по замене лизированного трансплантата. При этом у 2 пациентов, поступивших на 3-ю и 4-ю рекератопластику, в анамнезе наблюдался ревматоидный артрит и синдром Шегрена, а у пациента, поступившего на 6-ю рекератопластику, — синдром Лайелла.

Всем пациентам была проведена экстренная сквозная кератопластика криоконсервированной роговицей со средним диаметром трансплантата $7,05 \pm 0,33$ мм. После операции пациенты получали стандартную антибактериальную, стероидную, кератопротекторную и противовоспалительную терапию. Для наблюдения за состоянием трансплантата проводили биомикроскопию с окраской флюоресцеином и фоторегистрацию. Критериями оценки течения раннего послеоперационного периода служили площадь эпителизации кератотрансплантата на 7-й день, а также показатели локального протеолитического статуса в пред- и посттрансплантационные периоды.

СЖ забирали из обоих глаз за день до и на 7-й день после кератопластики с помощью полосок фильтровальной бумаги, которые помещали за нижнее веко на 5 мин, как при

постановке теста Ширмера. Компоненты СЖ элюировали в течение 30 мин физиологическим раствором в соотношении 1:10 (по массе), центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин с охлаждением (Allegra X-22, Beckman Coulter, Германия), супернатант замораживали и хранили при -70°C до исследования. Концентрацию ММП-9 и ТИМП-1 определяли методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов «ELISA kit for MMP-9, Human» и «ELISA kit for TIMP-1, Human» (Cloud-Clone Corp., США). Оптическую плотность образцов измеряли с помощью многофункционального фотометра для микропланшет Synergy MX (BioTek, США).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием статистического пакета Microsoft Excel и Statistica 10.0. Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для оценки достоверности различий между группами с уровнем значимости не менее 95% применяли непараметрические критерии: U-критерий Манна — Уитни и критерий Уилкоксона для связанных пар.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных клинического наблюдения в раннем послеоперационном периоде. У 10 пациентов с лизисом нативной роговицы средняя площадь эпителизации трансплантата на 7-е сутки составила $75,25 \pm 9,47\%$. При этом в 7 случаях к этому моменту эпителизация практически завершилась и составляла в среднем $90,6 \pm 4,7\%$, у 3 пациентов эпителизация трансплантата была замедленной и составила на 7-е сутки в среднем $39,5 \pm 17,3\%$ ($p < 0,05$).

У 10 повторных пациентов, которым провели очередную рекератопластику, наблюдалась обратная ситуация. В этой подгруппе средняя площадь эпителизации трансплантата на 7-е сутки составила $40,3 \pm 12,4\%$, что достоверно отличалось от показателей первичных пациентов ($p < 0,05$). При этом эпителизация практически завершилась только у 3 повторных пациентов, средняя площадь эпителизации у них составила $86,10 \pm 17,19\%$. В остальных 7 случаях наблюдалась практически тотальная эрозия трансплантата, средние значения эпителизации трансплантата в этот же срок равнялись $20,7 \pm 8,7\%$ ($p < 0,05$).

Во всех случаях осложненного течения раннего послеоперационного периода (7 повторных и 3 первичных пациента) потребовалось покрытие амниотической мембраной для ускорения процесса эпителизации донорской роговицы.

Оценка содержания ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ в пред- и посттрансплантационный период. Учитывая отсутствие в доступной литературе сведений о содержании ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ в норме, мы провели исследование их уровней у здоровых людей (12 человек, 24 глаза). Полученные данные для ММП-9 и ТИМП-1 в среднем составили $3,03 \pm 0,57$ и $23,74 \pm 2,65$ нг/мл соответственно.

Накануне операции среднее значение уровня ММП-9 в СЖ первичных пациентов равнялось $8,36 \pm 2,58$ нг/мл при норме $3,03 \pm 0,57$ нг/мл ($p < 0,05$). У пациентов, поступивших на рекератопластику, концентрация ММП-9 до операции составила $9,43 \pm 2,0$ нг/мл, что также достоверно отличалось от нормы ($p < 0,05$), однако между собой подгруппы первичных и повторных пациентов по содержанию ММП-9 в СЖ до операции достоверно не отличались.

После операции уровень ММП-9 в обеих группах оставался достоверно выше, чем у здоровых людей ($p < 0,05$). В СЖ первичных пациентов концентрация ММП-9 имела тенденцию к нормализации и снизилась до $5,76 \pm 0,95$ нг/мл, тогда как у повторных отмечалось увеличение этого показателя.

теля до $19,00 \pm 4,86$ нг/мл, хотя отличие от исходных данных было статистически незначимо. При этом различия концентрации ММП-9 в слезе между первичными и повторными пациентами были достоверными ($p < 0,05$) (рис. 1).

Уровень ТИМП-1 в СЖ первичных и повторных пациентов, как и уровень ММП-9, до операции был достоверно повышен и составил $86,43 \pm 10,13$ и $86,61 \pm 13,03$ нг/мл соответственно против $23,74 \pm 2,65$ у здоровых людей ($p < 0,05$). В посттрансплантационном периоде уровень ингибитора ММП у первичных пациентов снижался в среднем до $56,64 \pm 4,88$ нг/мл. В группе повторных пациентов, напротив, увеличивался до $109,61 \pm 10,45$ нг/мл, что достоверно выше, чем у первичных пациентов ($p < 0,01$) (рис. 2).

Тенденция к снижению концентрации ингибитора была расценена нами как свидетельство сбалансированной работы системы ММП — ТИМП: тканевой ингибитор равномерно расходовался на блокирование ММП-9, что подтверждается снижением концентрации фермента после операции в слезе первичных пациентов.

Поскольку изучение индивидуальных особенностей течения раннего послеоперационного периода у разных пациентов привело к выделению в каждой группе двух подгрупп: с гладким и осложненным течением, мы провели сравнение этих подгрупп по биохимическим показателям. Как среди первичных, так и среди повторных пациентов изменения в подгруппах оказались противоположными: гладкое течение послеоперационного периода сопровождалось снижением исследуемых показателей, а осложненное — повышением.

Так, у 3 первичных пациентов с незавершенной на 7-е сутки после операции эпителизацией роговицы мы отметили тенденцию к повышению концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в слезе. Тогда как у 7 первичных пациентов с гладким течением послеоперационного периода (полной эпителизацией), напротив, концентрация ММП-9 имела тенденцию к снижению, а уровень ТИМП-1 снизился достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями (рис 3, А, Б).

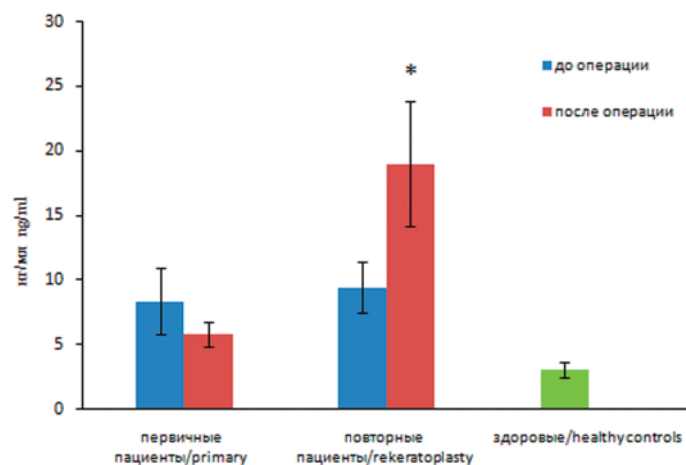


Рис. 1. Концентрация ММП-9 до операции и на 7-е сутки после нее у первичных и повторных пациентов. * — различие с показателем первичных пациентов достоверно, $p < 0,05$

Fig. 1. Concentration of MMP-9 in tears before surgery and on the 7th day after it in patients with primary keratoplasty and rekeratoplasty. Data are expressed as Mean $\pm$ SEM. Blue bars — before surgery, red bars — after surgery, green bar — healthy controls. * — difference with group of primary keratoplasty patients is significant, $p < 0.05$

Сравнение подгрупп с гладким и осложненным течением раннего послеоперационного периода показало, что у повторных пациентов в 3 случаях, когда послеоперационный период протекал благоприятно, концентрация ММП-9 достоверно снизилась ($p < 0,05$) при отсутствии изменения уровня ТИМП-1. В 7 случаях осложненного течения у повторных пациентов выявлено статистически значимое повышение концентрации ММП-9 ($p < 0,05$) и тенденция к увеличению концентрации ТИМП-1 (рис. 4, А, Б).

Данные изменения у повторных пациентов можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, такие пациенты имеют так называемое «скомпрометированное» ложе для трансплантации роговицы. Главным образом, это хроническое воспаление и неоваскуляризация, что определяет усиленный приток иммунокомпетентных клеток и провоспалительных цитокинов и, как следствие, ведет к нарушению иммунной привилегии органа зрения как таковой [16]. Продукты деградации белков, осуществляемой ММП-9, служат хемоаттрактантами для лимфоцитов, что приводит к усилению воспалительной реакции. Концентрация ММП-2 и ММП-9 в области острого воспаления значительно повышается и остается повышенной при его хронизации [13]. Повторная кератопластика и все последующие замыкают порочный круг: усиливается воспаление, рост новообразованных кровеносных сосудов, поддерживается хронический патологический процесс даже при клинически «хорошем» трансплантате (благодаря местной или реже системной иммуносупрессии). Однако при воздействии триггерных факторов (воспалительные заболевания глаз, острая общая инфекция, гормональные перестройки, тяжелые соматические заболевания, прием некоторых лекарственных препаратов) воспалительный процесс в трансплантате активируется и быстро нарастает.

Для оценки влияния концентраций ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ на течение раннего послеоперационного периода мы разделили всех пациентов на две группы. В группу с осложненным течением раннего послеоперационного периода вошли 3 первичных пациента и 7 повторных. В группу с

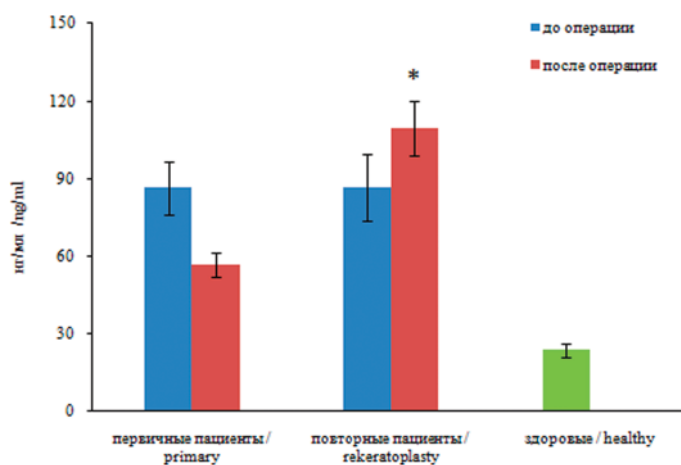


Рис. 2. Концентрация ТИМП-1 до операции и на 7-е сутки после нее у первичных и повторных пациентов. * — различие с показателем первичных пациентов достоверно, $p < 0,01$

Fig. 2. Concentration of TIMP-1 in tears before surgery and on the 7th day after it in patients with primary keratoplasty and rekeratoplasty. Data are expressed as Mean $\pm$ SEM. Blue bars — before surgery, red bars — after surgery, green bar — healthy controls. * — difference with group of primary keratoplasty patients is significant, $p < 0.01$

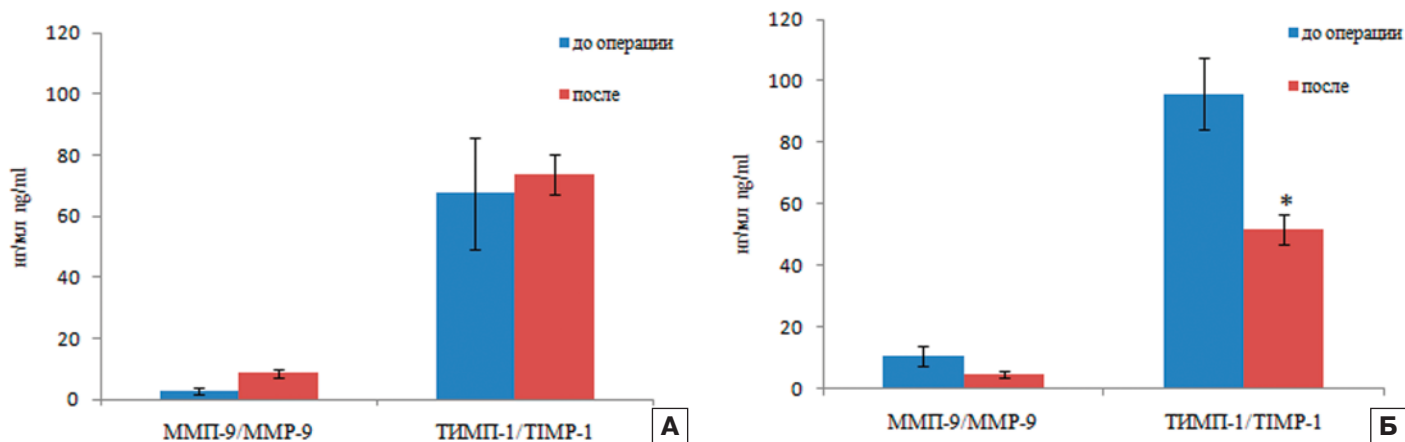


Рис. 3. Динамика ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ у первичных пациентов с осложненным (А) и гладким (Б) течением послеоперационного периода. * — различие с дооперационным уровнем ТИМП-1 достоверно, $p < 0,05$

Fig. 3. Dynamics of MMP-9 and TIMP-1 in tears of patients after primary keratoplasty with a complicated (A) and uncomplicated (Б) clinical course of postoperative period. The data are expressed as the Mean $\pm$ SEM. Blue bars — before surgery, red bars — after surgery. * — difference with the TIMP-1 level before surgery is significant, $p < 0.05$

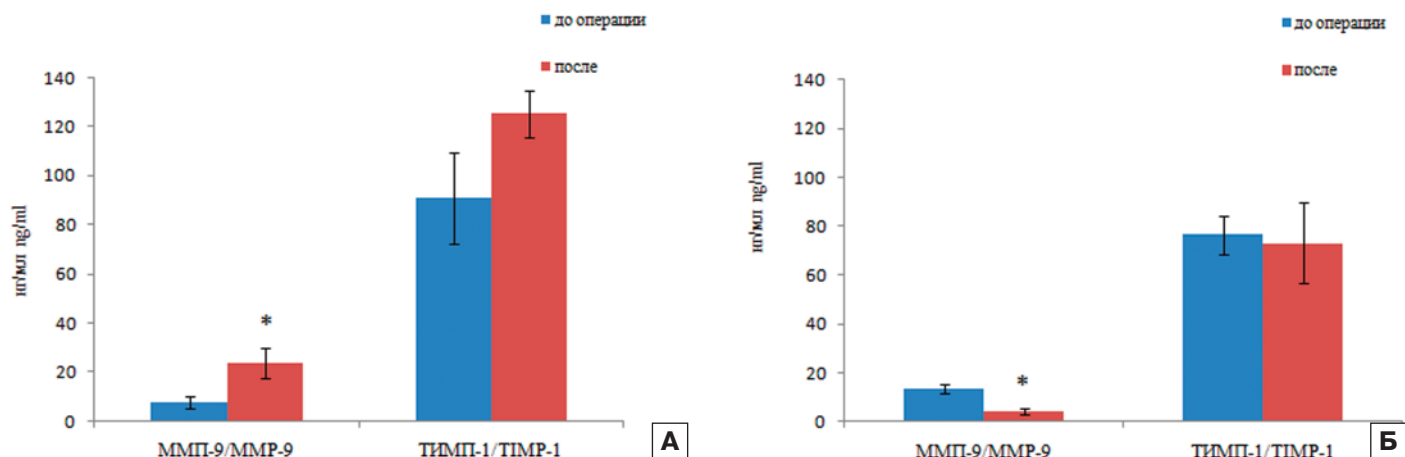


Рис. 4. Динамика ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ повторных пациентов с осложненным (А) и гладким (Б) течением послеоперационного периода. * — различие с дооперационным уровнем ММП-9 достоверно, $p < 0,05$

Fig. 4. Dynamics of MMP-9 and TIMP-1 in tears of patients after rekeratoplasty with a complicated (А) and uncomplicated (Б) clinical course of postoperative period. The data are expressed as the Mean $\pm$ SEM. Blue bars — before surgery, red bars — after surgery. * — difference with the MMP-9 level before surgery is significant, $p < 0.05$

гладким послеоперационным периодом вошли 7 первичных пациентов и 3 повторных.

В группе с осложненным течением раннего послеоперационного периода отмечено статистически значимое повышение ММП-9 и ТИМП-1 ($p < 0,05$) после операции по сравнению с пациентами, у которых послеоперационный период протекал гладко (рис. 5, 6).

У пациентов с гладким послеоперационным периодом эпителизация роговицы в течение 7 сут завершалась практически полностью, что сопровождалось статистически значимым снижением концентрации ТИМП-1 в СЖ после операции ($p < 0,05$) (рис. 6).

Кроме того, анализируя всех пациентов в исследуемой группе ($n = 20$), мы выявили статистически значимую умеренную положительную связь между площадью эрозии трансплантата на 7-й день после операции и уровнем ММП-9 (r -Спирмена = 0,477 при $p = 0,033$) и ТИМП-1 (r -Спирмена = 0,452 при $p = 0,045$) в послеоперационном периоде.

Таким образом, как видно из полученных нами результатов биохимического исследования СЖ, возникающий после операции у пациентов дисбаланс в системе ММП — ТИМП способствует замедлению процесса эпителизации роговицы и повышает риск потери трансплантата.

Стоит отметить, что концентрации и ММП-9, и ТИМП-1 в СЖ всех пациентов при поступлении были достоверно выше, чем у здоровых людей. Это означает, что экстренная трансплантация роговицы проводится на воспаленном ложе, что во многом определяет течение раннего послеоперационного периода и исход трансплантации в целом. Кроме того, агрессивное течение послеоперационного периода может быть обусловлено не только значимыми изменениями в локальной системе ММП — ТИМП, но и иммунологическими нарушениями, которые нам еще предстоит изучить. Очевидным становится и тот факт, что пациентам, поступающим на кератопластику в условиях ургентной хирургии, необходимо проводить терапию, предупреждающую возможные осложнения в раннем послеоперационном

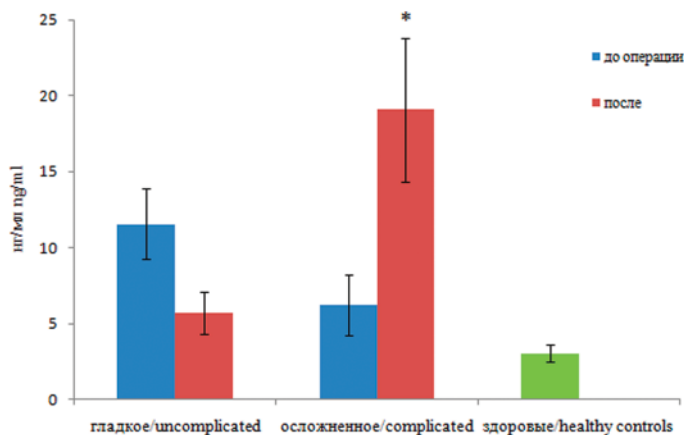


Рис. 5. Сравнение активности ММП-9 до и после операции у пациентов с осложненным и гладким послеоперационным периодом. * — различие с дооперационным уровнем ММП-9 достоверно, $p < 0,05$
Fig. 5. Concentration of MMP-9 in tears before and after surgery. Comparison of all patients with complicated and uncomplicated postoperative period. The data are expressed as the Mean $\pm$ SEM. Blue bars — before surgery, red bars — after surgery, green bar — healthy controls. * — difference with the MMP-9 level before surgery is significant, $p < 0.05$

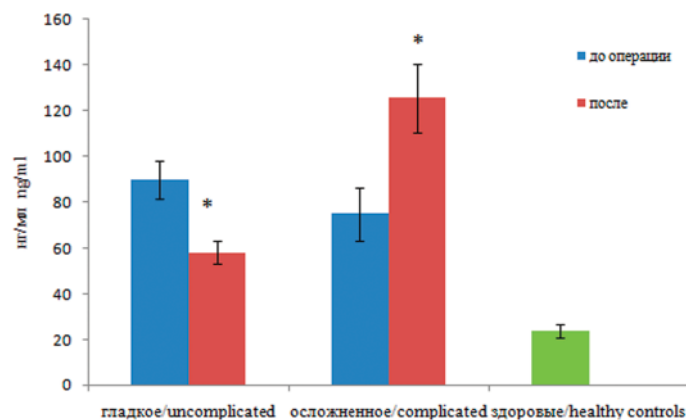


Рис. 6. Сравнение активности ТИМП-1 до и после операции у пациентов с осложненным и гладким послеоперационным периодом. * — различие с дооперационным уровнем ТИМП-1 достоверно, $p < 0,05$
Fig. 6. Concentration of TIMP-1 in tears before and after surgery. Comparison of all patients with complicated and uncomplicated postoperative period. The data are expressed as the Mean $\pm$ SEM. Blue bars — before surgery, red bars — after surgery, green bar — healthy controls. * — difference with the TIMP-1 level before surgery is significant, $p < 0.05$

периоде в виде нарушения эпителизации, эрозий и язв трансплантата, которые являются предикторами кератолизиса в более отдаленные сроки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что концентрация ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ является одним из основных показателей, отражающих характер течения раннего послеоперационного периода. Изучение баланса ММП-9 и ее основного ингибитора ТИМП-1 выявило следующие закономерности:

- деструктивные процессы в роговице сопровождаются значительным достоверным увеличением концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в СЖ, при этом у пациентов, поступающих на повторную кератопластику, уровень ММП-9 выше, чем у поступающих на первую кератопластику;

- у первичных пациентов с благоприятным течением раннего послеоперационного периода наблюдается высокий исходный уровень ТИМП-1;

- благоприятное течение раннего послеоперационного периода сопровождается достоверным снижением концентрации ММП-9 и ТИМП-1, а осложненное — повышением; наибольший прирост обоих показателей наблюдается после повторной кератопластики.

Таким образом, необходимым условием обеспечения эффективного приживления трансплантата является баланс показателей ММП-9 и ее ингибитора ТИМП-1, а также своевременное снижение концентрации фермента после выполнения им основных функций в процессе репарации. Снижение концентрации ММП-9 в СЖ на 7-е сутки после операции в 2 раза и более может быть маркером благоприятного прогноза приживления трансплантата.

Литература/References

1. Мороз З.И., Малюгин Б.Э., Горохова М.В., Ковшун Е.В. Результаты кератопластики при фистулах роговицы с использованием УФ-кросслинкинга модифицированного донорского материала. *Офтальмохирургия*. 2014; 2: 29–32. [Moroz Z.I., Maljugin B.E., Gorokhova M.V., Kovshun E.V. UV cross-linked donor corneas for penetrating keratoplasties in corneal perforations. *Oftal'mokhirurgiya*. 2014; 2: 29–32 (In Russ.).]

2. Бржеская И.В., Сомов Е.Е. Коллагенолитическая активность конъюнктивальной жидкости у здоровых людей и больных с асептической язвой роговицы различной этиологии. *Клиническая офтальмология*. 2018; 2: 77–80. [Brzheskaya I.V., Somov E.E. Collagenolytic activity of conjunctival fluid in healthy people and patients with aseptic corneal ulcer of various etiologies. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2018; 2: 77–80 (In Russ.).] doi:10.21689/2311-7729-2018-18-2-77-80
3. Ram M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases. *J Clin Immunol*. 2006; 26 (4): 299–307. doi:10.1007/s10875-006-9022-6
4. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003; 92 (8): 827–39. doi: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D
5. Herman MP, Sukhova G.K., Kiesel W, et al. Tissue factor pathway inhibitor-2 is a novel inhibitor of matrix metalloproteinases with implications for atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001; 107 (9): 1117–26. doi:10.1172/JCI10403
6. Kenney C, Chwa M, Atilano SR, et al. Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: Evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 823–32. doi:10.1167/iovs.04-0549
7. Sen E, Balıkcıoğlu-Yılmaz M, Bozdağ-Pehlivan S, et al. Effect of doxycycline on postoperative scarring after trabeculectomy in an experimental rabbit model. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010; 26 (5): 399–406. doi:10.1089/jop.2010.0064
8. El-Shabrawi Y, Ardjomand N, Radner H, Ardjomand N. MMP-9 is predominantly expressed in epithelioid and not spindle cell uveal melanoma. *J Pathol*. 2001; 194: 201–6. doi:10.1002/1096-9896(200106)194:2<201::AID-PATH840>3.0.CO;2-O
9. Костылева О.И., Муштенко В.В., Колпаков А.В., Тимофеев Ю.С., Кушлинский Н.Е. Особенности экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при опухолях почки. *Лабораторная служба*. 2017; 6 (1): 6–13. [Kostyleva O.I., Mushtenko V.V., Kolpakov A.V., Timofeev Yu.S., Kushlinskiy N.E. Features of expression matrix metalloproteinases, their tissue inhibitors and renal cancer. *Laboratornaya sluzhba*. 2017; 6 (1): 6–13 (In Russ.).] doi:10.17116/labs2017616-13
10. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонзов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе. *Сибирский онкологический журнал*. 2003; 2: 62–70. [Klisho E.V., Kondakova I.V., Choyznzonov E.L. Matrix metalloproteinases in oncogenesis. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2003; 2: 62–70 (In Russ.).]
11. Frederick J, Woessner Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*. 1991; 5 (8): 2145–54. doi:10.1096/fasebj.5.8.1850705
12. Sklenářová R, Akla N, Latorre MJ, Ulrichová J, Franková J. Collagen as a biomaterial for skin and corneal wound healing. *J Funct Biomater*. 2022; 13 (4): 249. doi:10.3390/jfb13040249
13. Van den Steen PE, Dubois B, Nelissen I, et al. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9

- (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2002; 37 (6): 375–536. doi:10.1080/10409230290771546
14. Gavriovic J, Hembry R, Reynolds J, Murphy G. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) regulates extracellular type I collagen degradation by chondrocytes and endothelial cells. *Journal of Cell Science.* 1987; 87 (2): 357–62. doi:10.1242/jcs.87.2.357
 15. Salonurmi T, Parikka M, Kontusaari S, et al. Overexpression of TIMP-1 under the MMP-9 promoter interferes with wound healing in transgenic mice. *Cell Tissue Res.* 2004; 315 (1): 27–37. doi:10.1007/s00441-003-0814-1
 16. Armitage W, Goodchild C, Matthew D, et al. High-risk corneal transplantation: recent developments and future possibilities. *Transplantation.* 2019; 103 (12): 2468–78. doi:10.1097/TP.0000000000002938

Вклад авторов в работу: Е.В. Ченцова, Н.В. Боровкова — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; К.В. Сироткина — сбор и статистическая обработка данных, написание текста статьи, подготовка иллюстраций; О.В. Безнос — сбор и интерпретация данных, редактирование статьи; Т.А. Павленко — редактирование статьи.

Authors' contribution: E.V. Chentsova, N.V. Borovkova — concept and design of the research, scientific editing; K.V. Sirotkina — data collection and processing, writing of the article, preparation of illustrations; O.V. Beznos — data collection and processing, editing of the article; T.A. Pavlenko — editing of the article.

Поступила: 25.04.2023. Переработана: 30.04.2023. Принята к печати: 02.05.2023

Originally received: 25.04.2023. Final revision: 30.04.2023. Accepted: 02.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Екатерина Валериановна Ченцова — д-р мед. наук, профессор, старший научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Ксения Валерьевна Сироткина — врач-офтальмолог, аспирант отдела травматологии и реконструктивной хирургии, ORCID 0009-0007-5148-1712

Ольга Валерьевна Безнос — врач отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0001-7557-4955

Татьяна Аркадьевна Павленко — канд. мед. наук, начальник отдела патофизиологии и биохимии, ORCID 0000-0001-8032-4248

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, пл. Большая Сухаревская, д. 3, Москва, 129090, Россия

Наталья Валерьевна Боровкова — д-р мед. наук, заведующая отделением биотехнологий и трансфузиологии, ORCID 0000-0002-8897-7523

Для контактов: Ксения Валерьевна Сироткина, sirotkina.ksen8@yandex.ru

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

Ekaterina V. Chentsova — Dr. of Med. Sci., professor, senior researcher, head of the traumatology and reconstructive surgery department

Kseniya V. Sirotkina — ophthalmologist, PhD student, traumatology and reconstructive surgery department, ORCID 0009-0007-5148-1712

Olga V. Beznos — researcher, department of patophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-7557-4955

Tatyana A. Pavlenko — Cand. of Med. Sci., head of department of patophysiology and biochemistry, ORCID 0000-0001-8032-4248

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

Natalya V. Borovkova — Dr. of Med. Sci., head of the scientific department of biotechnologies and transfusiology, ORCID 0000-0002-8897-7523

For contacts: Kseniya V. Sirotkina, sirotkina.ksen8@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-89-92>



Клинический случай ксероза роговицы на фоне ихтиоза кожи

Г.Р. Алтынбаева¹, Г.А. Азаматова² ✉, А.А. Гильванова¹, С.Р. Авхадеева², О.В. Шайхутдинова¹

¹ ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 5», ул. Пархоменко, д. 93, Уфа, Республика Башкортостан, 450005, Россия

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, д. 3, Уфа, Республика Башкортостан, 450008, Россия

Представлен клинический случай ксероза глазной поверхности на фоне недиагностированного ранее ихтиоза кожи. Описаны клинические проявления изменений органа зрения при данном заболевании кожи. Предложен комплекс лечебных мероприятий для поддержания глазной поверхности при ихтиозе.

Ключевые слова: ксероз; конъюнктивит; роговица; ихтиоз; изменение кожного покрова; шелушение

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Алтынбаева Г.Р., Азаматова Г.А., Гильванова А.А., Авхадеева С.Р., Шайхутдинова О.В. Клинический случай ксероза роговицы на фоне ихтиоза кожи. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 89-92. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-89-92>

Corneal xerosis in a skin ichthyosis patient: a clinical case

Gulnaz R. Altynbaeva¹, Gulnara A. Azamatova² ✉, Alfiya A. Gilvanova¹, Svetlana R. Avkhadeeva², Olga V. Shaikhutdinova¹

¹ City Clinical Hospital #5, 93, Parkhomenko St., Ufa, Bashkortostan, 450005, Russia

² Bashkir State Medical University, 3, Lenin St., Ufa, Bashkortostan, 450008, Russia
azamatova_g@mail.ru

A clinical case of ocular surface xerosis in a patient with previously undiagnosed skin ichthyosis is presented. Clinical manifestations of change occurring in the eyes of the patient disease are outlined, and a complex of therapeutic measures to maintain the eye surface in ichthyosis is proposed.

Keywords: xerosis; conjunctiva; cornea; ichthyosis; skin change; peeling

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: Altynbaeva G.R., Azamatova G.A., Gilvanova A.A., Avkhadeeva S.R., Shaikhutdinova O.V. Corneal xerosis in a skin ichthyosis patient: a clinical case. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 89-92 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-89-92>

Ихтиоз — описательный термин, который обозначает различные клинические формы генерализованного нарушения кератинизации, проявляющегося развитием кожных чешуек, похожих на рыбью чешую [1, 2]. Главная причина возникновения данного заболевания — мутации в генах, передаваемые по наследству [3–6]. Клинически ихтиоз может проявляться изменениями только кожи (несиндромный ихтиоз, изолированный) или сочетаться с поражением других органов (синдромальный ихтиоз). У пациентов с ихтиозом наблюдаются фолликулярный гиперкератоз, генерализованная сухость и шелушение кожи, гиперлинеарный рисунок ладоней, ломкость ногтевых пластинок, ломкость и тусклость волос [1, 2, 7, 8]. На сегодняшний день медицина не имеет в своем арсенале специфического лечения ихтиоза. Лечение сводится к применению производных витамина А, витами-



Рис. 1. Состояние кожи лица пациентки Р.
Fig. 1. Condition of the face skin of patient R.



Рис. 2. Состояние кожи рук и ногтей пациентки Р.
Fig. 2. Condition of the hands skin and nails of patient R.

нов группы В и С, препаратов цинка, наружной терапии и комплекса бальнеологических процедур [1, 9]. Отсутствие поддерживающего лечения приводит к обезвоживанию, нарушению электролитного баланса, присоединению инфекции и дальнейшему повреждению кожи, поражению органа зрения [1, 2, 10].

ЦЕЛЬ работы — представить клинические особенности изменений со стороны органа зрения при синдромальном ихтиозе и предложить патогенетически обоснованную медикаментозную поддержку.

Клинический случай. Под нашим наблюдением находилась пациентка Р., 18 лет, жительница Уфы, которая обратилась в отделение медицинской профилактики ГКБ № 5 Уфы с жалобами на светобоязнь, красноту и снижение зрения обоих глаза. Из анамнеза стало известно, что данные жалобы возникли около месяца назад, лечение не проводилось. Офтальмологический статус пациента: острота зрения OD 0,05 с -6,0 дптр = 0,3; OS 0,05 с -6,0 дптр = 0,2–0,3. Объективно: OU — веки правильной формы и окраски, с небольшим шелушением, края век гиперемированы (возможно, это связано с частым трением глаз пациенткой); OD — конъюнктива гиперемирована; роговица отечная в нижних отделах, с шероховатой поверхностью; OS — конъюнктива гиперемирована, отечная; роговица тусклая, с шероховатой поверхностью, отечная, в ее толще имеются единичные сосуды. Более глубокие отделы глазного яблока осмотру недоступны.

При осмотре обращало на себя внимание состояние кожи пациентки. Кожа на всех участках тела, включая лицо, сухая, покрыта мелкопластинчатыми чешуйками, умеренно отечна и гиперемирована. На щеках, в области подбородка очаги гиперемии, мелкие папулы, мелкопластинчатое шелушение. Тургор снижен (рис. 1), на коже кистей — мукоидное шелушение, кожный рисунок ярко выраженный, очаги ксероза. Ногтевые пластины истончены, кутикула сухая (рис. 2). Со слов пациентки и ее матери, к дерматологам не обращались.

Пациентке был поставлен диагноз: «OU — ксероз роговицы. Миопия средней степени». Назначена консервативная терапия в виде увлажняющих капель, антисептики, антибактериальная терапия, протекторы роговицы.

После курса проведенной терапии пациентка повторно пришла на прием с жалобами на покраснение глаз, светобоязнь. Острота зрения: OD 0,05 н/к; OS 0,05 н/к. Из-за выраженного блефароспазма очковая коррекция была невозможна. Объективно: OU — блефароспазм, кожа век бледно-розовая, слегка отечная. OD: конъюнктива гиперемирована, отечная; роговица отечная, больше в нижних отделах, с единичными сосудами в ее толще, с шероховатой поверхностью. Отмечаются поверхностные прокрашивающиеся флюоресцеином изменения роговицы. Дальнейшие отделы глазного яблока осмотру не подлежат (рис. 3, А). OS: конъюнктива гиперемирована, отечная; роговица тусклая, с шероховатой поверхностью, отечная, затронуты нижние отделы с вовлечением параоптической зоны (OS ≥ OD), имеются единичные сосуды в ее толще. Отмечаются поверхностные прокрашивающиеся флюоресцеином изменения роговицы. Дальнейшие отделы глазного яблока для осмотра не доступны (рис. 3, Б).

Проведена проба Ширмера: 5 мм за 5 мин в обоих глазах; проба Норна: OD — 4 с, OS — 5 с. Поставлен диагноз: «OU — ксероз роговицы, неоваскуляризация роговицы, миопия средней степени, миопический астигматизм». Назначено закапывать в конъюнктивальную полость 0,15% гиалуроновой кислоты с гепарином 4 раза в день и 0,24% гиалуроновой

кислоты с липидным компонентом (среднецепочечные триглицериды) в составе 2 раза в день.

Пациентка была направлена на дообследование к аллергологу и дерматологу. Диагноз аллерголога: «Ихтиоз. Атопический дерматит?». Рекомендовано: гипоаллергенный быт, антигистаминные препараты 2 нед, ежедневно наносить на кожу увлажняющие средства (эмоленты), исключение контактов с химическими веществами. Результаты анализа крови: общий IgE повышен в 2 раза до 268,02 (норма 100), эозинофилы в норме в абсолютном и процентном количестве — 0,2 и 2,8% соответственно. В ходе консультации дерматолога выявлены жалобы на сухость кожи, высыпания на лице; покраснение глаз, слезотечение. Из анамнеза: с 10 лет отмечает сухость кожи, шелушение, небольшое улучшение самочувствия наблюдалось в летний период. Мать пациентки также страдает сухостью кожи с 10–12 лет. В последнее время к жалобам по поводу сухости кожи присоединились жалобы на покраснение глаз, снижение зрения, слезотечение. *Status localis*: процесс поражения кожи характеризуется диффузным шелушением, фолликулярным кератозом, повышенной складчатостью ладоней и подошв. Шелушение выражено на разгибательных поверхностях конечностей, отсутствует в складках. Чешуйки в основном мелкие, тонкие, их цвет от белого до серого. На коже голеней чешуйки самые крупные и толстые, полигональной формы, плотно прикрепленные. Фолликулярный гиперкератоз наблюдается на разгибательной поверхности бедер, плеч, предплечий и ягодиц. При пальпации пораженных участков определяется синдром «терки». На лице имеются очаги гиперемии, папулы, мелкопластинчатое шелушение. Ладони и подошвы имеют подчеркнутый рисунок кожных линий, повышенную складчатость, что придает им старческий вид. Тургор кожи снижен. Салоотделение и потоотделение снижено. На основании жалоб пациентки, данных анамнеза, клинической картины поставлен клинический диагноз: «Вульгарный ихтиоз». Рекомендовано наружное применение кератолитических средств с содержанием 10–30% мочевины 1–2 раза в сутки в течение 1 мес.

На осмотре у офтальмолога через 4 мес сохраняются жалобы на покраснение глаз, светобоязнь. Острота зрения правого глаза — 0,04, левого глаза — 0,07 с коррекцией -6,0 дптр = 0,3/0,4. Светобоязнь умеренная, с обеих сторон, гиперемия краев и слизистой век. Чувствительность роговицы сохранена, единичные поверхностные сосуды вырастают в роговицу по нижнему лимбу, осмотр глазного дна затруднен из-за выраженной реакции на свет. Роговица отечная, она инфильтрирована, практически вся нижняя половина роговицы пронизана поверхностными сосудами, не доходящими до ее центра (рис. 4).

Рефлекс с глазного дна тускло-розовый. Диагноз: «OU — ксероз роговицы, миопия высокой степени». Результаты пробы Ширмера не изменились, несмотря на проведенное лечение. Результаты пробы Норна показали ухудшение



Рис. 3. Состояние правого (А) и левого (Б) глаза пациентки Р.
Fig. 3. Condition of the right (A) and left (Б) eyes of patient R.

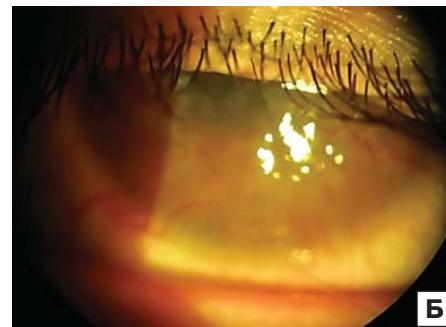


Рис. 4. Состояние правого (А) и левого (Б) глаза пациентки Р. спустя 4 мес
Fig. 4. Condition of the right (A) and left (Б) eyes of patient R. after 4 months

состояния стабильности слезной пленки: OD — 3 с; OS — 4 с. Отмечено прорастание сосудов как показатель прогрессирования заболевания и тяжести течения процесса. Нами была рекомендована следующая терапия: закапывать в конъюнктивальную полость препараты 0,15% гиалуроновой кислоты с гепарином 4 раза в день и 0,24% гиалуроновой кислоты с липидным компонентом (среднецепочечные триглицериды) в составе 2 раза в день. Кроме того, рекомендован массаж краев век, так как на фоне ихтиоза отмечается нарушение функций мейбомиевых желез [11].

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном клиническом случае диагноз «вульгарный ихтиоз» был поставлен в ходе детального выявления причин ксероза, с которым пациентка обратилась к офтальмологу. По нашему мнению, комплексная диагностика ксероза должна включать осмотр кожи, состояния ногтевой пластины, а также консультацию дерматолога по необходимости. Данный клинический случай подтверждает тот факт, что отсутствие обращения к дерматологу и поддерживающего лечения ихтиоза приводит к тяжелым изменениям органа зрения со слабым ответом на терапию, так как кожа и эпителий роговицы развиваются из одного зародышевого листка — эктодермы. Своевременное выявление ихтиоза позволяет разработать программу лечения, реабилитации пациентов и снизить риск развития осложнений, в том числе изменений глазной поверхности. Пациенты с ихтиозом должны находиться под постоянным наблюдением как дерматолога, так и офтальмолога. Учитывая, что ихтиоз носит хронический характер с эпизодами обострений и ремиссий, необходим постоянный контроль за состоянием структур глазной поверхности с прицельным вниманием на роговицу. Патогенетически обоснованным является применение слезозаместителей,

кератопротекторов, а также препаратов, восполняющих дефицит витаминов.

Литература/References

1. Тахтарова Т.Г., Хисматуллина З.Р., Панова Л.Д., Панова А.Н. Ихтиоз (понятие, патогистология, клиническая картина, лечение). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021; 97 (3): 6–13. [Takhhtarova T.G., Hismatullina Z.R., Panova L.D., Panova A.N. Ichthyosis (concept, pathohistology, clinical picture, treatment). *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2021; 97 (3): 6–13 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1214>
2. Мельниченко О.О., Красникова В.Н., Смолкина О.Ю., Корсунская И.М. Наиболее частые ихтиозы в детской практике: как мы можем помочь пациенту. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021; 4: 357–60. [Melnichenko O.O., Krasnikova V.N., Smolkina O.Y., Korsunskaya I.M. The most frequent ichthyosis in children's practice: how we can help the patient. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021; 4: 357–60 (In Russ.)]. doi: 10.26442/26586630.2021.4.201336
3. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365 (14): 1315–27. doi:10.1056/NEJMra1011040
4. McLean WH. Filaggrin failure — from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond. *British Journal of Dermatology*. 2016; 175 (52): 4–7. doi:10.1111/bjd.14997
5. Живайкина Н.А., Малутина Е.В., Машкевич Д.А., Васильева М.А., Максимова Ю.В. Вариабельность мутаций гена филаггрина у больных с вульгарным ихтиозом. *Медицинская генетика*. 2020; 19 (8): 105–6. [Zhivaikina N.A., Malyutina E.V., Mashkevich D.A., Vasilyeva M.A., Maksimova Yu.V. Mutation variability in the filaggrin gene in patients with ichthyosis vulgaris. *Medical Genetics*. 2020; 19 (8): 105–6 (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2020.08.105-106
6. Амелина С.С., Дегтерева Е.В., Петрова Н.В. и др. Распространенность вульгарного ихтиоза и частота мутаций R501X и 2282DEL4 в гене *FLG* в Ростовской области. *Вестник РГМУ*. 2018; 1: 51–5. [Amelina S.S., Degtereva E.V., Petrova N.V., et al. The prevalence of ichthyosis vulgaris and the frequency of R501X and 2282DEL4 mutations in the *FLG* gene in the Rostov region. *Bulletin of RSMU*. 2018; 1: 51–5 (In Russ.)]. doi: 10.24075/vrgmu.2018.009
7. Платонова А.Н., Бакулев А.Л., Утц С.Р. Дерматовенерология. Атлас. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Platonova A.N., Bakulev A.L., Utts S.R. *Dermatovenereology. Atlas*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
8. Дворянкова Е.В., Мельниченко О.О., Красникова В.Н., Корсунская И.М. Ихтиоз. Что важно знать специалисту. *РМЖ Медицинское обозрение*. 2019; 12: 25–30. [Dvoryankova E.V., Melnichenko O.O., Krasnikova V.N., Korsunskaya I.M. Ichthyosis: what is important for a specialist to know? *RMJ. Medical review*. 2019; 12: 25–30 (In Russ.)].
9. Dmitrenko S.V. Sequential therapy of ichthyosis: prospects for improvement. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2015; 3 (58): 33–6.
10. Turgut B., Aydemir O., Kaya M. et al. Spontaneous corneal perforation in a patient with lamellar ichthyosis and dry eye. *Clinical Ophthalmology*. 2009; 3: 611–3. doi: 10.2147/OPHTH.S8407
11. Бобрышев В.А. Функция мейбомиевых желез у детей с врожденным и вульгарным ихтиозом. *Forcipe*. 2019; 2 (S1): 702–3. [Bobryshev V. A. Meibomian gland function in children with congenital and ichthyosis vulgaris. *Forcipe*. 2019; 2(S1): 702–3 (In Russ.)]. <http://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/1850/1852>

Вклад авторов в работу: Г.Р. Алтынбаева — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, написание статьи; Г.А. Азаматова — написание статьи, финальная подготовка проекта статьи к публикации; А.А. Гильванова — написание статьи, сбор данных и их интерпретация; С.Р. Авхадеева — редактирование и финальная подготовка статьи к публикации; О.В. Шайхутдинова — разработка концепции и дизайна исследования.

Authors' contribution: G.R. Altynbaeva — development of the concept and design of the study, data collection and interpretation, writing of the article; G.A. Azamatova — writing of the article, final preparation of the draft article for publication; A.A. Gilvanova — writing of the article, data collection and interpretation; S.R. Avkhadeeva — editing and final preparation of the article for publication; O.V. Shaikhutdinova — development of the concept and design of the study.

Поступила: 23.04.2023. Переработана: 15.05.2023. Принята к печати: 31.05.2023

Originally received: 23.04.2023. Final revision: 15.05.2023. Accepted: 31.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 5», ул. Пархоменко, д. 93, Уфа, Республика Башкортостан, 450005, Россия

Гульназ Рифовна Алтынбаева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог 3-го поликлинического отделения

Альфия Амировна Гильванова — врач-дерматолог 3-го поликлинического отделения

Ольга Валерьевна Шайхутдинова — главный врач

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

Гульнара Азаматовна Азаматова — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии

Светлана Рудольфовна Авхадеева — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии

Для контактов: Гульнара Азаматовна Азаматова, azamatova_g@mail.ru

City Clinical Hospital #5, 93, Parkhomenko St., Ufa, Bashkortostan, 450005, Russia

Gulnaz R. Altynbaeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, 3rd out-patient department

Alfiya A. Gilvanova — dermatologist, 3rd out-patient department

Olga V. Shaikhutdinova — chief medical officer

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

Gulnara A. Azamatova — Cand. of Med. Sci., associate professor of chair of ophthalmology

Svetlana R. Avkhadeeva — Cand. of Med. Sci., associate professor of chair of ophthalmology

For contacts: Gulnara A. Azamatova, azamatova_g@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-93-98>



Диагностика и лечение оптического неврита как проявления персистирующей герпес-вирусной инфекции. Клиническое наблюдение

Д.Е. Исаханова¹ ✉, А.К. Дуйсенова¹, А.Ж. Курмашева², Д.Е. Жумабек³

¹ НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова», ул. Толе Би, д. 94, Алматы, 050000, Казахстан

² Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, ул. Вешняковская, д. 23, Москва, 111539, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Пискаревский пр-т, д. 47, Санкт-Петербург, 195067, Россия

Представлено описание клинического случая двустороннего нисходящего оптического неврита у пациента 63 лет, не входящего в возрастной ценз данной патологии. Проводимое ранее лечение неврита правого глаза не дало эффекта и привело к полной атрофии зрительного нерва (ЗН). Своевременная правильная диагностика, выявившая структурные нарушения ЗН левого глаза на фоне вирусных изменений воспалительного характера ткани головного мозга, явилась ключевым фактором для выбора адекватной тактики лечения, что позволило сохранить зрительные функции. Данное клиническое наблюдение иллюстрирует полиэтиологический характер воспаления ЗН, ведущую роль в развитии которого играет вирусный агент. При этом офтальмологические проявления герпес-вирусной инфекции долгое время могут оставаться единственным признаком этой патологии, поэтому со стороны врача-офтальмолога предельно важна диагностическая настороженность относительно вирусного генеза заболевания.

Ключевые слова: оптический неврит; герпес-вирусная инфекция; интерферон; воспаление зрительного нерва

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Исаханова Д.Е., Дуйсенова А.К., Курмашева А.Ж., Жумабек Д.Е. Диагностика и лечение оптического неврита как проявления персистирующей герпес-вирусной инфекции. Клиническое наблюдение. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 93-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-93-98>

Diagnosis and treatment of optic neuritis as a manifestation of persistent herpesvirus infection: a clinical case

Jamilya Y. Issakhanova¹ ✉, Amangul K. Duisenova¹, Aziza Zh. Kurmasheva², Dauren E. Zhumabek³

¹ NAO "Kazakh National Medical University named after S. Asfendiyarov. S. Asfendiyarov", 94 Tole Bi St., Almaty 050000, Kazakhstan

² O.M. Filatov Municipal Clinical Hospital No. 15, 23 Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia

³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47 Piskaryovsky Ave., St. Petersburg, 195067, Russia
djamilya.issakhanova@gmail.com

A clinical case of bilateral descending optic neuritis in a 63-year-old patient is presented. The patient, whose age is beyond the normal limit for this pathology, was previously treated for neuritis of the right eye, which had no effect and led to a complete atrophy of the optic nerve

(ON). A timely correct diagnostics of the left eye, which revealed structural disorders of the optic nerve accompanied by inflammatory viral changes of brain tissue, was a key factor in choosing an adequate treatment, which helped retain visual functions. The clinical observation illustrates the polyetiological nature of inflammation of the ON, the viral agent playing a leading role. Importantly, ophthalmic manifestations of the herpesvirus infection may remain the only sign of this pathology for a long time, so the ophthalmologist must always be on the alert regarding the viral genesis of the disease.

Keywords: optic neuritis; herpes virus infection; interferon; inflammation of the optic nerve

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Issakhanova J.Y., Duisenova A.K., Kurmasheva A.Zh., Zhumabek D.E. Diagnosis and treatment of optic neuritis as a manifestation of persistent herpesvirus infection: a clinical case. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 93-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-93-98>

Диагностика и лечение оптических невритов (ОН) остается одной из актуальных проблем современной офтальмологии в связи с хроническим рецидивирующим течением, риском развития осложнений и формированием неблагоприятных исходов, вплоть до потери зрения [1–4].

Выявление инфекционной этиологии поражения органа зрения существенно повышает эффективность лечения и улучшает прогноз заболевания. Одними из наиболее частых этиологических агентов являются герпес-вирусы. Разнообразие клинических проявлений, биологические особенности возбудителя, возможность распространения всеми известными путями его передачи побудили Европейское региональное бюро ВОЗ включить герпес-вирусные заболевания в группу болезней, оказывающих существенное влияние на будущее патологии человека [1, 5, 6]. В 1999 г. ВОЗ объявила всемирную пандемию герпес-вирусных инфекций, так как частота инфицирования населения Земли составляет от 65 до 100%. При этом количество инфицированных как взрослых, так и детей ежегодно растет.

Наиболее часто этиологическими агентами являются ДНК-содержащие герпес-вирусы, которые после первичного инфицирования пожизненно персистируют в организме человека, их реактивация происходит после воздействия провоцирующих факторов (интеркуррентные инфекции, переохлаждение, стрессы, беременность, прием иммуносупрессивных препаратов и др.). Наиболее изученными представителями этого семейства являются вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1/-2), вирус варицелла-зостер, вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ). Наиболее частыми и тяжелыми проявлениями герпес-вирусного поражения являются заболевания нервной системы и органа зрения.

Широкая серопревалентность (высокая частота положительных противогерпетических антител IgG), некорректная интерпретация результатов в сторону гипер- и гиподиагностики, назначение в плане обследования неполного спектра маркеров, свидетельствующих об активности инфекции, затрудняют верификацию этиологии заболевания. Большое значение также имеет мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с поражением зрения. На практике выявление взаимосвязи между воспалением нервной ткани органа зрения (оптическим невритом), вирусными проявлениями поражения ткани головного мозга и установлением герпес-вирусной этиологии заболевания сопровождается значительными диагностическими трудностями, в том числе из-за отсутствия междисциплинарного взаимодействия. Установление причины патологии, лежащей в основе структурных нарушений зрительного нерва, является ключевым фактором для выбора адекватной тактики лечения и сохранения зрительных функций. Как в отечественной,

так и в зарубежной литературе приводится эффективность различных методов лечения, однако терапия в основном сводится к своевременному применению кортикостероидов и антибиотиков, как наиболее эффективных противовоспалительных средств [1, 7].

В данной статье приведено собственное клиническое наблюдение, включающее особенности диагностики и лечения ОН нисходящего характера как проявления реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции, требующего своевременного назначения этиотропных препаратов с соответствующими дозами и продолжительностью их применения. При этом важна предельная диагностическая настороженность по отношению к вероятной этиологии воспалительного процесса.

ЦЕЛЬ работы — описание клинического случая двустороннего нисходящего ОН.

Проводимое ранее лечение не дало эффекта и привело к полной атрофии зрительного нерва правого глаза. Своевременная правильная диагностика, выявившая структурные нарушения зрительного нерва левого глаза, поражение ткани головного мозга вирусного генеза и наличие хронической герпес-вирусной инфекции, явилась ключевым фактором для выбора адекватной тактики лечения, что позволило сохранить зрительные функции.

Клиническое наблюдение. Пациент С. 1959 года рождения, житель города Алматы, обратился с жалобами на отсутствие зрения правого глаза и стремительное снижение зрения левого глаза в течение нескольких дней. Из анамнеза выяснено, что в мае этого же года (5 мес назад) пациент поступил в одну из офтальмологических клиник города с жалобами на резкое ухудшение зрения правого глаза, боли при движении глаза, выпадения поля зрения. Поставлен клинический диагноз: «ретробульбарный неврит зрительного нерва правого глаза». Стационарный курс лечения проводился согласно клиническому протоколу, включающему противовоспалительную, десенсибилизирующую, антибактериальную терапию. Несмотря на то, что болевой синдром правого глаза был купирован, снижение зрительных функций стремительно прогрессировало до полной атрофии зрительного нерва. Оптическая когерентная томография (ОКТ) выявила признаки атрофического поражения диска зрительного нерва (ДЗН) справа, которое сопровождалось дефектами поля зрения. На левом глазу сохранялись высокие зрительные функции, без нарушения полей зрения. Пациент в 2021 г. перенес COVID-19 средней тяжести. Отмечены проявления постковидного синдрома: нарушения сна, периодические депрессивные состояния, быстрая утомляемость.

На момент поступления в стационар клиники OFTALMO-MEDICAL острота зрения правого глаза составила 0 (ноль), левого глаза — 0,09 (не корригируется).

Пациент предъявлял жалобы на стремительное снижение зрения в течение недели, тяжесть в глазу и дефект в поле зрения. Предвестниками начала процесса были незначи-

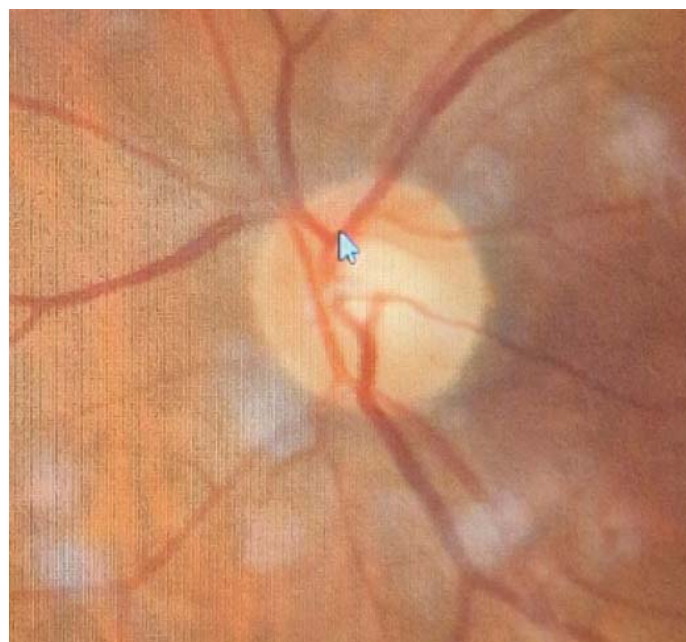


Рис. 1. OS — ДЗН округлой формы, бледного оттенка, артерии сужены

Fig. 1. OS — optic disc is round in shape, pale in color, arteries are narrowed

тельные боли при движении глаза. Внутриглазное давление обоих глаз соответствовало норме. По данным биомикроскопии подвижность глазных яблок не ограничена, безболезненна, преломляющие среды прозрачны, глубина передней камеры средняя; диаметр зрачка справа (OD) — 3,5 мм, слева (OS) — 3,0 мм; реакция на свет замедленная. По данным офтальмоскопии справа ДЗН деколорирован, серовато-белого оттенка, границы четкие, артерии сужены, в зоне папилломакулярного пучка и в макуле — перераспределение пигмента, периферия без патологии. Слева ДЗН округлой формы, бледного оттенка, артерии сужены, в зоне папилломакулярного пучка и в макуле — перераспределение пигмента, рефлексы ослаблены (рис. 1).

На ОКТ OD выявлены признаки атрофии зрительного нерва (рис. 2).

По данным ОКТ макулярной зоны справа контур фовеолярной депрессии сглажен, центральная толщина сетчатки (ЦТС) — 285 мкм. Слева при нормальных параметрах толщины слоя нервных волокон сетчатки имеет место истончение слоя ганглиозных клеток сетчатки.

Автоматическая периметрия с применением объекта красного цвета на левом глазу выявила выпадение верхнего височного квадранта поля зрения, включая область проекции желтого пятна (рис. 3).

Исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) выявило межорбитальную асимметрию: справа проводимость зрительного нерва не регистрируется, слева снижена на 25–30%. ЗВП на шахматный паттерн: функция аксонов ПМП справа не регистрируется, слева снижена (рис. 4).

Данные цветового доплеровского картирования (ЦДК) не выявили нарушений кровотока по диастолическому (Vd) и систолическому (Vs) компоненту на обоих глазах:

глазная артерия OD Vd = 39 см/с, Vs = 11,3 см/с; центральная артерия сетчатки OD Vd = 12,4 см/с, Vs = 4,4 см/с; задние короткие цилиарные артерии OD Vd = 17,9 см/с, Vs = 5,4 см/с.

Пациента проконсультировал невролог, оториноларинголог (диагностическая настороженность по части внутричерепного оториногенного осложнения), инфекционист (настороженность по части реактивации герпетической инфекции); провели количественный иммуноферментный анализ (ИФА) IgM и G с определением avidности антител к ВПГ-1/2, ЦМВ, ВЭБ (к капсидному, ядерному и раннему антигенам); анализ мочи и крови с определением аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, коагулограммы, протеинограммы, иммунограммы, липидограммы, С-реактивного белка. Офтальмологическое обследование включало визометрию, кинетическую периметрию (в стандартных условиях, а также с применением объекта красного цвета); ОКТ зрительного нерва и сетчатки; электрофизиологическое исследование зрительного нерва и сетчатки.

Результаты серологических исследований крови методом ИФА на герпес-вирусы выявили наличие

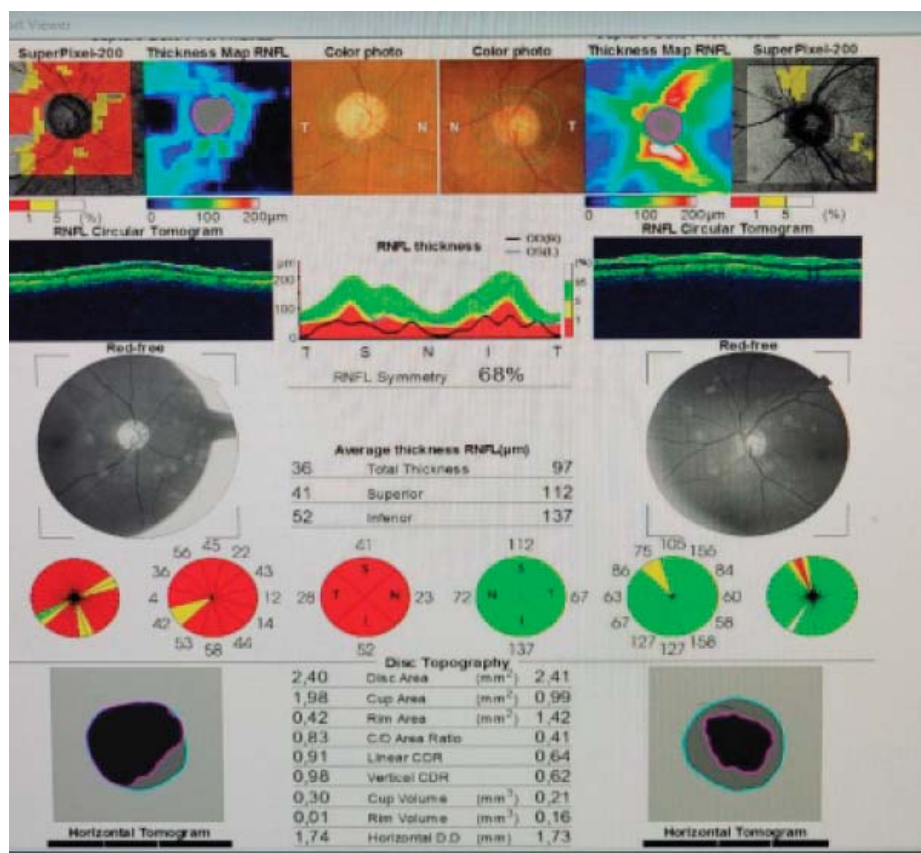


Рис. 2. Данные ОКТ на момент поступления

Fig. 2. OCT data at the time of admission

IgG-антител к антигенам ВПГ-1/-2, ЦМВ и ВЭБ, что не является подтверждением их активности. Иммуноглобулины класса IgM выявлены только к ВПГ-1/-2, что свидетельствует об остром инфекционном процессе. В данном случае при наличии IgG-антител этот результат следует интерпретировать как реактивацию хронической герпетической инфекции. ПЦР-тест крови на ДНК ЦМВ и ДНК ВЭБ дал отрицательный результат.

Пациент также был обследован на другие возможные инфекционные заболевания: токсоплазмоз, бруцеллез, туберкулез, сифилис (результаты отрицательные).

Проведены исследования с использованием методов нейровизуализации: магнитно-резонансная томография

(МРТ) головного мозга и МРТ орбиты в аксиальной, сагитальной и фронтальной плоскостях с шагом сканирования 3 мм. На МРТ головного мозга в веществе больших полушарий определяются очаговые изменения в виде участков повышенной интенсивности МР-сигналов неправильно овальных форм размером до $1,0 \times 0,5$ см, изоинтенсивные на T2 ВИ и FLAIR, изоинтенсивные в T1 ВИ размером 5,5 мм. Сильвиевы щели симметричные, умеренно расширены. Периваскулярные пространства Вирхова — Робина в проекции базальных ядер и ножек среднего мозга незначительно расширены. Заключение невропатолога: «не исключается герпес-вирусная этиология очаговых изменений».

Толщина ретробульбарного фрагмента незначительно увеличена слева (5,5 мм), справа зрительный нерв истончен, ширина — 1,8 мм.

Кроме того, для уточнения этиологии заболевания пациент был проконсультирован стоматологом, терапевтом, ревматологом. Кардиолог исключил артериальную гипертензию. Данных за эндокринную патологию не обнаружено. Патологических изменений со стороны других органов не выявлено.

На основании проведенных исследований был поставлен заключительный клинический диагноз: «OD — оптический герпетический неврит, OS — атрофия зрительного нерва, хроническая герпетическая инфекция (ВПГ-1/-2), реактивация (ИФА IgM ВПГ-1/-2 +)». Сопутствующий диагноз: «хроническая герпес-вирусная инфекция-микст (ЦМВ + ВЭБ), латентное течение (ИФА IgG CMV+, IgGEBV+, ПЦР ДНК ЦМВ, ДНК ВЭБ — отрицательно)». Проводимая в стационаре комплексная терапия включала рекомендованное консилиумом системное введение стероидного противовоспалительного препарата Преднизолон в дозировке 2 мг/кг в сутки с последующим снижением дозы и переходом на нестероидные противовоспалительные препараты, нейропротекторы, осмотический диуретик (маннитол), витамины группы В.

В качестве этиотропной терапии был также назначен валганцикловир в дозе 450 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня, так как была выявлена микст-герпес-вирусная инфекция и поражение центральной нервной системы [8]. В качестве иммунной и противовирусной терапии назначен рекомбинантный интерферон альфа-2b (ВИФЕРОН®) в форме ректальных суппозиторий по 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней, далее по редуцирующей схеме: по 500 000 МЕ один раз в сутки в течение 10 дней, по 500 000 МЕ один раз в сутки через день (N10), 500 000 МЕ один раз в 3 дня (N10), по 500 000 МЕ один раз в неделю в течение 6 мес [9].

На фоне комплексного противовирусного и противовоспалительного лечения уже на 3-и сутки острота зрения левого глаза в динамике улучшилась до 0,3, после курса стационарного лечения повысилась до 0,7. На контрольном осмотре через 3 нед зрительные функции были восстановлены до исходного уровня, острота зрения — до 1,0. Одновременно происходил постепенный регресс дефекта поля зрения до полного восстановления (рис. 5).

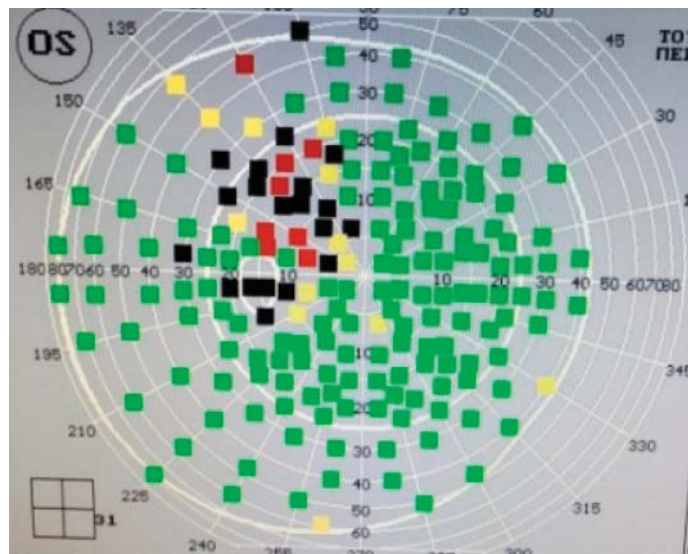


Рис. 3. Автоматическая компьютерная периметрия на момент поступления: дефект поля зрения

Fig. 3. Automatic computer perimetry at the time of admission: visual field defect

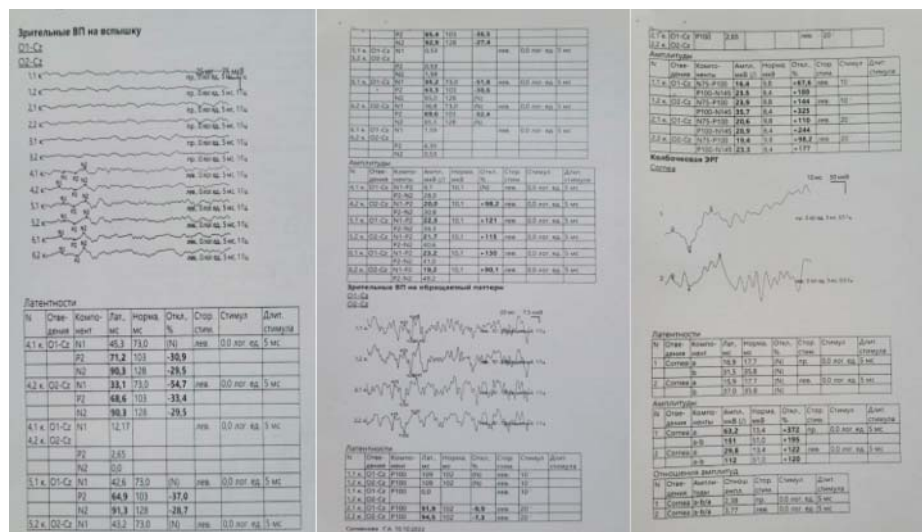


Рис. 4. Электрофизиологическое исследование (ЭФИ): ЗВП на вспышку: снижение проводимости зрительного нерва на стороне поражения. ЗВП на шахматный паттерн: снижение функции аксонов ПМП на стороне поражения

Fig. 4. Electrophysiological study (EPS): VEP to flash: decreased conductivity of the optic nerve on the affected side. VEP to checkerboard pattern: decreased function of PMP axons on the affected side

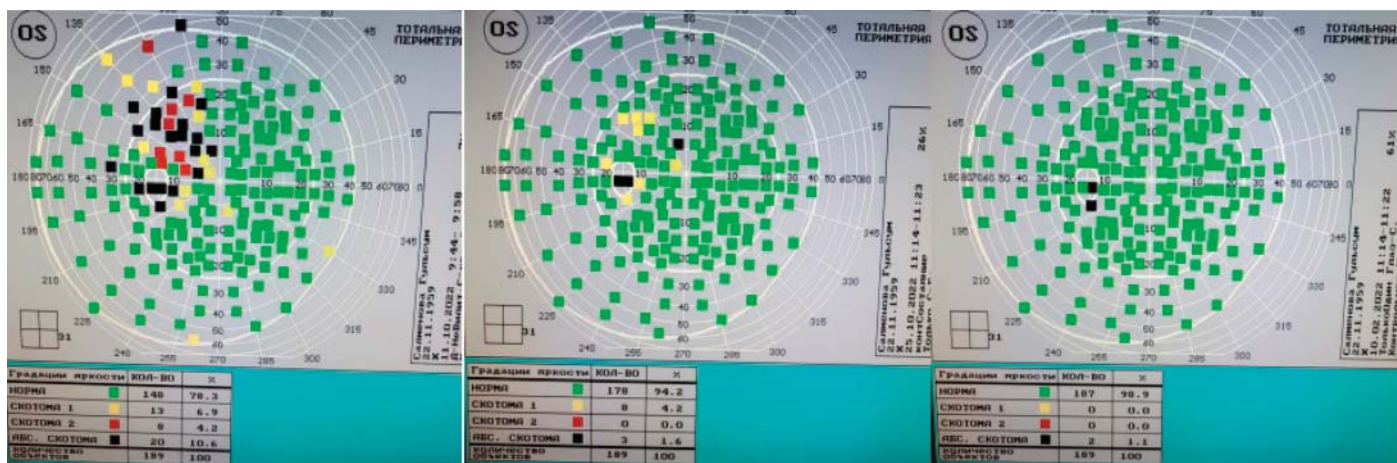


Рис. 5. Автоматическая компьютерная периметрия в динамике (слева направо): на момент поступления, на 7-е сутки и через 3 нед после лечения

Fig. 5. Automatic computer perimetry in dynamics (from left to right): at the time of admission, on the 7th day and 3 weeks after treatment

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный нами случай из практики является в своем роде уникальным, так как пациент старше 60 лет, дефект ДЗН носит двусторонний характер и начинался монолатерально (справа). Клиническое течение герпес-вирусной микст-инфекции органа зрения характеризуется хроническим рецидивирующим характером (56,9%) с систематическими обострениями и ремиссиями с частотой рецидивов до 4–5 раз в год [10]. Множественные очаговые изменения белого вещества больших полушарий головного мозга могут быть вызваны герпес-вирусной инфекцией и не исключаются последствия перенесенного герпес-вирусного энцефалита [11]. Патологических изменений на ЦДК глаза не обнаружено. ЗВП на вспышку и шахматный паттерн снижены на левом глазу. При этом выявлена тенденция к двустороннему поражению глаз, что дает основание предполагать возможную этиологическую роль герпес-вирусов в хронизации и рецидивировании, а также билатеризации воспалительного процесса. Имел место длительный постковидный синдром. Предполагается, что примерно 20% проявлений постковидного синдрома остаются пожизненно. Иммунодефицит приводит к реактивации дремлющих нейротропных патогенов, в том числе герпес-вирусов [10]. При этом герпес-вирусы могут не только реактивироваться при наличии триггер-факторов, но не исключается и реинфекция, возможно, многократная, причем не одним, а несколькими герпес-вирусами. Результаты ИФА с выявлением антител класса G к ВПГ-1/-2, ЦМВ и ВЭБ и только класса M к ВПГ-1/-2 позволили установить ведущую этиологию ОН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенное клиническое наблюдение иллюстрирует полиэтиологичный характер воспаления зрительного нерва, ведущую роль в развитии которого играет вирусный агент. При этом офтальмологические проявления герпес-вирусной инфекции долгое время могут оставаться единственным признаком этой патологии, поэтому предельно важна диагностическая настороженность со стороны врача-офтальмолога относительно вирусного генеза заболевания. При малейшем подозрении на нисходящее происхождение выявленного процесса необходимо всестороннее обследование пациента для выяснения инфекционной этиологии с целью своевременного включения в комплексную терапию этиотропных препаратов. Применение рекомбинантного

интерферона альфа-2b патогенетически обосновано, так как герпес-вирусы являются слабыми индукторами интерферона, обладающего противовирусным, иммуномодулирующим и профилактическим эффектом. Применение суппозиторий ВИФЕРОН® значительно сокращает продолжительность клинических проявлений заболевания, облегчает течение острого периода болезни и способствует быстрому переходу инфекции в латентную фазу. Длительная заместительная терапия препаратом ВИФЕРОН® способствовала значительному снижению частоты рецидивов и их выраженности. Данная схема терапии запатентована авторами [9]. По данным литературы, включение препарата ВИФЕРОН® в состав комплексной терапии внутриутробных инфекций у недоношенных детей, помимо противовирусного и иммуномодулирующего эффекта, значимо снижало показатели летальности, частоту развития неврологической инвалидизации, тяжелых форм ретинопатии [12].

В данном случае подобная тактика помогла быстро купировать острое воспаление зрительного нерва и способствовала восстановлению зрительных функций, а также позволила избежать атрофии зрительного нерва на единственном в функциональном плане глазу.

Литература/References

1. Шерemet Н.Л., Ронзина И.А., Галоян Н.С., Казарян Э.Э. Современные методы исследования зрительного нерва при оптических нейропатиях различного генеза. *Вестник офтальмологии*. 2011; 127 (2): 15–8. [Sheremet N.L., Ronzina I.A., Galoyan N.S., Kazaryan E.E. Up to date methods of optic nerve evaluation in patients with optic neuropathy of various etiology. *Vestnik of ophthalmology*. 2011; 127 (2): 15–8 (In Russ.).]
2. Поваляева Д.А., Данилова Л.П., Еманова Л.П. Клинико-иммунологический мониторинг этиологической структуры идиопатических оптических невритов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018; 2 (72): 74–7. [Povaljaeva D.A., Danilova L.P., Emanova L.P. Clinical and immunological monitoring of the etiological structure of idiopathic optic neuritis. *Pacific Medical Journal*. 2018; 2 (72): 74–7 (In Russ.). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.74-77]
3. Bennett J.L. Optic Neuritis. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019; 25 (5): 1236–64. doi: 10.1212/CON.0000000000000768
4. Zhang F, Sumida A, Margoleski J, et al. YSV-2 encephalitis presenting as multifocal ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2017; 38 (12): 2229–30. doi 10.1007/s10072-017-3100-9
5. Kobayashi T, Sekar P, Meier J, et al. Acute retinal necrosis in a patient with remote severe herpes simplex encephalitis. *BMJ Case Rep*. 2019; 12 (5): e229137. doi: 10.1136/bcr-2018-229137
6. Анджелов В.О., Кричевская Г.И. Лабораторная диагностика офтальмоинфекций. *Русский офтальмологический журнал*. 2001; 1: 5–9.

- [Andzhelov V.O., Krichevskaja G.I. Laboratory diagnosis of ophthalmological infections. *Russian journal of ophthalmology*. 2001; 1: 5–9 (In Russ.)].
7. Eggenberger ER. Infectious optic neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2019; 25 (5): 1422–37. doi: 10.1212/CON.0000000000000777
 8. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003 Jul; 143 (1): 16–25. doi: 10.1016/s0022-3476(03)00192-6
 9. Гетия Е.Г., Панкратьева Л.Л., Солдатова И.Г. и др. Влияние препарата рекомбинантного интерферона-α2b человека (ВИФЕРОН®) на интерфероновый статус недоношенных детей с осложненным течением неонатального периода. *Вопросы практической педиатрии*. 2010; 5 (1): 14–6. [Getija E.G., Pankrat'eva L.L., Soldatova I.G., et al. Effect of recombinant human interferon-α2b (VIFERON®) on the interferon status of premature infants with complicated course of the neonatal period. *Issues of practical paediatrics*. 2010; 5 (Suppl 1): 14–6 (In Russ.)].
 10. Ешмолов С.Н., Климовицкая Е.Г., Кузьмина М.Н., Ситников И.Г. Поражения нервной системы при герпес-вирусных инфекциях. *Детские инфекции*. 2022; 21 (4): 15–20. [Eshmolov S.N., Klimovitskaya E.G., Kuzmina M.N., Sitnikov I.G. Lesions of the nervous system in herpesvirus infections. *Detskie infektsii*. 2022; 21 (4): 15–20 (In Russ.)]. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-4-15-20
 11. Katz J, Yue S, Xue W. Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci*. 2021; 11: 1–5. doi: 10.1007/s11845-021-02714-z.5
 12. Ситникова Е.П. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2017; 10: 24–6. [Sitnikova E.P. Congenital cytomegalovirus infection: approaches to therapy. *Effective pharmacotherapy*. 2017; 10: 24–6 (In Russ.)]. <https://umedp.ru/upload/iblock/f8d/viferon.pdf>

Вклад авторов в работу: Д.Е. Исаханова — идея и дизайн исследования, написание и утверждение текста статьи; А.К. Дуйсенова — разработка методологии исследования, сбор, статистическая обработка и анализ данных, редактирование статьи; А.Ж. Курмашева, Д.Е. Жумабек — сбор, статистическая обработка и анализ данных.

Authors' contribution: J.Y. Issakhanova — idea and design of the study, writing and approval of the article; A.K. Duysenova — development of research methodology, data collection, statistical processing and analysis, editing of the article; A.Zh. Kurmasheva, D.E. Zhumabek — data collection, statistical processing and analysis.

Поступила: 11.03.2024. Переработана: 06.05.2024. Принята к печати: 08.05.2024
Originally received: 11.03.2024. Final revision: 06.05.2024. Accepted: 08.05.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова», ул. Толе Би, д. 94, Алматы, 050000, Казахстан
Джамия Еркиновна Исаханова — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии, ORCID 0000-0002-2714-1503

Амангуль Куандыковна Дуйсенова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных и тропических болезней, ORCID 0000-0002-3215-7582

Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, ул. Вишняковская, д. 23, Москва, 111539, Россия

Азиза Жанатовна Курмашева — врач-офтальмолог отделения офтальмологии, ORCID 0000-0003-3358-5802

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Пискаревский пр-т, д. 47, Санкт-Петербург, 195067, Россия

Даурен Еркекулы Жумабек — студент 6-го курса

Для контактов: Джамия Еркиновна Исаханова,
djamilya.issakhanova@gmail.com

NAO "Kazakh National Medical University named after S. Asfendiyarov. S. Asfendiyarov", 94 Tole Bi Street, Almaty, 050000, Kazakhstan

Jamilya Y. Issakhanova — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of ophthalmology, ORCID 0000-0002-2714-1503

Amangul K. Duysenova — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of infectious and tropical diseases, ORCID 0000-0002-3215-7582

O.M. Filatov Municipal Clinical Hospital No. 15 of the Moscow City Health Department, 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia

Aziza Zh. Kurmasheva — ophthalmologist of the ophthalmology department, ORCID 0000-0003-3358-5802

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47 Piskaryovsky Ave., St. Petersburg, 195067, Russia

Dauren E. Zhumabek — 6th year student

For contacts: Jamilya Y. Issakhanova,
djamilya.issakhanova@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-99-107>

Пути повышения эффективности фильтрующей хирургии глаукомы

В.П. Николаенко^{1, 2}, А.В. Антонова^{1, 2} ✉, В.В. Бржеский³

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, 199106, Россия

² СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Учебный переулок, д. 5, Санкт-Петербург, 194354, Россия

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

В статье представлены различные способы повышения эффективности антиглаукомных операций фильтрующего типа. Особое внимание уделяется сохранению здоровой глазной поверхности с помощью назначения оптимальной терапии глаукомы. Длительность заболевания следует обязательно учитывать при выборе гипотензивного вмешательства и построении алгоритма его фармакологического сопровождения, состоящего из предоперационной подготовки, пролонгированного послеоперационного противовоспалительного лечения и кератопroteкции.

Ключевые слова: глаукома; синустрабекулэктомия; хирургия глаукомы; глазная поверхность; противовоспалительное лечение

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

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Николаенко В.П., Антонова А.В., Бржеский В.В. Пути повышения эффективности фильтрующей хирургии глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 99-107. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-99-107>

Ways to improve the effectiveness of glaucoma filtering surgery

Vadim P. Nikolaenko^{1, 2}, Anastasiya V. Antonova^{1, 2} ✉, Vladimir V. Brzhesky³

¹ St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199106, Russia

² City Multidisciplinary Hospital No. 2, 5, Uchebny Lane, St. Petersburg, 194354, Russia

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia
dr.antonova.av@gmail.com

The article presents a variety of ways to increase the efficiency of glaucoma filtering surgery. Special attention is given to maintaining the ocular surface healthy through optimal glaucoma therapy. The duration of the disease should be taken into account when choosing the type of hypotensive surgery and designing an algorithm for its pharmacological support: preoperative preparation, prolonged postoperative anti-inflammatory treatment and cornea protection.

Keywords: glaucoma; trabeculectomy; glaucoma surgery; ocular surface; anti-inflammatory treatment

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

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

For citation: Nikolaenko V.P., Antonova A.V., Brzhesky V.V. Ways to improve the effectiveness of glaucoma filtering surgery. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 99-107 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-99-107>

Цель лечения глаукомы — сохранение адекватных индивидуальным потребностям зрительных функций с минимальными побочными эффектами или без них на весь ожидаемый срок жизни пациента без нарушения его нормальной деятельности при приемлемой стоимости пока достигается лишь одним способом с доказанной эффективностью — снижением внутриглазного давления (ВГД), первым, основным и в идеале единственным этапом которого является медикаментозный [1–5]. Недостаточный эффект гипотензивной терапии и лазерных вмешательств является показанием к хирургической нормализации офтальмотонуса.

В связи с этим закономерно возникает вопрос о возможном влиянии многолетнего интенсивного фармакологического воздействия на результаты хирургии глаукомы, особенно тех ее разновидностей, которые предполагают формирование преэквадриального субконъюнктивального резервуара для оттекающей водянистой влаги. Актуальной задачей является определение прочих местных (в частности, предшествующее, закончившееся неудачей гипотензивное вмешательство, роговично-конъюнктивальный ксероз, длительная консервантная нагрузка) и общих (пол, а также наиболее распространенные у пациентов с глаукомой сахарный диабет и гипертоническая болезнь) факторов риска утраты фильтрации. Но самым важным с практической точки зрения является создание алгоритма мероприятий, повышающих эффективность синустрабекулэктомии (СТЭ).

Границы безопасной для глазной поверхности гипотензивной терапии. Несомненно, главным условием стойкого эффекта операции фильтрующего типа является сохранение здоровой глазной поверхности, что весьма проблематично из-за очевидной причинно-следственной связи между длительной терапией глаукомы и субклиническим воспалением, усилением фибробластической активности покровных тканей глаза и, как следствие, субконъюнктивальным фиброзом [6–17]. Дозо- и экспозиционно-зависимый характер этих изменений формулирует задачу определения границ максимально эффективной и в то же время относительно безопасной для глазной поверхности терапии глаукомы.

Негативное влияние предшествующего консервативного лечения наглядно иллюстрируют результаты выполненных в нашей больнице СТЭ (таблица) [18].

«Полный успех» операции был достигнут у всех пациентов, не успевших начать лечение или получавших монотерапию аналогами простагландина, благодаря минимальной фармакологической и консервантной нагрузке, а также цитопротективному эффекту этого класса гипотензивных молекул в отношении бокаловидных клеток Бехера [19–21].

Последнее обстоятельство ставит под большое сомнение целесообразность отмены аналогов простагландина перед операцией [22], тем более что, по экспериментальным данным, они не вызывают ни существенного воспаления, ни токсико-аллергических реакций [23, 24].

Фиксированная комбинация бета-адреноблокатора и ингибитора карбоангидразы сумела обеспечить «полный успех» операции уже в 75 % случаев.

А считающаяся отечественными и зарубежными экспертами максимально эффективной и в то же время относительно безопасной для глазной поверхности трехкомпонентная терапия глаукомы аналогом простагландина, ингибитором карбоангидразы и бета-блокатором (либо адреномиметиком при встречающейся в 30 % случаев непереносимости бета-блокаторов) снизила этот показатель до 67,5 %, доведя долю пациентов, вынужденных в течение ближайших двух лет возобновить инстилляции гипотензивных препаратов, практически до 30 %.

В связи с этим попытка избежать хирургии путем назначения лечения, включающего все основные группы гипотензивных средств: аналоги простагландина, бета-адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, адреномиметики, является грубой ошибкой. Назначение четвертого препарата не сопровождается аддитивным эффектом, а лишь усугубляет нежелательные побочные реакции, одним из проявлений которых является возрастающий риск утраты фильтрации [25].

Следующий вопрос: как долго может проводиться трехкомпонентное лечение без существенного снижения вероятности успеха предстоящей фильтрующей операции?

Судя по результатам исследования, посвященного стартовому лечению глаукомы (Collaborative Initial Glaucoma Treatment study, CIGTS), продолжительность безопасного для планируемой СТЭ медикаментозного снижения ВГД стремится к нулю [26].

Если же рассматривать стандартную модель этапного лечения глаукомы, то пока накопленные данные литературы о пределах безопасной для планируемого вмешательства длительности местной терапии носят разрозненный характер. Многообразие используемых комбинаций гипотензивных лекарственных средств, содержащих к тому же различные консерванты, индивидуальная реакция пациентов на фармакологическую нагрузку затрудняют сопоставление результатов клинических исследований и выработку профессиональным сообществом единого мнения по этому поводу.

Вероятность неудачи хирургического лечения глаукомы после 3 лет трехкомпонентной терапии (т. е. после 4–5 лет

Таблица. Исход СТЭ при предшествующем использовании некоторых комбинаций лекарственных средств
Table. Outcome of trabeculectomy (TE) when previously using for some drug combinations

Комбинация лекарственных средств Combination of medications	Исход СТЭ, % TE outcome, %			Всего, % Total, %
	полный успех complete success	частичный успех qualified success	полная неудача complete failure	
Аналоги простагландина Prostaglandin analogues	100	0	0	100
Бета-адреноблокатор + ингибитор карбоангидразы/ β-blockers + carbonic anhydrase inhibitors	74,2	19,4	6,4	100
Простагландины + бета-адреноблокатор + ингибитор карбоангидразы Prostaglandin analogues + β-blockers + carbonic anhydrase inhibitors	67,5	27,7	4,8	100

течения болезни) удваивается, а пролонгация фармакологического воздействия до 6 лет в 5 раз повышает риск утраты фильтрации по сравнению с пациентами, срок консервативного ведения которых не превышает 2 мес [12, 13, 27, 28].

Результаты собственных исследований также подтверждают, что трехкомпонентное лечение глаукомы на протяжении 3–6 лет не препятствует дальнейшей хирургической нормализации ВГД и может считаться безопасным для планируемой операции фильтрующего типа [29].

Следует ли из этого вывод об императивном переходе к хирургии после 6 лет терапии?

Нет, такого показания к хирургическому лечению не существует. По сути, единственное основание для выполнения операции — это прогрессирование заболевания из-за неэффективности консервативного и лазерного лечения. Отрицательная динамика может быть выявлена уже в течение первых двух лет наблюдения и послужить основанием для хирургической нормализации офтальмотонуса еще в начальной стадии глаукомы, а может демонстрировать стабильное течение на протяжении 10 и более лет при условии кооперации комплаентного пациента с компетентным и технически оснащенным врачом.

Но в чем следует быть абсолютно уверенным, так это в необходимости предоперационной подготовки глазной поверхности, грамотного выбора пособия и пролонгированного противовоспалительного сопровождения пациентов с длительностью консервативного лечения, превышающей 6 лет.

Подготовка глазной поверхности к предстоящему вмешательству является важнейшим условием его успеха. Эффективная предоперационная профилактика рубцевания формируемых путей оттока водянистой влаги требует не менее месяца, в том числе для вымывания из покровных тканей глаза основного консерванта — бензалкония хлорида.

Одиннадцатый консенсус Всемирной глаукомной ассоциации [5] и двухтомное руководство по хирургии глаукомы под редакцией Т. Shaarawy и соавт. [30] свели воедино немногочисленные данные литературы, что позволило в самых общих чертах сформулировать алгоритм такой подготовки. Он включает в себя частичную или полную отмену консервантной нагрузки, назначение лубрикантов, правда, без указания сроков перехода к такой терапии, лечение дисфункции мейбомиевых желез, дополнение гипотензивной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами или фторметолоном за месяц до операции, отмену гипотензивных средств, обладающих

провоспалительным потенциалом (по мнению авторов, к ним относятся холино- и адреномиметики, а также аналоги простагландина), наконец, как крайнюю меру — замену за 1–2 нед до вмешательства топической терапии приемом пероральных ингибиторов карбоангидразы [22, 31].

Как структурировать и адаптировать этот алгоритм к нашей повседневной клинической практике? Самым простым и доступным каждому офтальмохирургу критерием определения объема адекватной подготовки к СТЭ является сравнение конъюнктивальной инъекции глазного яблока идущего на операцию пациента с эталонными изображениями четырех степеней выраженности этого характерного для заболеваний глазной поверхности симптома (рис. 1).

Даже при минимальных изменениях конъюнктивы за месяц до операции целесообразен переход на бесконсервантные (либо содержащие минимальное количество бензалкония хлорида) или нивелирующие токсический эффект консерванта модифицированные (карбомером, поливиниловым спиртом, производными метилцеллюлозы и др., например, Бринарга®) гипотензивные препараты, вдвое снижающие риск утраты фильтрации [32].

При второй степени выраженности конъюнктивальной инъекции глазного яблока предоперационная подготовка в обязательном порядке должна быть дополнена слезозаменителем для коррекции сопутствующего роговично-конъюнктивального ксероза [33–35], так как синдром сухого глаза, по нашим данным, встречается у 77,9 % пациентов с некомпенсированной глаукомой и является вторым по значимости (после предшествующего, закончившегося неудачей гипотензивного вмешательства) предиктором неудачи конъюнктивальной хирургии [18]. Из числа многочисленных слезозаменителей оптимальны их бесконсервантные составы, к тому же обладающие репаративными свойствами (основанные на натриевой соли высокомолекулярной гиалуроновой кислоты, содержащие декспантенол и др.).

Следующий, третий, уровень конъюнктивальной инъекции служит показанием к заблаговременному (учитывая его отсроченный эффект [36]) назначению 0,1 % раствора фторметолона (Флоас Моно®) для подавления воспаления в покровных тканях глаза. Этот «мягкий» стероид реализует свой антифлогистический эффект через практически не повышающий офтальмотонус механизм транскрепрессии, что крайне выгодно при его использовании у пациентов перед гипотензивной операцией [37–40].

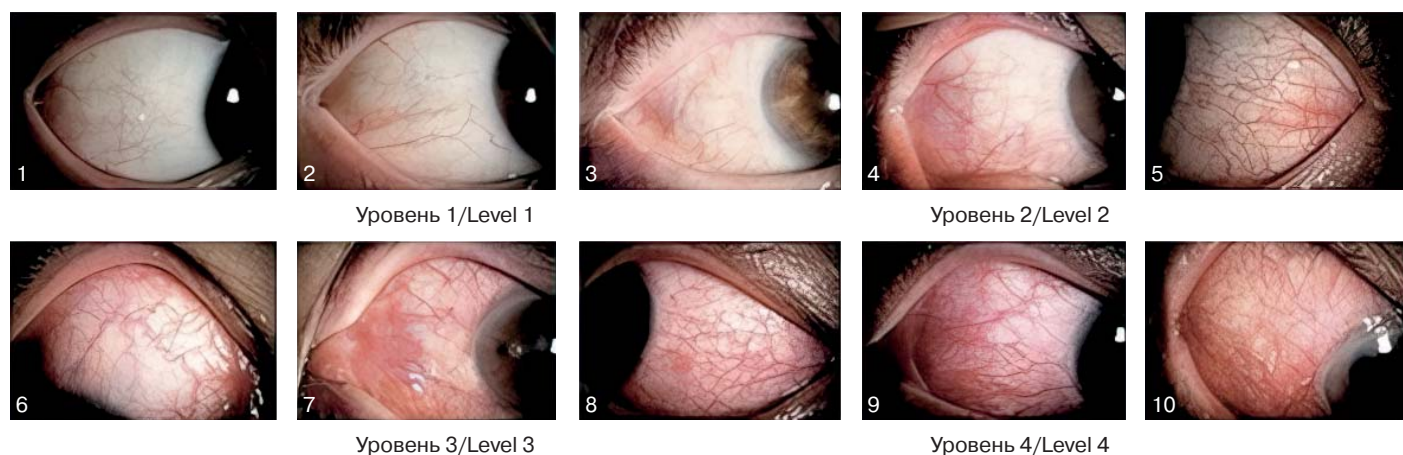


Рис. 1. Стандартные фотографии, используемые для оценки степени конъюнктивальной инъекции глазного яблока
Fig. 1. Standard photos used to assess the degree of conjunctival redness

Предшествующее трабекулэктомии 4-недельное лечение глазной поверхности инстилляциями 0,1 % фторметолона повысило долю успешных исходов СТЭ с 50 до 81 % [41], снизило потребность в манипуляциях с исчезающей фильтрационной подушкой (лазерный сутурилизис, субконъюнктивальный нидлинг с 5-фторурацилом, ревизия зоны операции с аппликацией митомидина) и возврате к гипотензивным препаратам по сравнению с контролем, получавшим 4 нед до трабекулэктомии слезозаменители, в 3 раза [42]. Объяснение кроется в существенном снижении популяции фибробластов и провоспалительных дендритных клеток без сопутствующего угнетения жизнедеятельности бокаловидных клеток Бехера, а также стимуляции синтеза муцинов эпителием глазной поверхности [41–43].

Накопленный нами многолетний опыт хирургического лечения глаукомы и анализ состояния глазной поверхности нуждающихся в операции позволяют рекомендовать переход на бесконсервантные гипотензивные препараты и слезозаменители, а также назначение 0,1 % фторметолона (Флоас Моно®) всем без исключения пациентам за месяц до госпитализации.

Очевидные симптомы и клинические признаки заболеваний глазной поверхности, соответствующие четвертому уровню конъюнктивальной инъекции на эталонных изображениях, служат показанием к дополнению этого алгоритма инстилляциями 0,09 % бромфенака (Броксинак®), оказывающего неоченимую помощь при сопутствующих глаукоме заболеваниях глазной поверхности в силу благоприятного профиля безопасности, а также минимальной фармакологической и консервантной нагрузки при однократном на протяжении суток режиме инстилляций [44].

Реализация алгоритма носит факультативный характер в первые 3 года лечения, желательна после 3 лет и обязательна — после 6 лет трехкомпонентной терапии.

Мы полагаем нецелесообразным проведение подобных мероприятий в случаях, когда Европейское глаукомное общество считает неприемлемым этапное лечение глаукомы, рекомендуя безотлагательное выполнение гипотензивного вмешательства. Это, безусловно, показано при впервые выявленной далеко зашедшей стадии глаукомы, высоких исходных цифрах ВГД (не позволяющих рассчитывать на его адекватное снижение под воздействием топических лекарственных средств и лазерных вмешательств), а также низкой приверженности пациента лечению [1]. Целесообразность хирургической нормализации ВГД, минуя консервативный и лазерный этапы, в таких случаях не вызывает сомнений, а вероятность достижения полного успеха операции, учитывая интактность глазной поверхности, близка к 100 %.

Выбор операции, оптимальной для той или иной модели пациента, конкретной клинической ситуации чрезвычайно важен, так как обеспечивает сопоставимую длительность и выраженность гипотензивного эффекта фильтрующей и дренажной хирургии глаукомы.

Выбор первого по счету вмешательства. Любая стадия первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), некомпенсированной гипотензивной терапией и лазерным лечением у пациентов старше 60 лет, является показанием к «классической» фильтрующей хирургии (непроникающего типа при начальной, проникающего — при любой стадии болезни).

При любой стадии некомпенсированной гипотензивной терапией и лазерным лечением ПОУГ у пациентов среднего (36–60 лет) возраста эффект операции фильтрующего типа может быть усилен имплантацией преэкваториальных мини-шунтов и дренажей, предотвращающих адгезию по-

верхностного склерального лоскута к ложу и тем самым под-держивающих интрасклеральное щелевидное пространство для пассивного и неконтролируемого оттока водянистой влаги в переднее субконъюнктивальное пространство, но бессильных перед рубцеванием и утратой фильтрации.

Показанием к установке клапана Ахмеда, обеспечивающего при определенных значениях офтальмотонуса односторонний ток водянистой влаги в экваториально расположенный резервуар, служит глаукома молодых (до 35 лет включительно), вторичная глаукома, а также первое по счету вмешательство у пациента с ПОУГ на фоне очевидных симптомов и клинических признаков заболеваний глазной поверхности, наиболее ярким проявлением которых служит выраженная конъюнктивальная инъекция, особенно при невозможности адекватной предоперационной подготовки к СТЭ, например при далеко зашедшей стадии болезни с высокими цифрами ВГД. В этом случае ПОУГ, по сути, трансформируется в рефрактерную форму, не поддающуюся лечению традиционной конъюнктивальной хирургией [45].

Выбор повторного гипотензивного вмешательства. Необходимость реоперации у пациента с любой разновидностью открытоугольной глаукомы, независимо от его возраста, является безусловным показанием к имплантации клапана Ахмеда, поскольку предшествующее, утратившее эффект, вмешательство выступает основным фактором риска неудачи планируемой СТЭ, повышая вероятность утраты фильтрации с 5 до 24 % [18].

К установке клапана Ахмеда в качестве реоперации подталкивает сопутствующий синдром сухого глаза, длительное (свыше 6 лет) и неоправданно интенсивное (4 инстилляций гипотензивных капель в сутки) фармакологическое воздействие на глазную поверхность, а также далеко зашедшая стадия глаукомы.

Насколько оправдан наш отказ от реоперации в варианте трабекулэктомии, свидетельствуют длительность предшествующего лечения и кумулятивная консервантная нагрузка у кандидатов на имплантацию клапана Ахмеда, вдвое превышающие аналогичные показатели пациентов, госпитализированных для выполнения первой по счету гипотензивной операции, а также удручающая доля далеко зашедшей (82,7 %) и терминальной (6,6 %) стадий болезни [25, 46, 47].

В то же время пол пациента, наличие псевдоэкзофтальмического синдрома и сахарного диабета, антигипертензивная терапия не являются самостоятельными факторами риска утраты фильтрации и не служат основанием для отказа от конъюнктивальных операций в пользу имплантации клапанных устройств [18, 48].

Хирургия катаракты у пациентов с глаукомой. В рамках рассматриваемой проблемы нельзя обойти вниманием взаимоотношения хирургии катаракты и глаукомы. Даже безукоризненно выполненная факосмульсификация (ФЭК) удваивает риск утраты фильтрации, вынуждая в течение ближайших двух лет возобновлять гипотензивную терапию каждому третьему пациенту, а еще одной трети — прибегнуть к реоперации [1, 49–53]. Поэтому интервал между СТЭ и последующей ФЭК должен составлять не менее 6 мес. И всегда, когда это возможно, сначала следует удалить катаракту, а затем, если нужно, выполнить гипотензивную операцию, учитывая, что, в отличие от экстракции катаракты, особенно через лимбальный разрез, нынешние технологии ФЭК не затрудняют последующую хирургическую нормализацию офтальмотонуса при соблюдении трехмесячного интервала между ними [1].

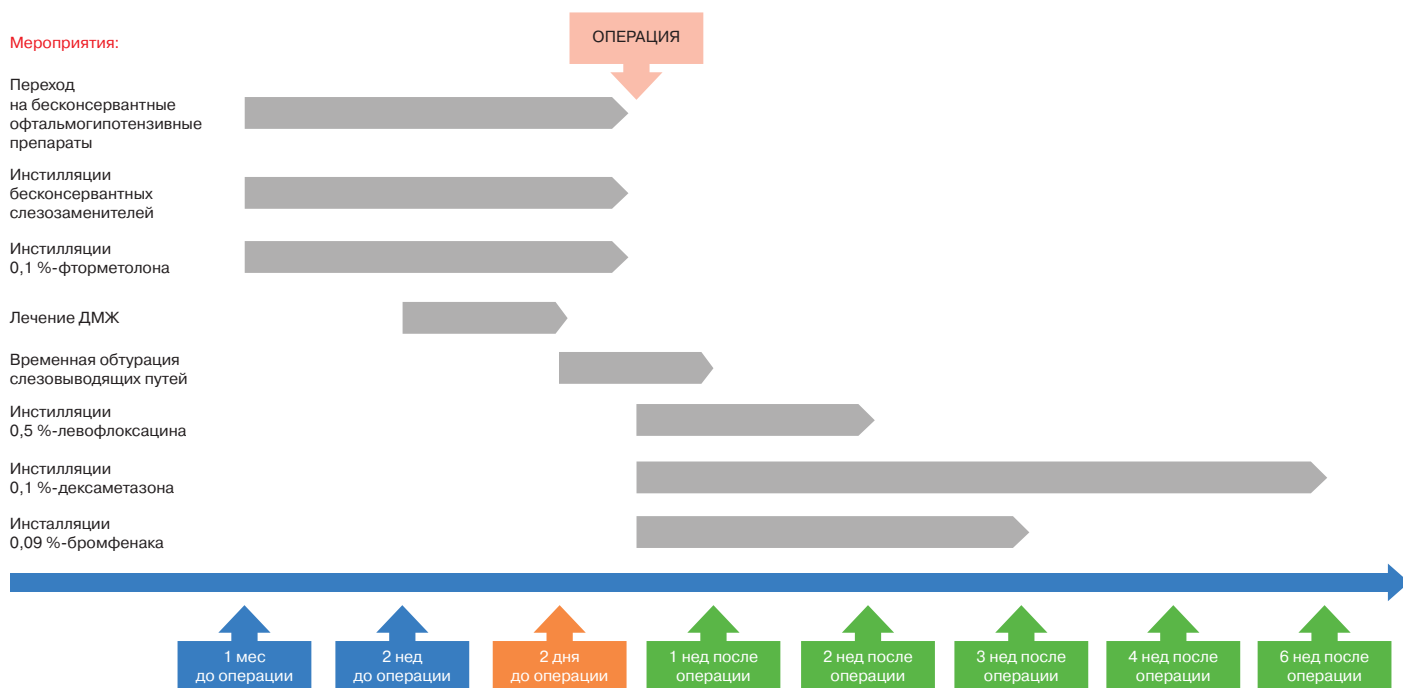


Рис. 2. Алгоритм подготовки глазной поверхности к синустрабекуlectомии. ДМЖ — дисфункция мейбомиевых желез
Fig. 2. Algorithm of the ocular surface preparation for trabeculectomy

Послеоперационное лечение. Непременным условием сохранения достигнутого гипотензивного эффекта СТЭ является адекватное послеоперационное лечение с учетом ее выраженного провоспалительного эффекта, соизмеримого со склеропластической хирургией отслойки сетчатки и существенно превышающего таковой у ФЭК [54]. Длительный многостадийный процесс ранозаживления с его фазой воспаления, сменяющейся на 20–25-е сутки после СТЭ трехмесячной фазой ремоделиции новообразованной рубцовой ткани в зоне фильтрационной подушки [55], объясняет необходимость пролонгированного использования комбинации глюкокортикоида и нестероидного противовоспалительного препарата в попытке предотвратить утрату фильтрации из-за чрезмерного рубцевания зоны операции, обусловленного субклиническим воспалением и усилением фибробластической активности покровных тканей глаза после многолетнего интенсивного фармакологического воздействия.

Даже неосложненное течение раннего послеоперационного периода в отсутствие очевидных факторов риска утраты фильтрации предполагает использование 0,1 % дексаметазона по пролонгированной до 6 нед убывающей схеме с еженедельной отменой одной инстилляции в комбинации с нестероидным противовоспалительным препаратом (0,09 % бромфенак Броксинак® 1 раз в сутки) в первые 3 нед (рис. 2).

Но и на фоне максимальной противовоспалительной терапии примерно через 3 нед после СТЭ обширная разлитая фильтрационная подушка с вероятностью не менее 30 % претерпевает изменения своей морфологии — инкапсуляцию или ее уплощение (вплоть до исчезновения) в связи с ослабевающей фильтрацией водянистой влаги под конъюнктиву (рис. 3).

Первый, относительно благоприятный вариант, по сути, является иллюстрацией общебиологической закономерности заживления функционирующей зоны операции, трансфор-

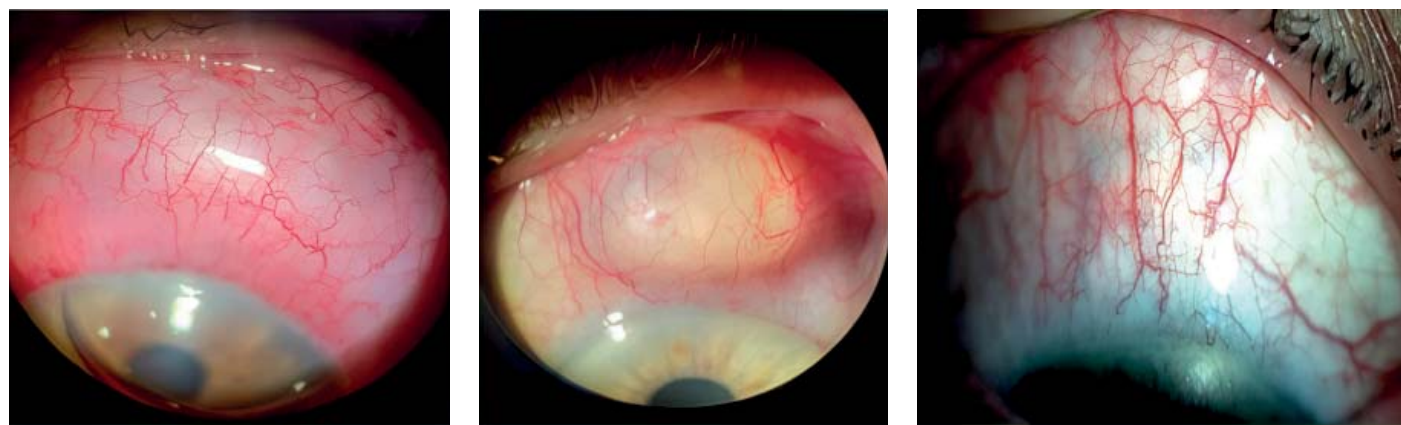


Рис. 3. Варианты морфологии фильтрационной подушки
Fig. 3. Types of bleb morphology

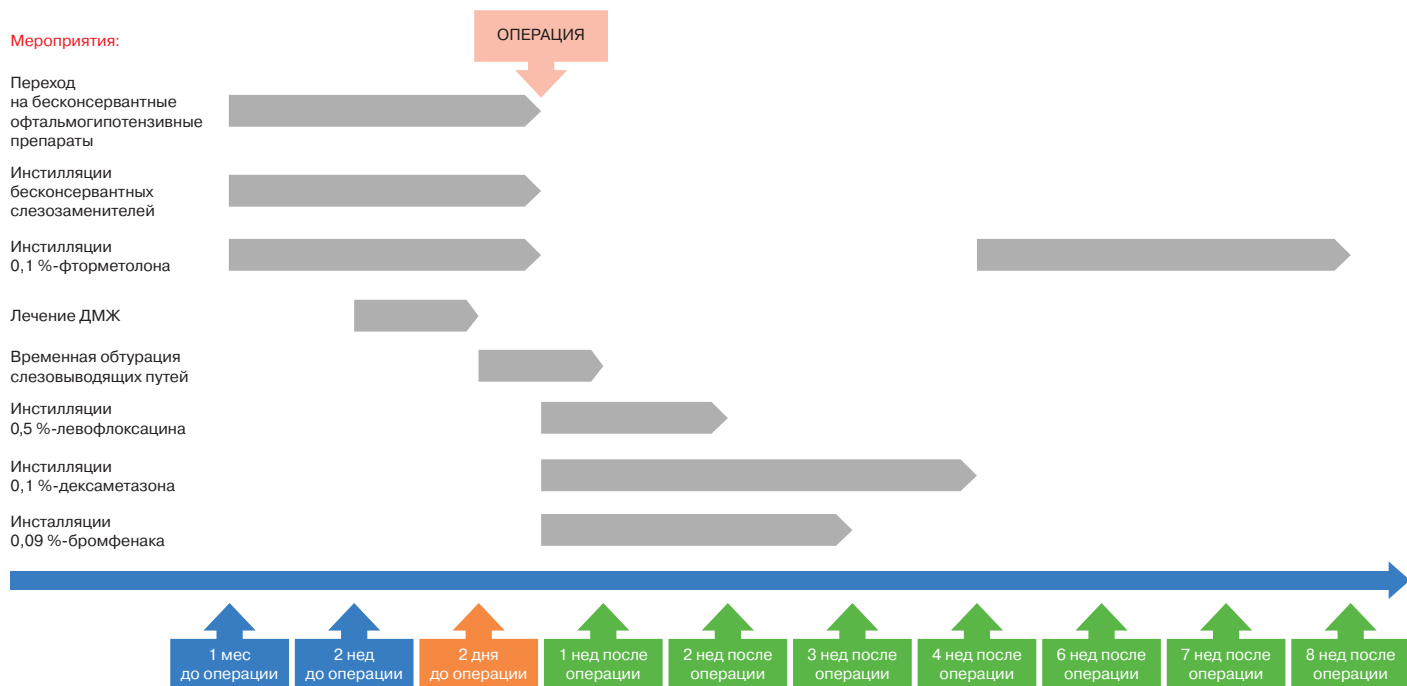


Рис. 4. Алгоритм послеоперационного ведения при инкапсуляции или угрозе ранней утраты фильтрационной подушки

Fig. 4. Algorithm of perioperative treatment of bleb encapsulation or early bleb failure

мирующей обширную разлитую подушку в высокую, четко ограниченную от окружающих тканей (инкапсулированную), но продолжающую эффективно выполнять функцию резервуара для оттекающей водянистой влаги по крайней мере у каждого второго пациента.

Инкапсуляция характерна не только для трабекулэктомии, но и для непроникающей хирургии, а также имплантации клапана Ахмеда, что подтверждает общепатологические закономерности, лежащие в основе возникновения этого состояния.

Патогенетически обоснованное лечение инкапсуляции фильтрационной подушки направлено на подавление воспалительной реакции, фибробластической активности и гиперваскуляризации в зоне операции, в первую очередь путем удлиненного до двух и более месяцев использования глюкокортикоидов. После 4 нед применения 0,1 % дексаметазона пациент переводится на 0,1 % фторметолон (Флоас Моно®) с его адекватным решаемым задачам антифлогистическим эффектом и благоприятным профилем безопасности (рис. 4).

По немногочисленным данным литературы, субтеноновое, внутрикамерное или интравитреальное введение депонированных глюкокортикоидов, а также их пероральный прием в раннем послеоперационном периоде, оправданные у пациентов со вторичной увеальной глаукомой, не повышают эффективность хирургического лечения ПОУГ [56].

Способ поддержания фильтрации субконъюнктивальными инъекциями 5-фторурацила в последние годы теряет популярность в связи с недостаточной эффективностью.

Митомин С по меньшей мере двукратно превосходит 5-фторурацил в плане эффективного поддержания

фильтрации у пациентов с угрозой ее утраты, однако ценой более высокого риска осложнений. К тому же препарат не может использоваться в послеоперационном периоде. Применение митомина у пациентов с низким риском утраты фильтрации не имеет преимуществ перед послеоперационными инъекциями 5-фторурацила.

Ингибиторы ангиогенеза, независимо от пути введения (в каплях, под конъюнктиву, в переднюю камеру или стекловидное тело), мало влияют на исходы хирургического лечения, однозначно не превосходят антиметаболиты, при этом повышая стоимость лечения и порождая проблемы юридического характера [56].

Важным дополнением фармакологического сопровождения является выполняемый врачом в свете щелевой лампы или пациентом в порядке самопомощи пальцевый массаж глазного яблока — это своего рода гидродиссекция молодой рубцовой ткани при кратковременном и существенном подъеме ВГД, не представляющем угрозы для здоровья.

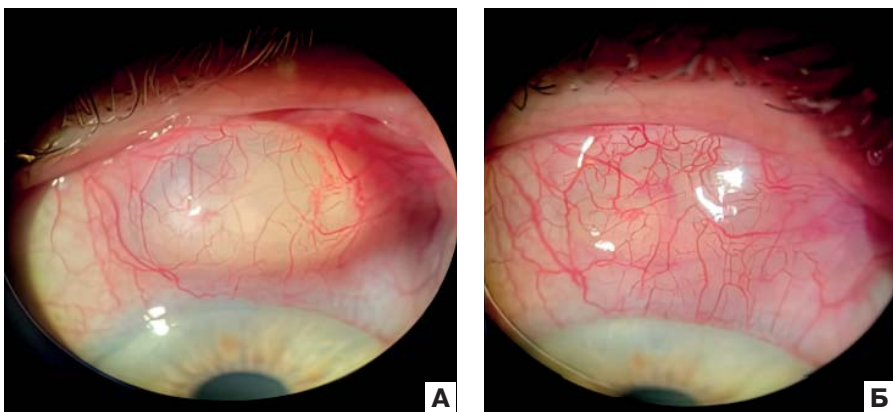


Рис. 5. Субконъюнктивальный нидлинг фильтрационной подушки

Fig. 5. Results of subconjunctival needling of filtering bleb

При отсутствии эффекта от консервативного лечения переходят к нидлингу — механическому разрушению субконъюнктивальных рубцов инъекционной иглой 27–30-го калибра для улучшения оттока водянистой влаги (рис. 5).

Гипотензивная терапия возобновляется лишь при повышении ВГД сверх толерантного для пациента уровня. Осуществляется кратковременное медикаментозное подавление продукции водянистой влаги ингибиторами карбоангидразы, бета-адреноблокаторами, альфа-агонистами.

Что касается ранней утраты фильтрационной подушки, то приходится признать, что во многом она провоцируется дефектами хирургической техники — чрезмерно плотной шовной фиксацией поверхностного склерального лоскута, толщина которого превышает половину склеры, площадью фистулы менее 4 мм², ее блокадой корнем радужки или стекловидным телом при слабости/отсутствии капсулярной поддержки, наконец, гипотонией, обусловленной затяжной отслойкой сосудистой оболочки.

Изложенные фармакологические и механические методы борьбы с инкапсуляцией фильтрационной подушки следует дополнить трансконъюнктивальным лазерным сutureлизисом 1–2 склеральных нейлоновых швов в первые 10–15 сут после СТЭ.

Борьба за сохранение субконъюнктивальной фильтрации оправдана на протяжении 3–4 мес после СТЭ, т. е. в период ремоделиции фильтрационной подушки. В более поздние сроки фармакологическая модуляция ранозаживления, транспальпебральный массаж, субконъюнктивальный нидлинг и лазерный сutureлизис теряют смысл.

Для возобновления оттока водянистой влаги может быть предпринята попытка механического разрушения склеро-склеральных и склеро-конъюнктивальных рубцов инсулиновой иглой либо ревизия зоны операции с последующей реализацией всего описанного выше комплекса послеоперационного лечения. Но, на наш взгляд, предпочтительнее имплантация клапана Ахмеда в соседнем квадранте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня основная задача, стоящая перед выполняющим СТЭ хирургом, — это не столько формирование и сохранение интрасклеральных путей оттока водянистой влаги, сколько реализация целого комплекса приемов, направленных на предотвращение утраты фильтрационной подушки из-за высокой фибробластической и ангиогенной активности покровных тканей глаза, приводящей к грубому рубцеванию и облитерации созданных путей оттока водянистой влаги. К ним относится сохранение здоровой глазной поверхности, выбор адекватного клинической ситуации пособия и активное периоперационное противовоспалительное лечение.

Литература/References

- European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5; Savona. PubliComm; 2020.
- Глаукома первичная открытоугольная. Клинические рекомендации. Москва; 2020. [Primary open angle glaucoma. Clinical Guidelines. Moscow; 2020 (In Russ.).]
- Gedde SJ, Vinod K, Wright MM, et al. American Academy of Ophthalmology preferred practice pattern glaucoma panel. *Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern*. Jan 2020; 128 (1): 71–150. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.10.022
- Tanna AP. Basic and clinical science course. Section 10. Glaucoma. American Academy of Ophthalmology. San Francisco: AAO, 2022–2023.
- Weinreb RN, Ramulu P, Topouzis F, et al. 11th Consensus Meeting: Glaucoma Surgery. World Glaucoma Association, 2019.
- Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology*. 1999; 106 (3): 556–63. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90116-1

- Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology*. 2004; 111 (1): 45–52. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.03.001
- Asbell PA, Potapova N. Effects of topical antiglaucoma medications on the ocular surface. *Ocular Surface*. 2005; 3 (1): 27–40. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70120-9
- Hong S, Lee CS, Seo KY, Seong GJ, Hong Y J. Effects of topical antiglaucoma application on conjunctival impression cytology specimens. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jul; 142 (1): 185–6. doi: 10.1016/j.ajo.2006.02.056
- Servat JJ, Bernardino CR. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue. *Drugs Aging*. 2011 Apr 1; 28 (4): 267–82. doi: 10.2165/1158830-000000000-00000
- Lavin MJ, Wormald RP, Migdal CS, Hitchings RA. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol*. 1990; 108 (11): 1543–8. doi: 10.1001/archophth.1990.01070130045027
- Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112 (11): 1446–54. doi: 10.1001/archophth.1994.01090230060021
- Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112 (11): 1437–45. doi: 10.1001/archophth.1994.01090230051020
- Helin M, Rönkkö S, Puustjärvi T, et al. Conjunctival inflammatory cells and their predictive role for deep sclerectomy in primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2011; 20 (3): 172–8. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181d99ceb0
- Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *J Glaucoma*. 2013; 22 (9): 730–5. doi: 10.1097/IJG.0b013e31825af67d
- Helin-Toivainen M, Rönkkö S, Puustjärvi T, et al. Conjunctival matrix metalloproteinases and their inhibitors in glaucoma patients. *Acta ophthalmologica*. 2015 Mar; 93 (2): 165–71. doi: 10.1111/aos.12550
- Arıttürk N, Oge I, Baris S, et al. The effects of antiglaucomatous agents on conjunctiva used for various durations. *Int. Ophthalmol*. 1996–1997; 20 (1–3): 57–62. doi: 10.1007/BF00212947
- Антонова А.В., Николаенко В.П., Бржеский В.В., Вукс А.А. Факторы, снижающие эффективность синустрабекулэктомии: по материалам Санкт-Петербургского городского офтальмологического центра. *Офтальмологические ведомости*. 2022; 15 (4): 35–44. [Antonova A.V., Nikolaenko V.P., Brzheshkiy V.V., Vuks A.A. Factors influencing the effectiveness of trabeculectomy: following materials of the City Multidisciplinary Hospital No. 2. *Ophthalmology Reports*. 2022; 15 (4): 35–44 (In Russ.).] doi: 10.17816/OV159363
- Agnifili L, Mastropasqua R, Fasanella V, et al. Gland features and conjunctival goblet cell density in glaucomatous patients controlled with prostaglandin/timolol fixed combinations: A case control, cross-sectional study. *J Glaucoma*. 2018; 27 (4): 364–70. doi: 10.1097/IJG.0000000000000899
- Mastropasqua L, Agnifili L, Fasanella V, et al. Conjunctival goblet cells density and preservative-free tafluprost therapy for glaucoma: an in vivo confocal microscopy and impression cytology study. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91 (5): e397–405. doi: 10.1111/aos.12131
- Russ HH, Costa VP, Ferreira FM, et al. Conjunctival changes induced by prostaglandin analogues and timolol maleate: a histomorphometric study. *Arq Bras Oftalmol*. 2007; 70 (6): 910–6. doi: 10.1590/s0004-27492007000600005
- Rodríguez Uña I, Martínez-de-la-Casa JM, Pablo Júlvez L, et al. Perioperative pharmacological management in patients with glaucoma. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2015; 90 (6): 274–84. doi: 10.1016/j.oftal.2014.06.003
- Guenoun JM, Baudouin C, Rat P, et al. In vitro study of inflammatory potential and toxicity profile of latanoprost, travoprost, and bimatoprost in conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46 (7): 2444–50. doi: 10.1167/iovs.04-1331
- Kim EJ, Kim YH, Kang SH, Lee KW, Park YJ. In vitro effects of preservative-free and preserved prostaglandin analogs on primary cultured human conjunctival fibroblast cells. *Korean J Ophthalmol*. 2013; 27 (6): 446–53. doi: 10.3341/kjo.2013.27.6.446
- Обловацкая Е.С., Николаенко В.П. Место дренажа Ахмеда в хирургии глаукомы. Национальный журнал Глаукома. 2022; 21 (2): 35–41. [Oblovatskaya E.S., Nikolaenko V.P. Ahmed valve implant and its place in the surgical treatment of glaucoma. *National journal glaucoma*. 2022; 21 (2): 35–41 (In Russ.).] doi: 10.53432/2078-4104-2022-21-2-35-41
- Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. CIGTS Study Group. 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
- Richter CU, Shingleton, BJ, Bellows AR, et al. The development encapsulated filtering blebs. *Ophthalmology*. 1988 Sep; 95 (9): 1163–8. doi: 10.1016/s0161-6420(88)33041-1
- Garcia-Feijoo J, Sampaulesi JR. A multicenter evaluation of ocular surface disease prevalence in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6: 441–6. doi: 10.2147/OPHTH.S29158

29. Антонова А.В., Николаенко В.П., Бржеский В.В., Вукс А.А. Эффективность синустрабекуlectомии в современной клинической практике. *Клиническая офтальмология*. 2023; 23 (1): 21–6. [Antonova A.V., Nikolaenko V.P., Brzhesky V.V., Vuks A.A. The efficacy of sinustrabeculectomy in the modern clinical practice. *Clinical Ophthalmology*. 2023; 23 (1): 21–6 (in Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-21-26
30. Shaarawy T, Sherwood MB, Crowston JG. *Glaucoma: Medical diagnosis & therapy*. Elsevier Health Sciences, 2009.
31. Taylor R, Batra R, Mohamed S. A national survey of glaucoma specialists on the preoperative (trabeculectomy) management of the ocular surface. *Semin. Ophthalmol*. 2016; 31 (6): 519–25. doi: 10.3109/08820538.2014.986585
32. Chamard C, Larrieu S, Baudouin C, et al. Preservative-free versus preserved glaucoma eye drops and occurrence of glaucoma surgery. A retrospective study based on the French national health insurance information system, 2008–2016. *Acta Ophthalmol*. 2020; 98 (7):e876–e881. doi: 10.1111/aos.14410
33. Сафонова Т.Н., Федоров А.А., Забегайло А.О., Егорова Г.Б., Митичкина Т.С. Лечение синдрома сухого глаза при первичной глаукоме. *Национальный журнал Глаукома*. 2015; 14 (4): 36–43. [Safonova T.N., Fedorov A.A., Zabegaylo A.O., Egorova G.B., Mitichkina T.S. Treatment of dry eye syndrome by primary glaucoma. *National journal Glaucoma*. 2015; 14 (4): 36–43 (In Russ.)].
34. Егорова Г.Б., Аверич В.В. Снижение цитотоксического действия консерванта в составе офтальмогипотензивных препаратов с помощью слезозаместительной терапии. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (3): 48–56. [Egorova G.B., Averich V.V. Reducing cytotoxic action of the preservative employed in ophthalmic hypotensive medications with tear replacement therapy. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134 (3): 48–56 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2018134348
35. Макашова Н.В., Васильева А.Е., Колосова О.Ю. Влияние слезозаместителей на состояние поверхности глаза при длительном использовании гипотензивных средств с консервантами. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (2): 59–65. [Makashova N.V., Vasil'eva A.E., Kolosova O.Yu. Effects of artificial tears on ocular surface in glaucomatous patients with long-term instillation of preserved antiglaucoma eye drops. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134 (2): 59–65 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2018134259-65
36. Nguyen KD, Lee DA. Effect of steroids and nonsteroidal antiinflammatory agents on human ocular fibroblast. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 Aug; 33 (9): 2693–701. PMID: 1386351.
37. Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008; 4 (10): 525–33. <https://doi.org/10.1038/npcrhum0898>
38. Löwenberg M, Stahn C, Hommes DW, Buttgerit F. Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands. *Steroids*. 2008; 73 (9–10): 1025–9. doi: 10.1016/j.steroids.2007.12.002
39. Stewart RH, Smith JP, Rosenthal AL. Ocular pressure response to fluorometholone acetate and dexamethasone sodium phosphate. *Curr Eye Res*. 1984; 3 (6): 835–9. doi: 10.3109/02713688409000796
40. Петров С.Ю., Антонов А.А., Макарова А.С., Вострухин С.В., Сафонова Д.М. Возможности пролонгации гипотензивного эффекта трабекуlectомии. *Вестник офтальмологии*. 2015; 131 (1): 75–81. [Petrov S.Yu., Antonov A.A., Makarova A.S., Vostrukhin S.V., Safonova D.M. Options for prolonging the hypotensive effect of trabeculectomy. *Vestnik oftal'mologii*. 2015; 131 (1): 75–81 (in Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2015131175-81
41. Broadway DC, Grierson I, Stürmer J, Hitchings RA. Reversal of topical antiglaucoma medication effects on the conjunctiva. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114 (3): 262–7. doi: 10.1001/archophth.1996.01100130258004
42. Mastropasqua L, Brescia L, D'Arcangelo F, et al. Topical steroids and glaucoma filtration surgery outcomes: an in vivo confocal study of the conjunctiva. *J Clin Med*. 2022; 11 (14): 3959. doi: 10.3390/jcm11143959
43. Taniguchi J, Sharma A. Fluorometholone modulates gene expression of ocular surface mucins. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97 (8): e1082–e1088. doi: 10.1111/aos.14113
44. Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. Влияние нестероидных противовоспалительных глазных капель на клетки эпителия роговицы и конъюнктивы человека в условиях *in vitro*. *Офтальмология*. 2017; 15 (3): 251–9. [Aleksandrova O.I., Okolov I.N., Khorolskaya Yu.I., Panova I.E., Blinova M.I. Influence of non-steroid antiinflammatory eye drops on the epithelium cells of the cornea and conjunctiva *in vitro*. *Ophthalmology in Russia*. 2017; 15 (3): 251–9 (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2017-3-251-259
45. Николаенко В.П., Бржеский В.В., Антонова А.В. Расширение показаний к имплантации клапана Ахмеда. *Офтальмологические ведомости*. 2023; 6 (2): 83–90. [Nikolaenko V.P., Brzheskiy V.V., Antonova A.V. The extension of indications for the implantation of Ahmed valve. *Ophthalmology reports*. 2023; 16 (2): 83–90 (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV340821
46. Pérez-Bartolomé F, Martínez-de-la-Casa JM, Arriola-Villalobos P, et al. Ocular surface disease in patients under topical treatment for glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2017; 27 (6): 694–704. doi: 10.5301/ejo.5000977
47. Антонова А.В., Николаенко В.П., Бржеский В.В. Реализация каскадного алгоритма лечения глаукомы в Санкт-Петербурге. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2021; 3: 123–8. [Antonova A.V., Nikolaenko V.P., Brzheskiy V.V. Realization of a cascade treatment algorithm for glaucoma in St. Petersburg. *Russian journal of clinical ophthalmology*. 2021; 21 (3): 123–8 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-123-128
48. Антонова А.В., Николаенко В.П., Бржеский В.В., Вукс А.А., Коскин С.А. Влияние некоторых общих заболеваний на изменения глазной поверхности после синустрабекуlectомии. *Офтальмологические ведомости*. 2024; 17 (1): 7–19. [Antonova A.V., Nikolaenko V.P., Brzeskiy V.V., Vuks A.A., Koskin S.A. The influence of some general diseases for changes on the ocular surface after trabeculectomy. *Ophthalmology reports*. 2024; 17(1): 7–19 (In Russ.)]. doi:10.17816/OV568993
49. Husain R, Liang S, Foster PJ, et al. Cataract surgery after trabeculectomy: the effect on trabeculectomy function. *Arch Ophthalmol*. 2012; 130 (2): 165–70. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.329
50. Klink J, Schmitz B, Lieb WE, et al. Filtering bleb function after clear cornea phacoemulsification: a prospective study. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89 (5): 597–601. doi: 10.1136/bjo.2004.041988
51. Ehrnrooth P, Lehto I, Puska P, Laatikainen L. Phacoemulsification in trabeculectomized eyes. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005 Oct; 83 (5): 561–6. doi: 10.1111/j.1600-0420.2005.00499.x
52. Crichton ACS, Kirker AW. Intraocular pressure and medication control after clear corneal phacoemulsification and AcrySof posterior chamber intraocular lens implantation in patients with filtering blebs. *J Glaucoma*. 2001 Feb; 10 (1): 38–46. doi: 10.1097/00061198-200102000-00008
53. Halikiopoulos D, Moster MR, Azuara-Blanco A, et al. The outcome of the functioning filter after subsequent cataract extraction. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2001 Mar-Apr; 32 (2): 108–17. PMID: 11300631
54. Aptel F, Colin C, Kaderli S, et al. Management of postoperative inflammation after cataract and complex ocular surgeries: a systematic review and Delphi survey. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101 (11): 1–10. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310324
55. Khaw PT, Bouremel Y, Brocchini S, et al. The control of conjunctival fibrosis as a paradigm for the prevention of ocular fibrosis-related blindness. "Fibrosis has many friends". *Eye (Lond)*. 2020; 34 (12): 2163–74. doi: 10.1038/s41433-020-1031-9
56. Егоров Е.А., Куроедов А.В., ред. Первичная открытоугольная глаукома. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. [Egorov E.A., Kuroyevov A.V., eds. Primary open-angle glaucoma. National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2023 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: В.П. Николаенко — написание статьи, окончательное одобрение статьи для опубликования; А.В. Антонова — написание статьи; техническое редактирование, оформление библиографии; В.В. Бржеский — научное редактирование.

Authors' contributions: V.P. Nikolaenko — writing of the article, final approval of the article for publication; A.V. Antonova — writing of the article; technical editing, bibliography preparation; V.V. Brzesky — scientific editing.

Поступила: 14.05.2024. Переработана: 16.05.2024. Принята к печати: 17.05.2024

Originally received: 14.05.2024. Final revision: 16.05.2024. Accepted: 17.05.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, 199106, Россия

² СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Учебный переулок, д. 5, Санкт-Петербург, 194354, Россия

Вадим Петрович Николаенко — д-р мед. наук, профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии¹, заместитель главного врача по офтальмологии², ORCID 0000-0002-6393-1289

Анастасия Валерьевна Антонова — ассистент кафедры оториноларингологии и офтальмологии¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0002-2639-2765

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

Владимир Всеволодович Бржеский — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, ORCID 0000-0001-7361-0270

Для контактов: Анастасия Валерьевна Антонова,
dr.antonova.av@gmail.com

¹ St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199106, Russia

² City Multidisciplinary Hospital No. 2, 5, Uchebny Lane, St. Petersburg, 194354, Russia

Vadim P. Nikolaenko — Dr. of Med. Sci., professor, department of otorhinolaryngology and ophthalmology¹, deputy chief physician for ophthalmology², ORCID 0000-0002-6393-1289

Anastasiya V. Antonova — assistant of chair of otorhinolaryngology and ophthalmology¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0002-2639-2765
St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

Vladimir V. Brzesky — Dr. of Med. Sci., head of chair of ophthalmology, ORCID 0000-0001-7361-0270

For contacts: Anastasiya V. Antonova,
dr.antonova.av@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-108-115>

Одномоментная двусторонняя последовательная имплантация мультифокальных ИОЛ с рефракционной целью после ЛАСИК. Клиническое наблюдение

Э.Н. Эскина^{1, 2} ✉, А.В. Белогурова³, А.И. Фисенко^{2, 4}

¹ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Волоколамское ш., д. 91, Москва, 125371, Россия

² Офтальмологическая клиника «Сфера» профессора Э.Н. Эскиной, ул. Старокачаловская, д. 10, Москва, 117628, Россия

³ Офтальмологическая клиника «Ясно вижу», ул. Профсоюзная, д. 76, 117393, Москва

⁴ Краснодарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова, ул. Красных Партизан, д. 6, Краснодар, 350012, Россия

Представлен клинический случай интраокулярной коррекции пресбиопии у пациентки, ранее перенесшей лазерную коррекцию зрения методом LASIK по поводу миопии слабой степени. На момент обращения острота зрения вдаль моно- и бикулярно 1,0, аддидация для близи +2,0 дптр, объективная рефракция sph +0,5 дптр, cyl -0,25 дптр ax 98°, левого глаза — sph +0,75 дптр, cyl -0,25 дптр ax 66°. Пациентке выполнена немедленная последовательная двусторонняя рефракционная замена хрусталиков и имплантация трифокальной дифракционной асферической интраокулярной линзы (ИОЛ) в правый глаз и трифокальной торической дифракционной асферической ИОЛ в левый глаз с применением следующих методик расчета ИОЛ: ASCRS mean IOL power, Shammas formula, Barrett true K formula, Masker formula, Modified Masker formula, Haigis-L formula. Через неделю после операции некорригированная острота зрения и вдаль, и на расстоянии 40 см составляла 1,0, на 70 см — 0,7. Объективная рефракция правого глаза составляла sph +0,0 дптр, cyl -0,75 дптр ax 163°, левого глаза — sph +0,25 дптр, cyl -0,0 дптр. Соблюдение модифицированных алгоритмов интра- и межоперационной работы операционной бригады, подготовка пациентки, тщательный расчет ИОЛ позволили получить прогнозируемый рефракционный результат на обоих глазах с высоким уровнем зрительной удовлетворенности и отсутствием нежелательных послеоперационных явлений. Несмотря на дискуссионность одномоментной бикулярной имплантации ИОЛ, в особенности пациентам с измененными параметрами роговицы, применение современного оборудования, мультиформульного расчета, а также большой накопленный опыт позволили нам добиться великолепного функционального и рефракционного результата.

Ключевые слова: пресбиопия; немедленная последовательная двусторонняя рефракционная замена хрусталиков; мультифокальная ИОЛ

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Эскина Э.Н., Белогурова А.В., Фисенко А.И. Одномоментная двусторонняя последовательная имплантация мультифокальных ИОЛ с рефракционной целью после ЛАСИК. Клиническое наблюдение. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 108-115. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-108-115>

A simultaneous post-LASIK sequential bilateral implantation of multifocal IOLs aimed at refraction correction. A clinical case

Erika N. Eskina^{1, 2}✉, Alena V. Belogurova³, Andrey I. Fisenko^{2, 4}

¹ Academy of Postgraduate Education of the FMBA of Russia, 91, Volokolamsk Hgwy, Moscow, 125371, Russia

² Prof. Eskina Sphere Laser Surgery Clinic, 10, Starokachalovskaja St., 117628, Moscow, Russia

³ "Yasno vizhu" Ophthalmological Clinic, 76 Profsoyuznaya St., 117393, Moscow

⁴ Krasnodar branch of the S.N. Fedorov MNTK "Eye Microsurgery", 6, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia
erika.eskina@sfe.ru

The article presents a clinical example of intraocular presbyopia correction in a patient who previously underwent laser vision correction by LASIK for mild myopia. Before the surgery, the distance VA mono- and binocular was 1.0, ADD for reading distance 40 cm +2.0 D, objective refraction sph +0.5 D cyl -0.25 D ax 98°, left eye sph +0.75 D cyl -0.25 D ax 66°. The patient was given a simultaneous bilateral refractive lens exchange with an implantation of a trifocal aspheric intraocular lens in the right eye and a trifocal toric aspheric intraocular lens in the left eye. We used the following IOL calculation formulas: ASCRS mean IOL power, Shammas formula, Barrett true K formula, Masket formula, Modified Masket formula, Haigis-L formula. 1 week postop: UDVA OU = 1.0, UNVA 40 cm = 1.0, UVA 70 cm = 0.7. The objective refraction OD was sph +0.0, D cyl -0.75 D ax 163°, OS sph +0.25 D, cyl -0.0 D. The compliance with the modified algorithms of pre- and intraoperative behavior of the operating team, thorough preparation of the patient, careful calculation of the IOL allowed us to obtain the predictive refractive result with a high level of visual satisfaction and absence of undesirable postoperative phenomena. The patient underwent the examination with Salzburg reading desk before and after the surgery, to confirm the excellent functional results of the treatment. Despite the fact that simultaneous same day IOL implantation in both eyes, especially in eyes with previously operated corneas, is still disputable, the above case confirms that with modern equipment, precise multi formula calculation, and ample experience help achieve excellent functional and refractive results.

Keywords: presbyopia; immediate sequential bilateral refractive lens replacement; multifocal IOLs

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Eskina E.N., Belogurova A.V., Fisenko A.I. A simultaneous post-LASIK sequential bilateral implantation of multifocal IOLs aimed at refraction correction. A clinical case. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 108-15 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-108-115>

Рефракционная замена прозрачного хрусталика с имплантацией мультифокальных интраокулярных линз (ИОЛ) — набирающий популярность способ коррекции пресбиопии, позволяющий дать пациентам высокие зрительные функции на разных дистанциях и, таким образом, обеспечить независимость от очков [1]. При планировании такого типа операций дискуссионным остается вопрос о возможности выполнения операции в один день на обоих глазах (немедленная последовательная двусторонняя хирургия хрусталиков, НПДХК) и сопряженных с этим решением рисков либо, чему в настоящее время отдается предпочтение, проведении хирургии хрусталиков поэтапно на каждом глазу с интервалом между операциями от нескольких дней до нескольких недель, что называется отсроченной последовательной двусторонней хирургией хрусталика [2]. Альтернативная процедура включает в себя хирургическое вмешательство на обоих глазах в один и тот же день, разделенное на две самостоятельные операции [3]. Хотя НПДХК все чаще выполняется в некоторых странах [4], обеспечивая достаточно значимое повышение комфорта для пациента и экономию средств и времени, в большинстве отечественных национальных руководств по клинической практике эта процедура не рекомендуется из-за опасений, связанных с риском развития осложнений [5], а также в связи с нежеланием получения двойной рефракционной ошибки. Тем не менее в послед-

ние годы появилось достаточное количество публикаций в рецензируемых журналах, подтверждающих не только возможность проведения НПДХК, но и ее целесообразность и безопасность [6], а также возможность достижения высокой рефракционной предсказуемости [7].

Отдельную сложность при планировании интраокулярной коррекции пресбиопии представляет наличие у пациентов ранее проведенных кераторефракционных вмешательств. Для таких глаз характерны высокие аберрации роговицы, увеличивающие риски оптических феноменов после имплантации мультифокальных ИОЛ [8], а также сложности с предсказуемостью рефракционного результата в послеоперационном периоде в связи с изменением эффективной позиции линзы [9]. При этом пациенты данной категории, особенно молодые пресбиопы, перенесшие лазерную коррекцию зрения в анамнезе, часто предъявляют высокие требования к качеству зрения, имеют завышенные ожидания в отношении рефракционного результата, запрос на независимость от очков на всех расстояниях и потребность в получении высоких зрительных функций в минимально возможные сроки, что обуславливает актуальность проведения немедленной последовательной двусторонней рефракционной замены хрусталиков.

Описание клинического случая. Пациентка П., 45 лет, обратилась в клинику с жалобами на низкое зрение вблизи,

потребность в очках на близкой дистанции, что значительно снижало качество ее жизни. В анамнезе миопия с 10 лет, пользовалась очковой и контактной коррекцией. В 2010 г. пациентке была проведена лазерная коррекция зрения (ЛКЗ) методом LASIK на оба глаза. Со слов пациентки, до ЛКЗ она имела миопию -3,5 дптр на правом глазу и -1,5 дптр на левом. На момент обращения пациентка пользовалась очками для чтения +2,0 дптр на оба глаза. Соматический статус, наследственность, аллергоанамнез не отягощены.

Пациентке было проведено расширенное офтальмологическое обследование с целью планирования и прогнозирования послеоперационного результата, а также для исключения противопоказаний к мультифокальной интраокулярной коррекции и включало визометрию с определением зрения на разных дистанциях (некорригированная острота зрения, НКОЗ; максимальная корригированная острота зрения, МКОЗ), определение резервов аккомодации, бинокулярного зрения, определение ведущего глаза, пневмотонометрию, оптическую биометрию (IOL Master 700, Carl Zeiss, Германия), статическую автоматическую периметрию по программе SITA Standard 24-2 (Humphrey III 860, Carl Zeiss, Германия), кератотопографию с aberromетрией (Sirius, Schwind, Германия), биомикроскопию, офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза с осмотром центральной и

периферической зон сетчатки, оптическую когерентную томографию по протоколам Macular Cube 512×128 и HD 21 Line Raster (Cirrus 5000 Angioplex, Carl Zeiss, Германия), ультразвуковое В-сканирование. Дополнительно было проведено исследование скорости и других параметров чтения на приборе Salzburg Reading Desk (SRD Vision, США) с определением минимального размера текста для чтения, остроты зрения и скорости чтения, а также оценка слезопродукции.

Результаты обследования на момент первичного осмотра представлены в таблице 1.

Биомикроскопия обоих глаз: положение глаз правильное, веки и конъюнктивы не изменены, отделяемого нет, роговица прозрачная, клапан адаптирован, края клапана ровные, субклапанное пространство чистое, строма роговицы прозрачная, передняя камера средней глубины, влага чистая, хрусталики прозрачные, стекловидное тело прозрачное, задней отслойки стекловидного тела нет. Офтальмоскопия: диск зрительного нерва бледно-розовый, контуры четкие, экскавация физиологическая, ход и калибр ретинальных сосудов не изменены, в макулярной области рефлекс четкий, на периферии сетчатки патологических изменений нет. ОКТ не выявило аномалий центральной зоны сетчатки. Периметрические индексы находились в пределах нормативных значений. Выставлен диагноз: OD — оперированная лазером

Таблица 1. Данные обследования пациентки при первичном визите
Table 1. Examination data at first visit

Параметр Parameter	Правый глаз (OD) Right eye	Левый глаз (OS) Left eye	Оба глаза (OU) Both eyes
НКОЗ UDVA	1,0	1,0	1,0
МКОЗ BCVA			
Аutoreфрактометрия Refractometry	sph +0,25 D	sph +0,25 D, cyl -0,25 D ax 178°	
Аutoreфрактометрия при циклоплегии Cycloplegic refraction	sph +0,5 D, cyl -0,25 D ax 98°	sph +0,75 D, cyl -0,25 D ax 66°	
Астигматизм передней поверхности роговицы Anterior surface astigmatism	-0,75 D * 164°	-1,5 D * 180°	
Тотальный астигматизм Δ Total Keratometry	-0,81 D * 159°	-0,98 D * 5°	
Острота зрения на 40 см Visual acuity at 40 cm	0,3 add +2,5 D = 1,0	0,3 add +2,5 D = 1,0	0,4 add + 2,5 D = 1,0
Острота зрения на 70 см Visual acuity at 70 cm	0,5 add +1,25 D = 0,7	0,5 add +1,25 D = 0,7	0,5 add +1,25 D = 0,8
Запас относительной аккомодации, дптр Accommodation reserve, D	0	0	0
Ведущий глаз Dominant eye		Левый Left	
Длина передне-задней оси, мм Axial length, mm (IOL Master 700)	23,70	23,87	
Тест Ширмера 2, мм Schirmer test 2, mm	32	14	
Среднее время разрыва слезной пленки, с Mean tear film rupture time, s	9,9	7,9	
Минимальный размер текста для близи Minimal reading font size	0,32	0,4	0,5
Острота зрения вблизи без коррекции Visual acuity for near log MAR	0,45	0,37	0,27
Количество слов за минуту чтения без коррекции Words per minute of reading without correction	12	6,9	41
Количество символов за минуту чтения без коррекции Symbols per minute of reading without correction	73	41,4	92
Количество допущенных ошибок за время чтения без коррекции Number of mistakes made during reading without correction	0	0	2

миопия средней степени, состояние после LASIK; OS — оперированная лазером миопия слабой степени, состояние после LASIK; OU — пресбиопия.

На кератотопограммах правого и левого глаза визуализируются паттерны, характерные для оперированной рого-

вицы с укручением на периферии в проекции края клапана и уплощением в центре оптической зоны (рис. 1, 2).

На рисунке 3 представлены снимки aberrаций передней поверхности роговицы правого и левого глаза соответственно: сферическая aberrация справа составила 0,46 и

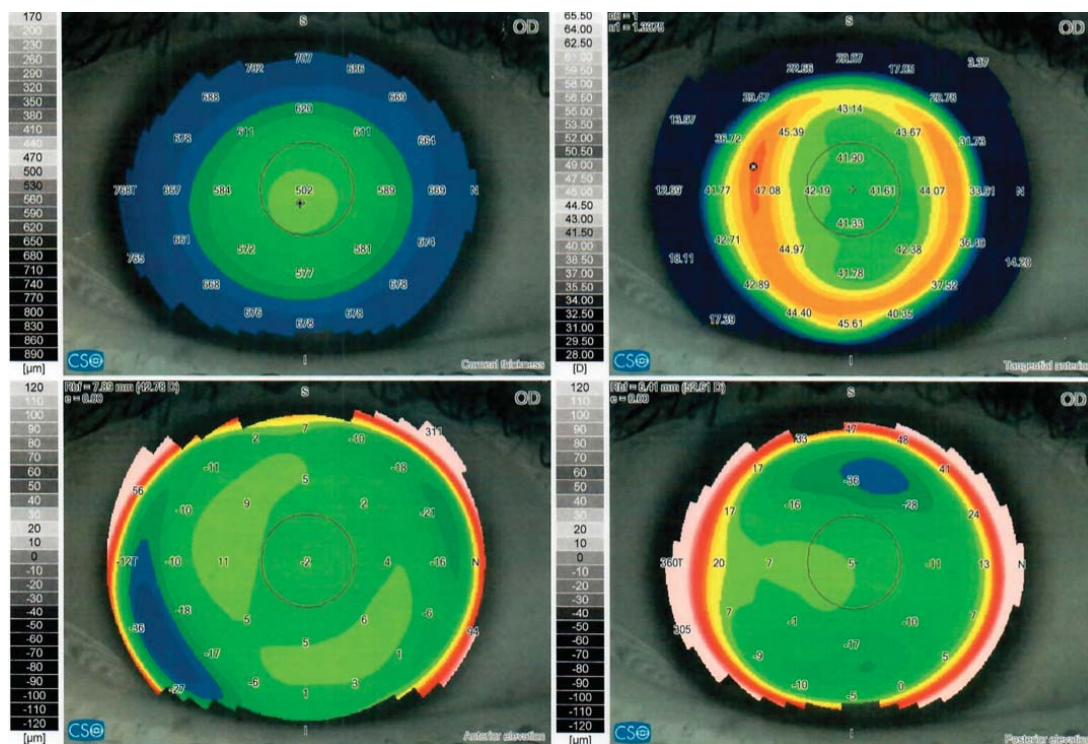


Рис. 1. Кератотопограмма роговицы правого глаза (Sirius CSO)

Fig. 1. Topogram of the right eye (Sirius CSO)

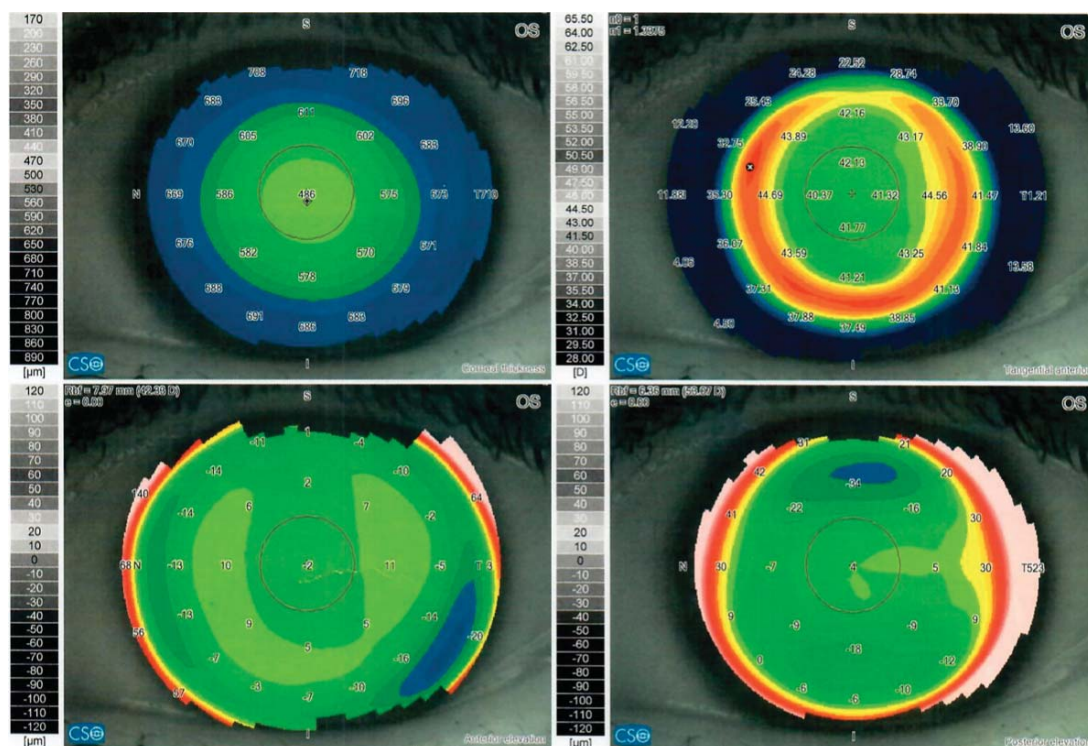


Рис. 2. Кератотопограмма роговицы левого глаза (Sirius CSO)

Fig. 2. Topogram of the left eye (Sirius CSO)

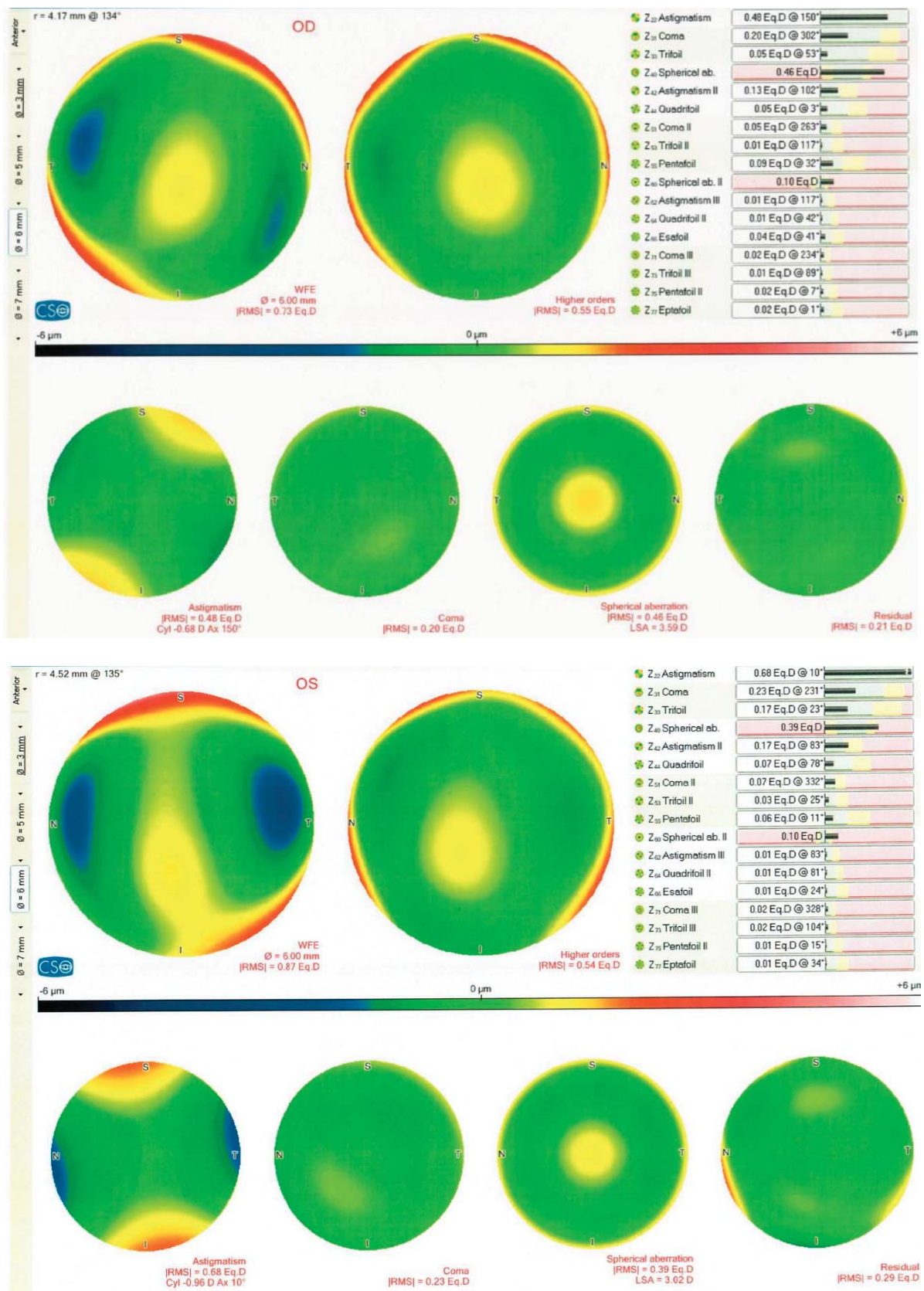


Рис. 3. Аберрограмма правого глаза и левого глаза
Fig. 3. The aberrometry of right and left eyes

слева — 0,39 Eq. D. дптр на обоих глазах; значения остальных аберраций не выходили за пределы среднестатистических значений в популяции.

По просьбе пациентки и с ее согласия после разъяснения всех рисков было принято решение о проведении интраокулярной коррекции пресбиопии путем немедленной последовательной двусторонней рефракционной замены

хрусталиков с имплантацией дифракционной трифокальной ИОЛ на правом глазу и дифракционной трифокальной торической ИОЛ — на левом.

Расчет ИОЛ проведен по нескольким формулам, предлагаемым для использования у пациентов после перенесенных кераторефракционных операций [10] (табл. 2).

Таблица 2. Расчет ИОЛ при планировании интраокулярной коррекции пациентки
Table 2. IOL calculation for intraocular correction

Калькулятор/ формула Calculator/formula	Сила ИОЛ IOL power	Прогнозируемая рефракция, дптр Target ametropy, D	Сила ИОЛ IOL power	Прогнозируемая рефракция, дптр Target ametropy, D
Параметры Parameters	Правый глаз (OD) Right eye		Левый глаз (OS) Left eye	
Выбранная сила ИОЛ IOL power	+24,5		+24,0	
ASCRS mean IOL power	24,14	0	24,24	0
Shammas formula	24,0 24,5	0,27 -0,09	24,0 24,5	0,42 0,06
Barrett True K formula	24,0 24,5	0,04 -0,33	24,0 24,5	0,12 -0,25
Masket formula	24,0 24,5	0,15 -0,19	24,0 24,5	0,13 -0,21
Modified Masket formula	24,5 25,0	0,11 -0,24	24,5 25,0	0,07 -0,28
Haigis-L formula	24,0	0	24,03	0

Таблица 3. Данные обследования пациентки через неделю после операции
Table 3. Examination data at 1 week after surgery

Параметр Parameter	Правый глаз (OD) Right eye	Левый глаз (OS) Left eye	Оба глаза (OU) Both eyes
НКОЗ UDVA	1,0	1,0	1,5
МКОЗ BCVA			
Авторефрактометрия Refractometry	sph +0,0, cyl -0,5 ax 163°	sph +0,25	
Острота зрения на 40 см Visual acuity at 40 cm	0,9–1,0	0,9	1,0
Острота зрения на 70 см Visual acuity at 70 cm	0,5	0,7	0,7
Минимальный размер текста без коррекции Minimal reading font size without correction	0,63	1	1
Острота зрения вблизи без коррекции Near visual acuity without correction log MAR	0,17	-0,01	0,01
Количество слов за минуту чтения без коррекции с 40 см Words per minute of reading without correction at 40 cm	112	87	120
Количество символов за минуту чтения с 40 см без коррекции Symbols per minute of reading without correction at 40 cm	632	560	704
Количество допущенных ошибок за время чтения с 40 см Number of mistakes made during reading without correction at 40 cm	0	0	2

Торическая ИОЛ на левый глаз была рассчитана дополнительно с помощью онлайн-калькулятора производителя ИОЛ.

После стандартного предоперационного общесоматического обследования и подготовки пациентки проведена операция: немедленная последовательная двусторонняя рефракционная замена хрусталиков по стандартной методике факэмульсификации с имплантацией ИОЛ одним хирургом на хирургической офтальмологической системе Stellaris Elite (Bausch and Lomb, США). На правый глаз была подобрана ИОЛ Alcon IQ PanOptix 24,5 дптр, на левый глаз — Alcon IQ PanOptix toric TFNT20 +24,0 дптр ах 95°, прогнозируемый остаточный астигматизм +0,05 дптр ах 95°. При проведении хирургического лечения учитывался модифицированный алгоритм НПДХК [6]. Операции были осуществлены с промежутком 30 мин с обработкой контактирующих с пациентом поверхностей, полной заменой инструментов, устройств, расходных материалов, растворов и медикаментов из разных партий. Использовались преимущественно одноразовые инструменты. Многообразие инструментов (векорасширитель и зажим для обработки операционного поля) были взяты из разных циклов стерилизации, разные для двух глаз. За данный промежуток времени пациентка была осмотрена анестезиологом и хирургом. Было получено подтверждение от пациентки о сохранении желаний выполнения хирургического вмешательства на втором глазу в тот же день, подписано информированное добровольное согласие, произведен осмотр прооперированного глаза за щелевой лампой с целью исключения ранних нежелательных послеоперационных реакций. Затем выполнена замена хрусталика на втором глазу с имплантацией выбранной ИОЛ. Назначена местная противовоспалительная и антибактериальная терапия с использованием препаратов из группы фторхинолонов, глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первые сутки у пациентки не отмечено послеоперационных не-

желательных явлений. Результаты осмотра через неделю представлены в таблице 3. Рефракция правого глаза составляла sph +0,0 дптр, cyl -0,75 дптр, ах 1630, левого глаза — sph +0,25 дптр, cyl -0,0 дптр.

Биомикроскопия обоих глаз: положение глаз правильное, веки и конъюнктивы не изменены, отделяемого нет, роговица прозрачная, клапан адаптирован, края клапана ровные, субклапанное пространство чистое, строма роговицы прозрачная, передняя камера глубокая, влага чистая, ИОЛ располагаются центрально в капсульном мешке, торические метки ИОЛ на левом глазу соответствуют расчетным показателям, стекловидное тело прозрачное, задней отслойки стекловидного тела нет, при офтальмоскопии — диск зрительного нерва бледно-розовый, контуры четкие, экскавация физиологическая, ретинальные сосуды в ходе и калибре не изменены, в макулярной области рефлекс четкий, на периферии сетчатки патологических изменений нет. ОКТ не выявила аномалий центральной зоны сетчатки.

Для более наглядного представления ежедневных зрительных возможностей пациентки были исследованы параметры чтения текста, соответствующего газетному шрифту (размер 0,5). В таблице 4 представлены данные показатели до и после проведения операции.

Выявлено, что у пациентки значительно увеличилась скорость чтения за счет увеличения скорости бинокулярного распознавания слов и символов в минуту, выросла острота зрения вблизи. Субъективно пациентка отмечала значительное улучшение качества зрения на всех расстояниях монокулярно и особенно бинокулярно.

В отдаленном послеоперационном периоде у пациентки были побочные зрительные эффекты в виде незначительных световых ареолов при ярком солнечном освещении и повышенном утомлении, которые не влияли на ее зрительную работоспособность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данном клиническом примере продемонстрировано проведение интраокулярной коррекции пресбиопии у пациентки, перенесшей кераторефракционную операцию, имеющей высокую остроту зрения вдаль, путем выполнения одновременной последовательной двусторонней замены хрусталиков и имплантации мультифокальных ИОЛ с рефракционной целью. Соблюдение модифицированных алгоритмов интра- и межоперационного поведения операционной бригадой, подготовка пациентки, тщательный расчет ИОЛ позволили получить прогнозируемый рефракционный

Таблица 4. Параметры чтения на приборе SRD Vision при размере шрифта 0,5 до и через неделю после операции, бинокулярно

Table 4. Reading parameters on the SRD Vision device at the font size 0,5 before and 1 week after surgery, binocularly

Параметры Parameters	До операции Before operation	После операции After operation
Острота зрения вблизи без коррекции Near visual acuity without correction log MAR	0,31	0,01
Количество слов за минуту чтения с 40 см Words per minute of reading at 40 cm	41	269
Количество символов за минуту чтения с 40 см Symbols per minute of reading at 40 cm	233	1422
Время чтения заданного фрагмента текста, с Reading time for a given text fragment, s	19,0	3,8
Количество допущенных ошибок за время чтения с 40 см Number of mistakes made while reading at 40 cm	2	0

результат с отсутствием нежелательных послеоперационных явлений.

Литература/References

- Schallhorn SC, Schallhorn JM, Pelouskova M, et al. Refractive lens exchange in younger and older presbyopes: comparison of complication rates, 3 months clinical and patient-reported outcomes. *Clin Ophthalmol.* 2017 Aug 28; 11: 1569–81. doi: 10.2147/OPTH.S143201
- Spekreijse LS, Nuijts RMA. An update on immediate sequential bilateral cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2023 Jan 1; 34 (1): 21–6. doi: 10.1097/ICU.0000000000000907
- Arshinoff SA. Same-day cataract surgery should be the standard of care for patients with bilateral visually significant cataract. *Surv Ophthalmol.* 2012 Nov; 57 (6): 574–9. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.05.002
- Singh G, Grzybowski A. Evolution of and developments in simultaneous bilateral cataract surgery. Update 2020. *Ann Transl Med.* 2020 Nov; 8 (22): 1554. doi: 10.21037/atm-20-3490
- Grzybowski A, Wasinska-Borowiec W, Claoué C. Pros and cons of immediately sequential bilateral cataract surgery (ISBCS). *Saudi J Ophthalmol.* 2016 Oct-Dec; 30 (4): 244–9. doi: 10.1016/j.sjopt.2016.09.001
- Покровский Д.Ф. Немедленная последовательная двусторонняя хирургия катаракты: за и против. *Клиническая практика.* 2021; 12 (4): 75–9. [Pokrovsky D.F. Immediately sequential bilateral cataract surgery: Pros and cons. *Journal of clinical practice.* 2021; 12 (4): 75–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/clinpract89585>
- Hannan SJ, Schallhorn SC, Venter JA, Teenan D, Schallhorn JM. Immediate sequential bilateral surgery in refractive lens exchange patients: clinical outcomes and adverse events. *Ophthalmology.* 2023 Apr 20; S0161-6420(23)00279-8. doi: 10.1016/j.opthta.2023.04.013
- Blaylock JF, Hall BJ. Refractive outcomes following trifocal intraocular lens implantation in post-myopic LASIK and PRK eyes. *Clin Ophthalmol.* 2022 Jul 1; 16: 2129–36. doi: 10.2147/OPTH.S370061
- Cobo-Soriano R, Ortega-Usobiaga J, Rodríguez-Gutiérrez B, et al. Trifocal intraocular lens implantation in eyes with previous corneal refractive surgery for myopia and hyperopia. *J Cataract Refract Surg.* 2021 Oct 1; 47 (10): 1265–72. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000637
- Anders P, Anders LM, Barbara A, et al. Intraocular lens power calculation in eyes with previous corneal refractive surgery. *Ther Adv Ophthalmol.* 2022 Aug 30; 14: 25158414221118524. doi: 10.1177/25158414221118524

Вклад авторов в работу: Э.Н. Эскина — написание и редактирование статьи; А.В. Белогурова — сбор данных и написание статьи; А.И. Фисенко — сбор и анализ данных.

Authors' contribution: E.N. Eskina — writing and final editing of the article; A.V. Belogurova — data collection and writing of the article; A.I. Fisenko — data collection and analysis.

Поступила: 22.03.2024. Переработана: 15.04.2024. Принята к печати: 16.04.2024

Originally received: 22.03.2024. Final revision: 15.04.2024. Accepted: 16.04.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Волоколамское ш., д. 91, Москва, 125371, Россия

² Офтальмологическая клиника «Сфера» профессора Э.Н. Эскиной, ул. Старокачаловская, д. 10, Москва, 117628, Россия

³ Офтальмологическая клиника «Ясно вижу», ул. Профсоюзная, д. 76, 117393, Москва

⁴ Краснодарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова ул. Красных Партизан, д. 6, Краснодар, 350012, Россия

Эрика Наумовна Эскина — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии¹, руководитель², ORCID 0000-0001-7714-6196

Алена Вячеславовна Белогурова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог³, ORCID 0000-0003-4434-7404

Андрей Иванович Фисенко — заведующий операционным блоком², хирург-офтальмолог⁴

Для контактов: Эрика Наумовна Эскина,
erika.eskina@sfe.ru

¹ Academy of Postgraduate Education of the FMBA of Russia, 91, Volokolamsk Hgwy, Moscow, 125371, Russia

² Prof. Eskina Sphere Laser Surgery Clinic, 10, Starokachalovskaja St., 117628, Moscow, Russia

³ "Yasno vizhu" Ophthalmological Clinic, 76 Profsoyuznaya St., 117393, Moscow

⁴ Krasnodar branch of the S.N. Fedorov MNTK "Eye Microsurgery", 6, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia

Erika N. Eskina — Dr. of Med. Sci., professor of chair of ophthalmology¹, head², ORCID 0000-0001-7714-6196

Alyona V. Belogurova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist³, ORCID 0000-0003-4434-7404

Andrey I. Fisenko — head of the surgical department², surgeon⁴

For contacts: Erika N. Eskina,
erika.eskina@sfe.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-116-120>



Мукормикоз как осложнение коронавирусной инфекции COVID-19: глазная симптоматика

А.Э. Бабушкин ✉, Л.И. Гилемзянова, И.П. Пономарев

Уфимский НИИ глазных болезней БГМУ Минздрава России, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Коронавирусная инфекция (COVID-19) вызывает иммуносупрессивное состояние и увеличивает риск присоединения вторичных инфекций, в частности грибковых, таких как мукормикоз (ММ). Врачи должны быть осведомлены о возможности развития ММ у пациентов с COVID-19. Отсутствие специфических жалоб и клинических симптомов, а также редкость заболевания, особенно в развитых странах с нежарким климатом, часто не позволяют выявить ММ на стадии первичного осмотра, поэтому обнаружение возбудителя (мицелий зигомицет) играет ключевую роль в постановке диагноза. Поражение глаз при ММ наблюдается более чем в 70% случаев. Наиболее частыми глазными проявлениями являются блефароптоз, офтальмоплегия, экзофтальм, инъекция и хемоз конъюнктивы. Нередко отмечается боль в глазу, орбитальный целлюлит или флегмона орбиты, сопровождающаяся снижением зрения. Для эффективного лечения этого тяжелого инфекционного осложнения коронавирусной инфекции в виде глубокого и агрессивного микоза необходим междисциплинарный подход. Основой комплексного лечения (с использованием антимикотических средств и симптоматической терапии) является хирургическая санация очагов инфекции в виде удаления пораженных некротизированных тканей. Прогноз всегда очень серьезный.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; COVID-19; осложнение; иммуносупрессивное состояние; риск присоединения вторичных инфекций; мукормикоз; поражение глаз

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бабушкин А.Э., Гилемзянова Л.И., Пономарев И.П. Мукормикоз как осложнение коронавирусной инфекции COVID-19: глазная симптоматика. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 116-20. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-116-120>

Mucormycosis as a complication of COVID-19 coronavirus infection: eye symptoms

Alexander E. Babushkin ✉, Leisan I. Gilemzianova, Ildar P. Ponomarev

Ufa Eye Research Institute, Bashkir Medical University, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia
virologicdep@mail.ru

COVID-19 causes an immunosuppressive condition and increases the risk of secondary infections, including fungal diseases such as mucormycosis (MM), so doctors should be aware of the possibility of MM development in COVID-19 patients. Since no specific complaints or clinical symptoms exist and the disease is rare, especially in developed countries with a moderate climate, it is often impossible to diagnose MM at the initial examination. Therefore, the detection of the pathogen (mycelium zygomycetes) plays a key role in the diagnosis. Over 70% of MM patients experience eye damages. According to the literature, the most common manifestations thereof are blepharoptosis, ophthalmoplegia, exophthalmos, injection and conjunctival chemosis. Quite often, the patients have eye pains, orbital cellulitis or phlegmon of the orbit, accompanied by a decrease in vision. For the effective treatment of this severe infectious COVID-19 complication, which takes the form of deep and aggressive mycosis, an interdisciplinary approach is necessary. The complex treatment should make use of antimycotic agents and symptomatic therapy, and, essentially, surgical rehabilitation of infection foci by removing the affected necrotic tissues. The prognosis is always very serious.

Keywords: coronavirus infection; COVID-19; complication; immunosuppressive state; risk of secondary infections; mucormycosis; eye damage

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Babushkin A.E., Gilemzianova L.I., Ponomarev I.P. Mucormycosis as a complication of COVID-19 coronavirus infection: eye symptoms. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 116-20 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-116-120>

Мукормикоз (зигомикоз, или «черная плесень») представляет собой агрессивный и глубокий микоз, вызываемый зигомицетами, впервые описан в 1885 г. [1]. Заболевание распространено повсеместно и считается достаточно редким осложнением, возникающим в том числе на фоне коронавируса [2, 3]. Патогенные грибы обитают в почве, компосте, гниющих органических отходах, хлебе. Восприимчивость к нему всеобщая, но значительно чаще страдают люди со сниженной иммунной защитой, поэтому данная патология относится к оппортунистическим микозам. В древности на территории Руси было принято сжигать дома, если в жилище появлялась «черная плесень», которую справедливо считали настоящим ядом, способным убивать жителей. В настоящее время «черная плесень» наибольшее распространение получила в странах Юго-Восточной Азии, что связано с высокой влажностью и температурой [4].

Для мукормикоза (ММ) характерен быстрый инвазивный рост, а повреждение эндотелия кровеносных сосудов является основным звеном патогенеза заболевания. Происходит ангиоинвазия возбудителя, что способствует формированию сосудистого тромбоза с образованием некрозов тканей, а также гематогенной и лимфогенной диссеминации микоза [5].

Основной путь заражения ММ — ингаляционный. К развитию ММ могут привести также обширные повреждения и глубокие ожоги кожных покровов, заражение чрескожным способом может произойти при загрязнении почвой обширных ран, нанесении татуировок в антисанитарных условиях, использовании контаминированного спорами медицинского инструментария (при инъекциях у

наркоманов, применении медицинских зондов), через желудочно-кишечный тракт при потреблении инфицированных продуктов и лекарств [5, 6].

Клиническая картина зависит от вида поражения. В патологический процесс могут вовлекаться различные органы и ткани, чему способствует возможность лимфогенной и гематогенной диссеминации возбудителя. Заболевание может протекать с поражением кожного покрова (кожная форма), кишечника в виде некротического энтероколита (гастроинтестинальная), легких (легочная — формируется мукоромой с неспецифическими рентгенологическими признаками в виде очагов и фокусов) и диссеминированная с вовлечением различных органов при гематогенном распространении инфекции. Для риноцеребральной формы характерна симптоматика синусита, иногда с появлением отделяемого темного цвета из носа, носового кровотечения. Из других специфических признаков болезни следует отметить черный некроз периорбитальных тканей, носовых пазух и хрящей носа пациента, а также твердого и мягкого нёба. При прогрессировании инфекции процесс часто распространяется на глаза и ЦНС. Поражение органа зрения при ММ наблюдается более чем в 70% случаев. Наиболее частыми глазными проявлениями, по данным литературы [6–8], являются блефароптоз, офтальмоплегия, экзофтальм, инъекция и хемоз конъюнктивы (рис. 1).

Нередко отмечается боль в глазу, отек мягких тканей век, орбитальный целлюлит или флегмона орбиты, сопровождающаяся снижением зрения, причем в большинстве случаев до его потери, вплоть до развития

слепоты при поражении зрительного нерва. На глазном дне в ряде случаев отмечают ишемический отек сетчатки с последующей быстро развивающейся атрофией зрительного нерва. Нередко в процесс вовлекается тройничный и лицевой нерв с нарушением чувствительности кожи лица (глубокий некроз может вызвать паралич лицевого нерва) и, как уже указывалось выше, с развитием опущения века [9].

За счет агрессивного инвазивного роста возможно распространение инфекции в ЦНС (головные боли, обмороки, нарушения сознания, кома и пр.). В случае ее поражения при риноцеребральном ММ частым осложнением является тромбоз кавернозного или сагиттального синуса, внутренней сонной артерии с развитием инфаркта мозга, внутричерепные аневризмы и кровоизлияние, церебральный абсцесс, а со стороны глаз (как правило, одного



Рис. 1. Пациент с COVID-19, осложненным риноорбитальным мукормикозом. Флегмона орбиты, блефароптоз и офтальмоплегия (клиническое наблюдение А. Веиси и соавт. [6])

Fig. 1. A patient with COVID-19 complicated by rhino-orbital mucormycosis. Periorbital inflammation, blepharoptosis, and ophthalmoplegia are seen on the left eye (clinical observation of A. Veisi, et al. [6])

глаза) нередко, примерно в 30% случаев, эндофтальмит или панеофтальмит [10].

При легочном варианте ММ пациентов беспокоят одышка, боль в грудной клетке, кашель, лихорадка, кровохарканье вплоть до развития массивного кровотечения. Кожный ММ характеризуется формированием отека, гиперемии, некротических изменений с черным струпом и поражением подкожно-жировой клетчатки (рис. 2), мышц и даже кости. ММ с поражением ЖКТ проявляется тошнотой, рвотой, болями в брюшной полости, вздутием живота, наличием крови в стуле [7, 8].

Летальность от заболевания высокая и в зависимости от формы заболевания составляет 30–40% при кожной и риноцеребральной и 75–95% — при всех остальных формах вследствие массивного легочного или кишечного кровотечения, острой дыхательной недостаточности, перфорации кишечника с развитием перитонита [11].

Заболевание развивается преимущественно у иммунокомпрометированных лиц, распространенность его среди них составляет 2–3%. К факторам риска относится наличие сахарного диабета, длительный прием больших доз кортикостероидов, трансплантация органов и тканей в анамнезе, гемобластозы, проведение химиотерапии при онкологических заболеваниях, СПИД и, как показали наблюдения, также COVID-19 [12, 13].

Актуальность проблемы грибковых поражений, ассоциированных с ковидом, на сегодняшний момент очевид-

на. Следы грибов находят на слизистых и здоровых людей обычно через 2 нед после выздоровления от коронавируса [14]. Известно, что присоединение грибковой инфекции значительно увеличивает вероятность летального исхода при COVID-19: с 16 до 25% [15]. В частности, это напрямую относится к ММ, который является заболеванием, ассоциированным с COVID-19, а конкретнее — с индийским штаммом. При этом ММ чаще всего фиксируется в ослабленном организме у тех, кто уже, казалось бы, вылечился от COVID-19, причем при наличии отрицательного ПЦР-теста [13].

Он активно распространяется в мире, нередко поражая ЦНС. Пневмония, вызванная ММ, преимущественно возникает на фоне приема назначаемых при тяжелой форме COVID-19 антибиотиков и кортикостероидов. Главные факторы, которые влияют на присоединение к COVID-19 грибковых инфекций, — это использование кортикостероидов, которые приводят к снижению иммунитета, а также активное применение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [6, 16]. Бесконтрольное назначение нескольких антибиотиков и в больших дозах при коронавирусной пневмонии способствовало распространению микоза. Широко используемый при COVID-19 дексаметазон подавляет иммунитет и уменьшает воспаление, чтобы не допустить цитокинового шторма (гиперреакции иммунной системы), но при этом большие его дозы и длительное применение могут привести к повышению уровня сахара в крови и развитию грибковой инфекции, причем, конечно же, не только ММ, но и, например, вторичного легочного аспергиллеза — это также заболевание грибковой этиологии (возбудитель — плесневые грибки) [17, 18].

Одной из отличительных черт ММ является поражение слизистых носа, полости рта (особенно твердое и мягкое небо) и органа зрения, что, как правило, сопровождается лихорадкой. В частности, оно проявляется в виде заложенности носа, к которому добавляется неприятный гнилостный запах из него и рта. ММ, первоначально поражая слизистые, может перейти на кости черепа. В отличие от других микозов, ММ довольно быстро распространяется, захватывая все новые области. Через них грибок может проникнуть в головной мозг, что приводит к коме (рис. 3) и летальному исходу [19].

Главная опасность грибковой инфекции заключалась в том, что ее сложно выявить, в частности при пневмонии необходим посев мокроты, а при неправильной диагностике она часто приводит к смерти больного. Наиболее подвержены грибковой инфекции пациенты, у которых есть диабет. Выяснилось также, что пациенты с тяжелым протеканием COVID-19 нередко заражаются грибом, который поражает внутренние органы, причем особенно опасно такое заражение в стационарах, а именно в отделениях интенсивной терапии и реанимации (при ИВЛ) [12, 13, 17, 20].

Впервые вспышка ММ у переболевших ковидом зафиксирована в мае 2021 г. в Индии, где уже заражены десятки тысяч человек, причем инфекция распространилась и на другие страны (Бразилию, Чили и др.), а первые упоминания о нем в РФ стали появляться в мае 2021 г. Для индийского штамма характерна двойная мутация шиповидного белка вируса («традиционного» — китайского с британским, южноафриканским или бразильским). Такой ковид переносится значительно чаще в тяжелой форме, и на его фоне в Индии стал впервые фиксироваться ММ [5, 21, 22].

На стадии первичного осмотра, если нет эпидемии, ММ из-за его редкости, в частности в развитых странах с нежарким климатом, часто не выявляется. Этому способствует отсутствие специфических жалоб и клинических симптомов на начальных стадиях заболевания. Поэтому ключевую роль в



Рис. 2. Пациентка с COVID-19, осложненным риноцеребральным мукормикозом (собственное наблюдение)

Fig. 2. A patient with COVID-19 complicated by rhinocerebral mucormycosis (own observation)

постановке диагноза играет обнаружение возбудителя (мицелий зигомикет). Производят посев и микроскопию патологического отделяемого из ран, мокроты, биопсийного материала, реже крови. Диагностика основана на определении возбудителя в биологическом материале (отделяемое ран, мокрота, биопсийный материал), инструментальных исследованиях — данных компьютерной или магнитно-резонансной томографии, рентгенографии. Но поскольку заболевание прогрессирует очень быстро, то, к сожалению, часто его причину обнаруживают на аутопсии. При выявлении заболевания необходима консультация инфекциониста, ЛОР-врача, невролога, пульмонолога, гастроэнтеролога, челюстного хирурга, иногда требуется помощь нейрохирургов и офтальмологов [8, 23].

Лечение проводится в стационаре, при необходимости — в отделении реанимации и интенсивной терапии. Во всех случаях или, лучше сказать, основой лечения является хирургическая санация очага/-ов инфекции в виде удаления пораженных (некротизированных) тканей (например, челюсти, глаза) в сочетании с приемом антимикотических препаратов (амфотерицин В, итраконазол и т. п.). Только так можно остановить распространение грибка, чтобы он не добрался до головного мозга. Безусловно, важна и симптоматическая терапия (обезболивающие препараты, остановка кровотечения, инфузионная терапия, в частности переливание эритроцитарной массы, отмена иммунодепрессантов, коррекция кетоацидоза при сахарном диабете, противоаллергическая терапия, поскольку ММ — мощный аллерген и пр.). Очень многие пациенты с индийским штаммом нуждаются в ИВЛ [8, 23, 24]. Прогноз заболевания очень серьезный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачи должны быть осведомлены о возможности развития ММ у пациентов с COVID-19. Отсутствие специфических жалоб и клинических симптомов, а также редкость заболевания, особенно в развитых странах с нежарким климатом, часто не позволяют на стадии первичного осмотра выявить ММ, поэтому обнаружение возбудителя (мицелий зигомикет) играет ключевую роль в постановке диагноза. Для эффективного лечения этого тяжелого инфекционного осложнения коронавирусной инфекции в виде глубокого и агрессивного микоза необходим междисциплинарный подход. Основой комплексного лечения (с использованием антимикотических средств и симптоматической терапии) является хирургическая санация очагов инфекции — удаление пораженных некротизированных тканей.

Литература/References

- Багирова Н.С. Инвазивный зигомикоз: эпидемиология и клинические особенности (обзор литературы). *Клиническая онкогематология*. 2016; 9 (1): 84–9. [Bagirova N.S. Invasive zygomycosis: epidemiology and clinical features (review). *Clinical oncohematology*. 2016; 9 (1): 84–9 (In Russ.)]. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-84-89
- Элизбарян И.С., Лазарева Л.А., Семенов Ф.В. и др. Мукормикоз рино-орбитальной локализации у пациентов с постковидным синдромом. Клинико-морфологические особенности. *Российская ринология*. 2023; 31 (1): 66–75. [Elizbaryan I.S., Lazareva L.A., Semenov F.V., et al. Rhinorbital mucormycosis in patients with the post-COVID syndrome. Clinical and



Рис. 3. Пациентка с COVID-19 в состоянии комы. На левой щеке некротические изменения подкожно-жировой клетчатки с черным струпом (собственное наблюдение)

Fig. 3. A patient with COVID-19 in a coma. On the left cheek, necrotic changes in subcutaneous fat with a black scab (own observation)

- morphological features. *Russian rhinology*. 2023; 31 (1): 66–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosrino20233101166>
- Kamat M, Datar U, Byakodi S, Kamat S, Vimal Kumar V. COVID-19-associated mucormycosis of head-and-neck region: A systematic review. *J Clin Transl Res*. 2022 Jan 3; 8 (1): 31–42. doi: 10.33192/Smj.2021.56
- Андреев В.А., Зачиняева А.В., Москалев А.В., Сбойчакова В.Б., ред. Медицинская микология: руководство для врачей. 2008. [Andreev V.A., Zachinyaeva A.V., Moskaev A.V., Sboychakova V.B., eds. Medical mycology: a guide for doctors. 2008 (In Russ.)].
- Sundaram N, Bhende T, Yashwant R, Jadhav S, Jain A. Mucormycosis in COVID-19 patients. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Dec; 69 (12): 3728–33. doi: 10.4103/ijo.IJO_1316_21
- Veisi A, Bagheri A, Eshaghi M, et al. Rhino-orbital mucormycosis during steroid therapy in COVID-19 patients: A case report. *Eur J Ophthalmol*. 2022 Jul; 32 (4): NP11–NP16. doi: 10.1177/11206721211009450
- Selarka L, Sharma S, Saini D, et al. Mucormycosis and COVID-19: An epidemic within a pandemic in India. *Mycoses*. 2021 Oct; 64 (10): 1253–60. doi: 10.1111/myc.13353
- Dilek A, Ozaras R, Ozkaya S, et al. COVID-19-associated mucormycosis: Case report and systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2021 Nov–Dec; 44: 102148. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102148
- Каримов М.Б., Махмадзода Ш.К., Хайдаров З.Б., Зиёзода М.Р. COVID-19-ассоциированный риноорбитальный мукормикоз. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2022;3: 57–61. [Karimov M.B., Makhmadzoda Sh.K., Khajdarov Z.B., Ziyozoda M.R. COVID-19-associated rhino-orbital mucormycosis. *Point of view. East — West*. 2022;3: 57–61 (In Russ.)]. doi: 10.25276/2410-1257-2022-3-57-61
- El Korbi A, Bhar S, Bergaoui E, Harrathi K, Koubaa J. Post COVID-19 rhinocerebral mucormycosis: a case report and literature review. *Pan Afr Med J*. 2022 Jul 14; 42: 202. doi: 10.11604/pamj.2022.42.202.33690
- Reid G, Lynch JP, Fishbein MC, Clark NM. Mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020; 41 (1): 99–114. doi: 10.1055/s-0039-3401992
- Mehta S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus*. 2020; 12: 10726. doi: 10.7759/cureus.10726
- Thanthoni RR, Warriar M. COVID-19 coinfection with mucormycosis in a diabetic patient. *Cureus*. 2021;13: 15820. doi:10.7759/cureus.15820
- Mitra S, Janweja M, Sengupta A. Post-COVID-19 rhino-orbital-cerebral mucormycosis: a new addition to challenges in pandemic control. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 1–6. doi: 10.1007/s00405-021-07010-1
- Ezeokoli OT, Gcilitshana O, Pohl CH. Risk factors for fungal co-infections in critically ill COVID-19 patients, with a focus on immunosuppressants. *J Fungi (Basel)*. 2021; 9 (7): 545. doi: 10.3390/jof7070545
- Garg R, Bharangar S, Gupta S, Bhardwaj S. Post Covid-19 infection presenting as rhino-orbital mycosis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Oct; 74 (Suppl 2): 3050–7. doi: 10.1007/s12070-021-02722-6
- Teny JM, Ceena JN, Kontoyiannis DP. When uncontrolled diabetes mellitus and severe COVID-19 converge: The perfect storm for mucormycosis. *Journal of Fungi*. 2021; 7 (4). doi: 10.3390/jof7040298

18. Bhatt K, Agolli A, Patel MH, et al. High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries (Craiova)*. 2021 Mar 31; 9 (1): e126. doi: 10.15190/d.2021.5
19. Watanabe A, So M, Mitaka H, et al. Clinical features and mortality of COVID-19-associated mucormycosis: A systematic review and meta-analysis. *Mycopathologia*. 2022 Jun; 187 (2–3): 271–89. doi: 10.1007/s11046-022-00627-8
20. Al-Tawfiq JA, Alhumaid S, Alshukairi AN, et al. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection*. 2021 Oct; 49 (5): 833–53. doi: 10.1007/s15010-021-01670-1
21. Wasiq M KR, Gn A. Coronavirus disease-associated mucormycosis (CAM): A case control study during the outbreak in India. *J Assoc Physicians India*. 2022 Apr; 70 (4): 11–2. PMID: 35443518
22. Khostelidi SN, Zaytsev VA, Pelikh EV, et al. Mucormycosis following COVID19: clinical case and literature review. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021; 23 (3): 255–62. doi: 10.36488/смач.2021.3.255-262
23. Липницкий А.В., Половец Н.В., Суркова Р.С. и др. COVID-19 и мукормикоз. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2021; 4: 65–71. [Lipnickij A.V., Polovec N.V., Surkova R.S., et al. COVID-19 and mucormycosis. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2021; 4: 65–71 (In Russ.)]. doi: 10.14427/jipai.2021.4.65
24. Chavan RP, Ingole SM, Nazir HA, Desai WV, Kanchewad GS. Mucormycosis in COVID-19 pandemic: study at tertiary hospital in India. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022 Jun; 279 (6): 3201–10. doi: 10.1007/s00405-022-07282-1

Вклад авторов в работу: А.Э. Бабушкин — концепция и дизайн обзора, написание и редактирование статьи; Л.И. Гилемзянова — сбор и анализ литературы, написание и редактирование статьи; И.П. Пономарев — сбор данных литературы.

Authors' contribution: A.E. Babushkin — concept and design of the review, writing and editing of the article; L.I. Gilemzyanova — collection and analysis of the literature, writing and editing the of article; I.P. Ponomarev — collection of literature data.

Поступила: 30.03.2023. Переработана: 03.05.2023. Принята к печати: 04.05.2023
Originally received: 30.03.2023. Final revision: 03.05.2023. Accepted: 04.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Уфимский НИИ глазных болезней БГМУ Минздрава России, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Александр Эдуардович Бабушкин — д-р мед. наук, заведующий отделом научных исследований, ORCID 0000-0001-6700-0812

Лейсан Ильшатовна Гилемзянова — научный сотрудник отделения офтальмологической и медицинской эпидемиологии, ORCID 0000-0002-0583-013X

Ильдар Петрович Пономарев — врач-офтальмолог 4-го микрохирургического отделения, ORCID 0000-0002-5153-9394

Для контактов: Александр Эдуардович Бабушкин,
 virologicdep@mail.ru

Ufa Eye Research Institute, Bashkir medical university, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia

Alexander E. Babushkin — Dr. of Med. Sci., head of the department of scientific researches, ORCID 0000-0001-6700-0812

Leisan I. Gilemzyanova — researcher, department of ophthalmological and medical epidemiology, ORCID 0000-0002-0583-013X

Ildar P. Ponomarev — ophthalmologist, 4th microsurgical department, ORCID 0000-0002-5153-9394

For contacts: Alexander E. Babushkin,
 virologicdep@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-121-127>

Основы персонифицированного подхода в лечении пациентов на разных стадиях впервые выявленной глаукомы

С.А. Зубашева¹ ✉, Т.В. Чернякова², Д.А. Барышникова³, А.В. Куроедов^{4, 5}

¹ ФГБУ «9-й лечебно-диагностический центр» Минобороны России, ул. Б. Пироговская, д. 15/18, стр. 1, Москва, 119021, Россия

² ММЦ БР, Севастопольский пр-т, д. 66, 117593, Москва, Россия

³ ОКДЦ ПАО «Газпром», поликлиника № 1, Мичуринский пр-т, д. 19, корп. 4, Москва, 119192, Россия

⁴ ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, ул. Б. Оленья, д. 8а, Москва, 107014, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Обзор посвящен проблеме приверженности пациентов с глаукомой лечению заболевания на старте. Персонифицированно ориентированная стратегия, включающая оценку клинического и социально-экономического статуса пациента и использование лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, предусматривает формирование длительной приверженности к терапии. Персонифицированный подход заключается в объединении профилактических и диагностических мер с учетом индивидуальных особенностей пациента и при его непосредственном участии. Известно более 250 факторов риска, снижающих приверженность пациентов к лечению. При этом низкий уровень приверженности можно рассматривать как самостоятельный фактор риска прогрессирования глаукомы. Бессимптомное течение заболевания, отсутствие ощутимого эффекта от закапывания капель часто приводят к нарушению режима, а длительный характер терапии требует от пациента упорства и самоконтроля. Комплексные мероприятия по повышению приверженности основаны на конкретных потребностях пациентов и соответствуют их образу жизни. Как правило, необходимо обучение пациентов, улучшение коммуникации между врачом и пациентом, а также упрощение схем лечения и построение взаимодействия пациента с системой здравоохранения. Стартовая терапия зависит не только от уровня офтальмотонуса, но и от стадии глаукомного процесса, при которой был впервые установлен диагноз.

Ключевые слова: впервые выявленная глаукома; приверженность; персонифицированный подход; самоконтроль

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Зубашева С.А., Чернякова Т.В., Барышникова Д.А., Куроедов А.В. Основы персонифицированного подхода в лечении пациентов на разных стадиях впервые выявленной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2):121-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-121-127>

Fundamentals of a personalized approach at different stages of newly diagnosed glaucoma

Svetlana A. Zubasheva¹ ✉, Tatyana V. Chernyakova², Darya A. Baryshnikova³, Alexander V. Kuroyedov^{4, 5}

¹ Treatment and Diagnostic Center #9, 15/18, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119021, Russia

² Medical Center of Bank of Russia, 66, Sevastopolsky Ave., Moscow, 117593, Russia

³ Gazprom Polyclinic #1, 19, Bldg. 4, Michurinsky Ave., Moscow, 119192, Russia

⁴ Mandryka Central Clinical Hospital, 8A, Bolshaya Olenya St., Moscow, 107014, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

szubasheva@yandex.ru

The review is focused on the adherence of glaucoma patients to the immediate start of treatment after the condition has been diagnosed. A personalized strategy, which includes the assessment of the patient's clinical and socio-economic status and the use of medications with proven efficacy, contributes to the formation of long-term adherence to therapy. In particular, the strategy combines preventive and diagnostic measures depending on the patient's individual characteristics and involves their direct participation. Over 250 risk factors are known to reduce a patient's adherence to treatment, whereas insufficient adherence can itself be considered as a risk factor for glaucoma progression. The asymptomatic course of the disease or the lack of a noticeable effect of drops instilled often cause the regimen to be violated, whilst the long-term therapy requires determination and self-control of the patient. Combined measures to improve the adherence are based on the specific needs of the patients and are consistent with their lifestyle. As a rule, the patients need special instruction, good means of communication with the doctor, simplified treatment regimens, and an adequate interaction with the public health facilities. Importantly, the therapy start depends not only on the level of intraocular pressure, but also on the stage of the glaucomatous process at which it was first diagnosed.

Keywords: newly diagnosed glaucoma; adherence to therapy; personalized approach; self-control

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Zubasheva S.A., Chernyakova T.V., Baryshnikova D.A., Kuroyedov A.V. Fundamentals of a personalized approach at different stages of newly diagnosed glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2):121-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-121-127>

В настоящее время, как нам кажется, в медицине сложился порочный принцип лечения самой болезни как комплекса симптомов и синдромов среднестатистического человека. В ряде случаев не принимаются во внимание поправки на индивидуальные особенности, что является причиной безуспешной борьбы с болезнью, а иногда снижения эффективности разных видов лечебной стратегии, тем самым ухудшается прогноз заболевания и его течение. Персонализированный подход заключается в объединении профилактических и диагностических мер с учетом индивидуальных особенностей пациента и включает его непосредственное участие [1].

У каждого человека, дожившего до пожилого возраста, встречается хотя бы одна проблема со зрением. До 2,2 млрд человек живут с тем или иным глазным заболеванием, и как минимум 1 млрд из них могли бы его предотвратить или даже устранить при своевременном выявлении. Эксперты признают крайне высокую распространенность глаукомы в настоящее время. Так, в возрасте от 40 до 80 лет ею страдают до 76 млн человек. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, ожидается прирост пациентов с глаукомой к 2030 г. до 95,4 млн, а к 2040 г. уже до 111,8 млн [2, 3]. Опубликованные прогнозы в отношении слепоты также неутешительны. Глаукома является второй ведущей причиной слепоты во всем мире — до 8 %, двусторонней слепоты — около 6 %, а слепоты при впервые выявленном заболевании — до 10 % [4]. Распространен-

ность заболеваемости глаукомой за последнее десятилетие значительно выросла — по данным разных авторов, она составляет от 2,65 до 3,54 %, при этом сохраняется устойчивая тенденция к росту этого показателя [2, 5]. Пациенты с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) чаще имеют развитую и далеко зашедшую стадию (62,0–80,1 %), когда скорость прогрессирования болезни наиболее выражена [6].

Приверженность. В настоящий момент известно более 250 различных факторов риска, снижающих приверженность к лечению [7]. При этом низкий уровень приверженности можно рассматривать и как самостоятельный фактор риска прогрессирования глаукомы [8]. В подавляющем большинстве случаев отсутствие приверженности к лечению приводит к неизбежному прогрессированию глаукомы [9, 10]. Даже при коротком сроке наблюдения, до 14 дней, при впервые выявленном заболевании только 70 % пациентов остаются приверженными назначенному лечению [11], а длительное наблюдение показало, что от 50 до 70 % пациентов не соблюдают заданный режим назначений [12–14]. Отмечено, что хроническое и бессимптомное течение заболевания способствует несоблюдению врачебных рекомендаций и, как следствие, более быстрому ухудшению зрительных функций [15]. Факторы приверженности можно разделить на основные группы: психологические, клинические, социально-экономические и организационные [7, 16].

Психологические особенности. Большое значение имеет оценка пациентом своего состояния, осознание самого факта заболевания и возможных последствий для здоровья [17]. Опрос пациентов с ПОУГ показал, что до 68,1 % испытывали очевидный страх перед слепотой. Именно он был выделен как основной фактор, побуждающий к приверженности, однако даже при этом до 50,5 % пациентов все же находили в себе смелость сообщить о пропусках инстилляций в течение последнего месяца терапии [1].

Клинические особенности. Длительное использование терапии ПОУГ, бессимптомное течение и отсутствие ощутимого эффекта от закапывания капель часто приводят к нарушению режима и требуют от пациента упорства и самоконтроля. Не менее важным аспектом является использование большого количества флаконов, кратность их применения и сложный режим. Необходимо учитывать недоступность глазных капель к моменту очередного закапывания, физические сложности, испытываемые при инстилляциях, например такие как тремор, боль в суставах, нарушение координации движений и низкое предметное зрение [17]. Некомплаентности пациентов также способствует формирование или усугубление синдрома сухого глаза (ССГ), что в дальнейшем приводит к плохой переносимости капельного режима и недостаточной эффективности хирургического лечения в будущем [18–20]. Распространенность ССГ значительна, что особенно выражено при неконтролируемом применении нескольких местных гипотензивных препаратов [21]. Наиболее частой причиной развития побочных эффектов от применяемой терапии является наличие консерванта в лекарственном препарате, в первую очередь бензалкония хлорида (37,6 %), что приводит к раннему развитию ССГ и аллергических реакций (39–60 %) [21–24].

Социально-экономические особенности. Анализ изучения приверженности показал, что к ее снижению приводят: низкий доход, высокая стоимость лекарств, нарушение привычного образа жизни. В то время как более высокий уровень приверженности наблюдается у проживающих в семье, имеющих текущую занятость на работе, высшее образование и активную социальную позицию [17].

Организация медицинской помощи. Безусловно, в лечении хронических заболеваний важно регулярное диспансерное наблюдение, дающее пациенту возможность задать волнующие вопросы, а врачу — оценить эффективность проводимой терапии. Описан известный феномен «белого халата», когда рекомендации соблюдаются пациентом за 5 дней до и после посещения врача. В свою очередь, важна доступность врача для пациента: территориально удобное расположение клиники, возможность дистанционной записи на прием и связи по телефону и/или Интернету, короткий срок ожидания осмотра [17]. По мнению самих пациентов, причинами недостаточной мотивации к исполнению назначений являются недооценка важности и опасности болезни, отсутствие сопереживания и достаточного внимания со стороны врача (63,45 %), бессимптомность заболевания (55,2 %), низкий уровень информированности (50,0–51,9 %), отсутствие видимого эффекта от проводимой терапии (50,8 %), наличие побочных эффектов (47,5 %), забывчивость (36 %), отсутствие уверенности в эффективности терапии (23,5 %), трудности в понимании медицинской информации [19, 22, 25–28]. По данным недавно проведенного анкетирования врачей-офтальмологов, препятствиями для раннего выявления глаукомы являются такие факторы, как недостаток времени на приеме, необходимого для проведения полноценного обследования, формальность системы диспансеризации,

отсутствие необходимого оборудования для своевременной верификации диагноза, недостаток самих специалистов в амбулаторно-поликлинических учреждениях, отсутствие ответственности и заинтересованности врачей в результатах, отсутствие должного контроля эффективности диспансеризации и оценки этапных результатов [29]. Лишь в 57,5 % случаев верификация впервые выявленной глаукомы происходит в амбулаторно-поликлинической структуре. Значительно чаще первичное выявление происходит при активном обращении в связи с жалобами на снижение зрения, покраснение глаза, наличие периодических радужных кругов или при желании планово сменить оптическую коррекцию, когда человек даже не подозревает о своем заболевании. К сожалению, доля раннего выявления глаукомы на поликлиническом уровне сохраняется невысокой и превалирует на развитой и далеко зашедшей стадиях [30]. Более высокому уровню приверженности чаще всего способствуют такие факторы, как женский пол, развитые стадии глаукомы, использование монотерапии или фиксированных комбинаций, точное выполнение всех рекомендаций, вера в совместную победу над заболеванием, а также стремление к формированию доверительного диалога с врачом. Среднему уровню соответствуют неопределенная позиция по отношению к терапии, сомнение в ее правильности и необходимости, недооценка важности своего состояния. При низком уровне приверженности к лечению пациент ориентирован на собственные мнение и решения, подвергает сомнению назначения, считая их бесполезными.

Факторы прогрессирования. Ведущими факторами прогрессирования ПОУГ являются позднее диагностирование в пожилом и старческом возрасте с уже имеющейся сопутствующей патологией, неверное лечение пациентов на старте терапии, использование одинаковых лечебных схем на парных глазах с разными стадиями [8, 31–33]. Стало также известно, что особую группу риска составляют молодые соматически здоровые мужчины без сопутствующей патологии с начальной бессимптомной стадией и пациенты, имеющие неудобные многокомпонентные схемы назначений и отказывающиеся от динамических осмотров [7, 12, 22, 34]. Обращает на себя внимание недостаточное снижение офтальмотонуса у лиц с далеко зашедшей стадией, превышающее рекомендованные значения, что в первую очередь коррелирует с прогрессированием глаукомного процесса [31]. Именно поэтому приверженность к лечению является важной и сложной концепцией в оказании помощи пациентам, и она, безусловно, требует длительного добровольного и активного партнерства врача и пациента с целью достижения наилучшего результата [35].

Возраст. Средний возраст пациентов с впервые выявленной глаукомой на любой стадии варьирует от 62–68 лет [4, 31], но следует учитывать, что заболевание манифестирует в среднем на 3,24 года раньше, чем это подтверждается клинически, что в первую очередь относится к лицам с начальной и развитой стадиями глаукомы [31]. Полученные результаты позволяют уверенно говорить о том, что особое значение имеет массовая скрининговая диагностика пациентов в возрасте от 55 до 60 лет, а при наличииотягчающих факторов риска — в более раннем возрасте [36].

Стратегия психологического персонализированного подхода. Известно, что в лечении хронических заболеваний большое значение имеет самоэффективность, т. е. способность человека справиться с поставленными перед ним задачами. Доказано, что снижение этого показателя способствует низкой приверженности и приводит к прогрессированию заболевания [37]. Комплексные мероприятия

по улучшению приверженности основаны на конкретных потребностях пациентов и соответствуют их образу жизни. Как правило, для повышения приверженности используются такие методики, как обучение пациентов, улучшение коммуникации между врачами и пациентами, упрощение схем лечения и построение взаимодействия пациента с системой здравоохранения [38, 39]. Стратегия психологического персонализированного подхода увеличивает долю пациентов, регулярно придерживающихся назначенной терапии [40, 41]. Одним из новых направлений является работа в группах, позволяющая повышать уровень знаний о заболевании, отслеживать интервалы наблюдений и уточнять информацию, интересующую пациентов. Данный метод ориентирован на лиц, имеющих изначально низкую приверженность [42]. Психотерапевтический компонент важен для формирования эффективного терапевтического сотрудничества между врачом и пациентом. Специальные подходы направлены на ослабление психологической защиты, психокоррекцию, устранение факторов, препятствующих приверженности, формированию правильной картины болезни [43]. Фиксирование в медицинской документации уровня комплаенса пациента, основанного на предварительном и этапном анкетировании, позволяет своевременно выявить низкокомплаентных пациентов [44]. Введение образовательных систем и регулярных напоминаний, а также автоматических оповещений позволяет повысить приверженность пациентов с 54 до 73 %, а их прекращение неизбежно приводит к ее снижению. Это позволяет сделать вывод о необходимости усиления взаимодействия врача и пациента на всем протяжении болезни [9, 45, 46]. Современные телефоны, доступные для большинства пользователей, позволяют настраивать системы регулярных напоминаний в виде текстовых сообщений, телефонных звонков и электронных писем, а использование специальных приложений — осуществлять контроль лечения и оценивать его регулярность [39, 45–48]. Образовательный контент включает также памятки и специальные инструкции, в которых размещены наглядные графики приема лекарств, фотографии и картинки с адаптированной информацией о заболевании. В последнее время в рамках работы с пациентами стали появляться и обучающие семинары. При впервые выявленной глаукоме большое значение придается информированию пациентов о потенциальной угрозе потери зрения, что, безусловно, также способствует улучшению приверженности [22, 39, 49]. В последнее десятилетие, несмотря на упрощение схем и режимов лечения, увеличение объема получаемой информации, доля несоблюдающих режим, к сожалению, остается неизменной [14].

Поддержка и обучение. Электронный мониторинг позволяет получать точные данные о приверженности к лечению путем регистрации использования лекарственного средства при использовании «умных капель», флаконы которых оснащены специальными датчиками. Это позволяет фиксировать дату и время закапываний, а автоматическая система напоминаний сохраняет информацию в специальном приложении телефона [39, 50]. Эти меры в настоящее время являются весьма дорогостоящими и поэтому могут быть применимы лишь непродолжительное время [51, 52]. В то же время данный метод, безусловно, способствует повышению приверженности к лечению, повышая ее показатель до 83 % [37]. Отдельную группу составляют пациенты, испытывающие затруднения при непосредственном использовании капель. Нарушение мелкой моторики рук на фоне сопутствующей патологии (артриты, тремор, нарушения координации) приводит к серьезным затрудне-

ниям и неуверенности в правильности самостоятельного использования капель. Для решения данной проблемы во многих странах были разработаны устройства, фиксирующие флакон и облегчающие этап нажатия (XAL-Ease®, Бельгия; Easidrop®, Великобритания; Eyedrop®, Бразилия; Eyot®, Бразилия). Специальные устройства позволяют увеличить количество эффективных закапываний до 87 %, что превосходит первоначальные результаты более чем в 4 раза [22]. Одним из эффективных современных подходов к местной терапии является использование средств, обеспечивающих постепенное высвобождение лекарств. В настоящее время основные разработки в этой области включают имплантируемые капсулы с постепенным высвобождением лекарственных средств, кольцевые импланты, фиксируемые на поверхности глаза, создающие депо препаратов [53–56]. Известно, что внедрение имплантата, содержащего биматопропст, способно поддерживать его концентрацию в течение 4–6 мес [57]. Одним из наиболее ранних и физиологически оправданных методов является внедрение гелевых форм. В состав подобных лекарственных средств включены полимеры, активность действия которых управляется электрическим или магнитным полем, ультразвуком, светом, изменениями pH, температуры и ионного состава [58]. Гелевая основа способствует пролонгированию поддержания концентрации препарата в слезной жидкости. Подобные растворы содержат активные вещества группы ингибиторов карбоангидразы, симпатомиметиков, бета-адреноблокаторов [59, 60]. Положительные отзывы о переносимости и эффективности отмечены при исследовании «глазного кольца» биоразлагаемой системы доставки лекарств NOVADUR™ с биматопропстом и/или тимололом. К. Samy и соавт. [61] разработали имплантат поликапролактона (Polycaprolactone) для совместной доставки тимолола и бримонидина. Исследования продемонстрировали устойчивое высвобождение обоих препаратов в течение 60 дней, а снижение офтальмотонуса сохранялось более 13 нед. Имеются данные о создании имплантата с содержанием латанопроста в форме стержня, сохраняющего постоянную суточную дозу в течение до 6 мес (PolyActiva Pty LTD, Австралия) [58]. За последнее десятилетие разработано несколько моделей носослезных окклюдеров с дополнительной возможностью высвобождения лекарственного средства, позволяющих поддерживать концентрацию активных веществ около 4 мес. Используются подобные системы доставки травопроста и латанопроста [59]. По недавно опубликованным данным, разработана новая технология имплантируемого микронасоса Anterior (MicroPump™, США). Количество высвобождаемого препарата и частота дозирования контролируются беспроводной программой EyeLink™, обеспечивающей связь с микронасосом, а система дозирования осуществляется дополнительным одноразовым набором [58]. Таким образом, разработка целого ряда инновационных систем по улучшению доставки и пролонгирования концентрации активного вещества в глазу в настоящее время вызывает интерес и очень обнадеживает.

Стратегии терапии. Основная задача офтальмолога — найти целевые значения уровня офтальмотонуса и подобрать гипотензивный режим с учетом стадии выявленного процесса таким образом, чтобы сохранить остроту зрения, нормализовать перфузию зрительного нерва и сетчатки, тем самым приостановить прогрессирование и улучшить прогноз течения заболевания [18]. В настоящее время на старте терапии впервые выявленной глаукомы отдается предпочтение дифференцированным ступенчатым подхо-

дам. На начальной стадии глаукомы обоснован выбор монотерапии с использованием аналогов простагландина (АПГ). У пациентов с развитой стадией — использование фиксированных комбинаций лекарственных средств, а у пациентов с далеко зашедшей стадией предполагается назначение как минимум тройной схемы терапии с планируемым переходом к хирургическому лечению для достижения оптимального результата [62, 63]. Как правило, на начальной стадии применение монотерапии АПГ наиболее благоприятно сказывается на формировании приверженности к лечению. В свою очередь, на развитой и далеко зашедшей стадиях использование многокомпонентной местной гипотензивной терапии подчас становится трудновыполнимой и неудобной задачей для пациента [11, 18, 64]. К сожалению, использование максимального режима приводит к снижению эффективности хирургического лечения и увеличению частоты реопераций в будущем (до 21,6 %) [18, 63, 65]. Многими авторами отмечено недостаточно активное применение лазерных методов лечения на начальной стадии глаукомы и длительное, затяжное ведение пациентов на многокомпонентной лекарственной терапии со сложной схемой применения, особенно у лиц с продвинутыми стадиями. Кроме этого, при наблюдении за пациентами с начальной стадией глаукомы решение вопроса о хирургическом лечении составляет всего около 25 % случаев. Вероятность перехода к хирургическому лечению при развитой стадии глаукомы увеличивается до 32 %, а при далеко зашедшей стадии — до 35 %, что, безусловно, может приводить в замешательство пациентов с впервые установленным диагнозом ПОУГ [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированно ориентированная стратегия — это комплексный подход с оценкой клинического и социально-экономического статуса пациента с использованием доказанных эффектов лекарственных средств, позволяющий сформировать высокую приверженность к терапии. Усилия и внимание специалиста должны быть сфокусированы на профилактических и диагностических мероприятиях с учетом индивидуальных особенностей пациента. Основными методами повышения приверженности можно считать улучшение взаимодействия между врачом и пациентом, курацию основного и коррекцию сопутствующих заболеваний, оптимизацию схем назначений, этапное обучение и формирование самоэффективности у пациентов. Комплексные разнонаправленные методы воздействия на пациента с впервые выявленной глаукомой позволяют значительно повысить уровень приверженности к лечению. Стартовая терапия пациентов зависит не только от уровня внутриглазного давления, но и от стадии глаукомного процесса, при которой был установлен диагноз. Выбор оптимальных схем стартового лечения должен учитывать дифференцированные ступенчатые подходы в зависимости от стадии глаукомного процесса каждого глаза в отдельности. Особого внимания требуют пациенты молодого возраста, не страдающие хроническими заболеваниями, а также лица пожилого возраста, испытывающие физические ограничения, требующие контроля и помощи в лечении. Доступность информации, возможность создания регулярных напоминаний, анкетирование, внедрение новых средств доставки лекарственных препаратов для обеспечения надежного и постоянного лечения являются неотъемлемыми звеньями лечения глаукомы в настоящее время. Информированность врачей о группах пациентов с вероятно низкой приверженностью должна способствовать дополнительной работе с данным контингентом с воз-

можной работой в группах. Своевременное направление на лазерное и/или хирургическое лечение должно способствовать достижению оптимального результата. Вероятно, ожидаемое увеличение количества пациентов с глаукомой в ближайшем будущем потребует поиска новых форм диагностики и терапии с учетом персонализированного подхода для достижения оптимальных результатов.

Литература/References

1. Ramesh PV, Parthasarathi S, John RK. An exploratory study of compliance to anti-glaucoma medications among literate primary glaucoma patients at an urban tertiary eye care center in South India. *Indian J Ophthalmol.* 2021; 69 (6): 1418–24. doi: 10.4103/ijo.IJO_2008_20
2. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014; 121 (11): 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
3. World report on vision. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikaczii/glaznye-bolezni/3137/visit.html?link_name=apps.who.int%2Firis%2Fbitstream%2Fhandle%2F10665%2F328717%2F9789241516570-eng.pdf/ (Accessed 08.03.2023)
4. De Moraes CG, Liebmann JM, Levin LA. Detection and measurement of clinically meaningful visual field progression in clinical trials for glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2017; 56: 107–47. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.10.001
5. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90 (3): 262–7. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
6. Еричев В.П. Проблемы длительной терапии глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2021; 137 (5–2): 354–60. [Erichew V.P. Challenges of long-term glaucoma therapy. *Vestnik ofal'mologii.* 2021; 137 (5–2): 354–60 (In Russ.)]. doi:10.17116/oftalma2021137052354
7. Макогон С.И., Макогон А.С. Анализ причин низкой приверженности к лечению у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник современной клинической медицины.* 2015; 8 (6): 52–7. [Makogon S.I., Makogon A.S. Analysis of the causes of low adherence to treatment in patients of primary open-angle glaucoma. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny.* 2015; 8 (6): 52–7 (In Russ.)]. doi:10.20969/vskm.2015.8(6).52-57
8. Корелина В.Е., Газизова И.Р. Возрастные аспекты приверженности терапии глаукомы. *Эффективная фармакотерапия.* 2021; 17 (37): 34–9. [Korelina V.E., Gazizova I.R. Age-related aspects of adherence to glaucoma therapy. *Effective pharmacotherapy.* 2021; 17 (37): 34–9 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-37-34-39
9. Newman-Casey PA, Robin AL, Blachley T, et al. The most common barriers to glaucoma medication adherence: A cross-sectional survey. *Ophthalmology.* 2015; 122 (7): 1308–16. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.026
10. Wolfram C, Stahlberg E, Pfeiffer N. Patient-reported nonadherence with glaucoma therapy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2019; 35 (4): 223–8. doi: 10.1089/jop.2018.0134
11. Spencer SKR, Shulruf B, McPherson ZE, et al. Factors affecting adherence to topical glaucoma therapy: A quantitative and qualitative pilot study analysis in Sydney, Australia. *Ophthalmol Glaucoma.* 2019; 2 (2): 86–93. doi: 10.1016/j.ogla.2019.01.006
12. Ловпаче Д.Н., Завадский П.Ч., Зверева О.Г. и др. Комплаентность и персистентность у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с позиции офтальмолога. *Национальный журнал Глаукома.* 2020; 19 (2): 11–21. [Lovpache D.N., Zavadski P.C., Zvereva O.G., et al. Compliance and persistence in patients with primary open-angle glaucoma through the doctor opinions. *National journal Glaucoma.* 2020; 19 (2): 11–21 (In Russ.)]. doi: 10.25700/NJG.2020.02.02
13. Achilleos M, Merkouris A, Charalambous A, Papastavrou E. Medication adherence, self-efficacy and health literacy among patients with glaucoma: a mixed-methods study protocol. *BMJ Open.* 2021; 11 (1): e039788. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039788
14. Петров С.Ю., Ловпаче Д.Н., Брежнев А.Ю. Принципы приверженности лечению среди пациентов с глаукомой согласно IV изданию Европейского глаукомного руководства (аналитический комментарий). *Клиническая офтальмология.* 2015; 16 (3): 152–4. [Petrov S.Ju., Lovpache Dzh.N., Brezhnev A.Ju. Principles of treatment adherence among patients with glaucoma according to the IV edition of the European Glaucoma Guidelines (analytical commentary). *RMJ Clinical ophthalmology.* 2015; 16 (3): 152–4 (In Russ.)].
15. Sleath B, Blalock S, Covert D, et al. The relationship between glaucoma medication adherence, eye drop technique, and visual field defect severity. *Ophthalmology.* 2011; 118 (12): 2398–402. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.05.013
16. Lacey J, Cate H, Broadway DC. Barriers to adherence with glaucoma medications: a qualitative research study. *Eye (Lond).* 2009; 23 (4): 924–32. doi:10.1038/eye.2008.103

17. Королева И.А., Оганезова Ж.Г. Терапия хронических заболеваний в офтальмологии: вопросы комплаентности. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016; 1: 59–63. [Koroleva I.A., Oganezova Zh.G. Therapy of chronic diseases in ophthalmology: compliance issues. *RMJ Clinical ophthalmology*. 2016; 1: 59–63 (In Russ.).]
18. Волкова Н.В., Завадский П.Ч., Куроедов А.В. и др. Роль гипотензивного режима в достижении целевого уровня офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (результаты многоцентрового аналитического исследования). *Национальный журнал Глаукома*. 2019; 18 (4): 44–59. [Volkova N.V., Zavadsky P.C., Kuroyedov A.V., et al. Hypotensive regimens providing target intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma (results of a multicenter analytical study). *National journal Glaucoma*. 2019; 18 (4): 44–59 (In Russ.).] doi: 10.25700/10.25700/NJG.2019.04.04
19. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома сухого глаза. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017; (2): 74–82. [Abysheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S., et al. The effect of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. *RMJ Clinical ophthalmology*. 2017; (2): 74–82 (In Russ.).] doi:10.21689/2311-7729-2017-17-2-74-82
20. Дорофеев Д.А., Брежнев А.Ю., Газизова И.Р. и др. Предпосылки применения бесконсервантных препаратов при медикаментозной терапии глаукомы. *Офтальмология*. 2021; 18 (3): 532–8. [Dorofeev D.A., Brezhnev A.Yu., Gazizova I.R., et al. Prerequisites to use preservative-free drugs in medication therapy of glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2021; 18 (3): 532–8 (In Russ.).] doi: 10.18008/1816-5095-2021-3-532-538
21. Stringham J, Ashkenazy N, Galor A, Wellik SR. Barriers to glaucoma medication compliance among veterans: Dry eye symptoms and anxiety disorders. *Eye Contact Lens*. 2018; 44 (1): 50–4. doi: 10.1097/ICL.0000000000000301
22. Tappay I, Broadway DC. Improving adherence to topical medication in patients with glaucoma. *Patient prefer adherence*. 2021; 15: 1477–89. doi: 10.2147/PPA.S264926
23. Онуфрийчук О.Н., Газизова И.Р., Куроедов А.В., Селезнев А.В. Влияние на состояние глаз пациентов с глаукомой основных действующих веществ гипотензивных капель. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020; 3 (81): 5–10. [Onufriyчук O.N., Gazizova I.R., Kuroyedov A.V., Seleznev A.V. The effect of the main active substances of hypotensive drops on the eye condition of patients with glaucoma. *Pacific Medical Journal*. 2020; 3 (81): 5–10 (In Russ.).] doi: 10.34215%2F1609-1175-2020-3-5-10
24. Диордийчук С.В., Куроедов А.В., Фомин Н.Е. и др. Своевременная диагностика и влияние приверженности лечению на прогноз и прогрессирование глаукомной оптической нейропатии. *Клиническая офтальмология*. 2021; 21 (1): 34–9. [Diordiychuk S.V., Kuroyedov A.V., Fomin N.E., et al. Timely diagnosis and the effect of treatment adherence on the prognosis and progression of glaucoma optic neuropathy. *RMJ Clinical ophthalmology*. 2021; 21 (1): 34–9 (In Russ.).] doi:10.32364/2311-7729-2021-21-1-34-39
25. Нероев В.В., Золотарев А.В., Карлова Е.В. и др. Влияние приверженности к лечению на прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы у пациентов в условиях клинической практики. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (6): 42–51. [Neroyev V.V., Zolotarev A.V., Karlova E.V., et al. Influence of treatment adherence on the progression of primary open-angle glaucoma in clinical setting. *Vestnik oftal'mologii*. 2019; 135 (6): 42–51 (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma201913506142
26. Макогон С.И., Онищенко А.Л., Макогон А.С. Приверженность лечению у лиц пожилого и старческого возраста с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал Глаукома*. 2019; 18 (4): 3–13. [Makogon S.I., Onishchenko A.L., Makogon A.S. Adherence to treatment in elderly and senile persons with primary open-angle glaucoma. *National journal Glaucoma*. 2019; 18 (4): 3–13 (In Russ.).] doi: 10.25700/NJG.2019.04.01
27. Sanchez FG, Mansberger SL, Newman-Casey PA. Predicting adherence with the glaucoma treatment compliance assessment tool. *Journal of glaucoma*. 2020; 29 (11): 1017–24. doi: 10.1097/IJG.0000000000001616
28. Корнеева А.В., Куроедов А.В., Завадский П.Ч. и др. Приверженность гипотензивной терапии при глаукоме: мнение пациентов о ключевых факторах низкой степени комплаенса. Результаты многоцентрового интерактивного научно-аналитического исследования. *Национальный журнал Глаукома*. 2020; 19 (3): 12–21. [Korneeva A.V., Kuroyedov A.V., Zavadski P.C., et al. Adherence to glaucoma hypotensive therapy: patients' opinions on key factors of low compliance. Analytical multi-central study results. *National journal Glaucoma*. 2020; 19 (3): 12–21 (In Russ.).] doi: 10.25700/NJG.2020.03.02
29. Алексеев И.Б., Линденбратен А.Л., Аливердиева М.А., Панина Е.Н., Соколов И.М. Оценка эффективности организации системы раннего выявления и мониторинга первичной открытоугольной глаукомы. *Новости глаукомы*. 2016; 1: 37. [Alekseev I.B., Lindenbraten A.L., Aliverdieva M.A., Panina E.N., Sokolov I.M. Evaluation of the effectiveness of the organization of the system of early detection and monitoring of primary open-angle glaucoma. *Glaucoma News*. 2016; 1: 37 (In Russ.).]
30. Кулешова Н.А., Бура Р.А., Сорокин Е.Л. Доля впервые выявленной глаукомы среди пациентов, обращающихся в лечебно-диагностическое отделение, причины и пути их решения. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; 2: 66–9. [Kuleshova N.A., Burja R.A., Sorokin E.L. The proportion of newly diagnosed glaucoma among patients applying to the diagnostic and treatment department, the causes and ways to solve them. *Modern technologies in ophthalmology*. 2019; 2: 66–9 (In Russ.).] doi:10.25276/2312-4911-2019-2-66-69
31. Куроедов А.В., Мовсисян А.Б., Егоров Е.А. и др. Профиль пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в Российской Федерации. *Национальный журнал Глаукома*. 2021; 20 (1): 3–15. [Kuroyedov A.V., Movsisyan A.B., Egorov E.A., et al. The profile of patients with primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *National journal Glaucoma*. 2021; 20 (1): 3–15 (In Russ.).] doi: 10.25700/NJG.2021.01.01
32. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Сопоставление режимов лечения больных первичной открытоугольной глаукомой с характеристиками прогрессирования заболевания. Часть 1. Состояние показателей офтальмотонуса. *Национальный журнал Глаукома*. 2018; 17 (1): 14–28. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., et al. Comparison of treatment regimens for patients with primary open-angle glaucoma with signs of disease progression. Part 1. IOP levels. *National journal Glaucoma*. 2018; 17 (1): 14–28 (In Russ.).] doi: 10.25700/NJG.2018.01.02
33. Frech S, Kreft D, Guthoff RF, Doblhammer G. Pharmacoepidemiological assessment of adherence and influencing co-factors among primary open-angle glaucoma patients — an observational cohort study. *PLoS One*. 2018; 13 (1): e0191185. doi: 10.1371/journal.pone.0191185
34. Salman M, Andrews C, Heisler M, Darnley-Fisch D, Newman-Casey PA. Psychosocial predictors of glaucoma medication adherence among the Support, Educate, Empower (SEE) personalized glaucoma coaching pilot study participants. *Am J Ophthalmol*. 2020; 216: 207–18. doi: 10.1016/j.ajo.2020.02.009
35. Amdie FZ, Sawhney M, Woo K. The weakness of will: The role of free will in treatment adherence. *Patient prefer adherence*. 2022; 16: 1131–9. doi: 10.2147/PPA.S362706. doi:10.2147/PPA.S362706
36. Авдеев Р.В., Александров А.С., Бакунина Н.А. и др. Прогнозирование продолжительности сроков заболевания и возраста пациентов с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2014; 13 (2): 60–9. [Avdeev R.V., Alexandrov A.S., Bakunina N.A., et al. Prediction of disease duration and age of patients with different primary open-angle glaucoma changes. *National journal Glaucoma*. 2014; 13 (2): 60–9 (In Russ.).]
37. Chang DS, Friedman DS, Frazier T, Plyler R, Boland MV. Development and validation of a predictive model for nonadherence with once-daily glaucoma medications. *Ophthalmology*. 2013; 120 (7): 1396–402. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.01.002
38. Boland MV, Chang DS, Frazier T, Plyler R, Friedman DS. Electronic monitoring to assess adherence with once-daily glaucoma medications and risk factors for nonadherence: the automated dosing reminder study. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132 (7): 838–44. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.856. PMID: 24830878
39. Zaharia AC, Dumitrescu OM, Radu M, Rogoz RE. Adherence to therapy in glaucoma treatment. A Review. *J Pers Med*. 2022; 12 (4): 514. doi: 10.3390/jpm12040514
40. Miller DJ, Niziol LM, Elam AR, et al. Demographic, clinical, and psychosocial predictors of change in medication adherence in the support, educate, empower program. *Ophthalmol Glaucoma*. 2022; 5 (1): 47–57. doi: 10.1016/j.ogla.2021.06.001
41. Габдрахманов Л.М., Газизова И.Р., Селезнев А.В. и др. Психология глаукомного больного. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (3): 92–6. [Gabbrakhmanov L.M., Gazizova I.R., Seleznev A.V., et al. The psychology of a glaucoma patient. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (3): 92–6 (In Russ.).] https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-92-96
42. Gatwood J, Brooks C, Meacham R, et al. Facilitators and barriers to glaucoma medication adherence. *J Glaucoma*. 2022; 31 (1): 31–6. doi: 10.1097/IJG.0000000000001965
43. Сангилбаева Ж.О., Арингазина А.М. Комплаенс в терапии пациентов с глаукомой. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2020 (1): 160–1. [Sangilbaeva Zh.O., Aringazina A.M. Compliance in the treatment of patients with glaucoma. *Herald of the Kazakh national medical university*. 2020 (1): 160–1 (In Russ.).]
44. Hamid MS, Valicevic A, Brenneman B, et al. Text parsing-based identification of patients with poor glaucoma medication adherence in the electronic health record. *Am J Ophthalmol*. 2021; 222: 54–9. doi: 10.1016/j.ajo.2020.09.008
45. Okeke CO, Quigley HA, Jampel HD, et al. Interventions improve poor adherence with once daily glaucoma medications in electronically monitored patients. *Ophthalmology*. 2009; 116 (12): 2286–93. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.026

46. Killeen OJ, Niziol LM, Cho J, et al. Glaucoma medication adherence 1 year after the support, educate, empower personalized glaucoma coaching program. *Ophthalmol Glaucoma*. 2023; 6 (1): 23–8. doi: 10.1016/j.ogla.2022.08.001
47. Lai Y, Wu Y, Chai C, et al. The effect of patient education and telemedicine reminders on adherence to eye drops for glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma*. 2020; 3 (5): 369–76. doi: 10.1016/j.ogla.2020.05.005
48. Абулкасимова Х.Х. Оценка эффективности мобильных приложений в контроле комплаенса у пациентов с глаукомой. *Современные технологии в офтальмологии*. 2021; 2: 105–10. [Abulkasimova Kh.Kh. Evaluation of the mobile applications efficiency in compliance control in patients with glaucoma. *Modern technologies in ophthalmology*. 2021; 2: 105–10 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2021-2-105-110>
49. Friedman DS, Hahn SR, Gelb L, et al. Doctor-patient communication, health-related beliefs, and adherence in glaucoma results from the Glaucoma Adherence and Persistence Study. *Ophthalmology*. 2008; 115 (8): 1320–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.11.023
50. Aguilar-Rivera M, Erudaitius DT, Wu VM, et al. Smart electronic eyedrop bottle for unobtrusive monitoring of glaucoma medication adherence. *Sensors (Basel)*. 2020; 20 (9): 2570. doi: 10.3390/s20092570
51. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*. 2009; 15 (6): 22–33.
52. McClelland JF, Bodle L, Little JA. Investigation of medication adherence and reasons for poor adherence in patients on long-term glaucoma treatment regimes. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13: 431–9. doi: 10.2147/PPA.S176412
53. Quigley HA. 21st century glaucoma care. *Eye (Lond)*. 2019; 33 (2): 254–60. doi: 10.1038/s41433-018-0227-8
54. Varadaraj V, Kahook MY, Ramulu PY, Pitha IF. Patient acceptance of sustained glaucoma treatment strategies. *J Glaucoma*. 2018; 27 (4): 328–35. doi: 10.1097/IJG.0000000000000913
55. Lewis RA, Christie WC, Day DG, et al.; Bimatoprost SR Study Group. Bimatoprost sustained-release implants for glaucoma therapy: 6-month results from a phase I/II Clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2017; 175: 137–47. doi: 10.1016/j.ajo.2016.11.020
56. Brandt JD, DuBiner HB, Benza R, et al.; Collaborators. Long-term safety and efficacy of a sustained-release Bimatoprost ocular ring. *Ophthalmology*. 2017; 124 (10): 1565–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.04.022
57. Shirley M. Bimatoprost implant: First approval. *Drugs Aging*. 2020; 37 (6): 457–62. doi: 10.1007/s40266-020-00769-8
58. Rahić O, Tucak A, Omerović N, et al. Novel drug delivery systems fighting glaucoma: Formulation obstacles and solutions. *Pharmaceutics*. 2020; 13 (1): 28. doi: 10.3390/pharmaceutics13010028
59. Lazreg S, Merad Z, Nouri MT, et al. Efficacy and safety of preservative-free timolol 0.1% gel in open-angle glaucoma and ocular hypertension in treatment-naïve patients and patients intolerant to other hypotensive medications. *J Fr Ophtalmol*. 2018; 41 (10): 945–54. doi: 10.1016/j.jfo.2018.04.012
60. Negri L, Ferreras A, Iester M. Timolol 0.1 % in glaucomatous patients: efficacy, tolerance, and quality of life. *J Ophthalmol*. 2019; 2019: 1–12. doi: 10.1155/2019/4146124
61. Samy KE, Cao Y, Kim J, et al. Co-delivery of Timolol and Brimonidine with a polymer thin-film intraocular device. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2019; 35 (2): 124–31. doi: 10.1089/jop.2018.0096
62. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Ловпаче Д.Н. и др. Целесообразность применения дифференцированных (ступенчатых) стартовых подходов к лечению больных с разными стадиями глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2018; 17 (4): 27–54. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Lovpache D.N., et al. The feasibility of adopting stepwise initial approaches in treatment of patients with different stages of glaucoma. *National journal Glaucoma*. 2018; 17 (4): 27–54 (In Russ.)]. doi: 10.25700/NJG.2018.04.03
63. Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Александров А.С. Как понизить уровень внутриглазного давления на 30 % у пациентов с глаукомой (обзор литературы). *Военно-медицинский журнал*. 2009; 330 (6): 40–6. [Kuroyedov A.V., Brezhnev A.Yu., Alexandrov A.S. How to lower the level of intraocular pressure by 30 % in patients with glaucoma (Literature review). *Voенно-medicinskij zhurnal*. 2009; 330 (6): 40–6 (In Russ.)]. doi: 10.17816/RMMJ74881
64. Онищенко А.Л., Исаков И.Н., Колбаско А.В., Макогон С.И. Стартовая комбинированная терапия первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (2): 32–8. [Onishchenko A.L., Isakov I.N., Kolbasko A.V., Makogon S.I. Initial combination therapy of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2019; 135 (2): 32–8 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma201913502132
65. Клинические рекомендации — Глаукома первичная открытоугольная — 2020 (16.02.2021) — Утверждены Минздравом РФ. <https://diseases.medelement.com/disease/глаукома-первичная-открытоугольная-кп-рф-2020/16853/> (Дата обращения: 08.03.2023). [Clinical guidelines — Primary open-angle glaucoma — 2020 (16.02.2021) (In Russ.)]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/глаукома-первичная-открытоугольная-кп-рф-2020/16853/> (Accessed 08.03.2023)

Вклад авторов в работу: С.А. Зубашева — разработка концепции и дизайна обзора, подготовка и редактирование статьи; Т.В. Чернякова — сбор данных литературы и их интерпретация, написание статьи; Д.А. Барышникова — сбор данных литературы; А.В. Куроедов — автор идеи обзора, финальная подготовка проекта статьи к публикации.

Authors' contributions: S.A. Zubasheva — development of the concept and design of the review, preparation and editing of the article; T.V. Chernyakova — collection of literature data and their interpretation; writing of the article; D.A. Baryshnikova — literature data collection; A.V. Kuroyedov — author of the idea of the review, final preparation of the draft article for publication.

Поступила: 12.03.2023. Переработана: 19.03.2023. Принята к печати: 20.03.2023

Originally received: 12.03.2023. Final revision: 19.03.2023. Accepted: 20.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «9-й лечебно-диагностический центр» Минобороны России, ул. Б. Пироговская, д. 15/18, стр. 1, Москва, 119021, Россия

Светлана Александровна Зубашева — врач-офтальмолог, ORCID 0000-0002-6859-8040

ММЦ БР, Севастопольский пр-т, д. 66, 117593, Москва, Россия

Татьяна Васильевна Чернякова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, ORCID 0000-0003-1361-6704

ОКДЦ ПАО «Газпром», поликлиника № 1, Мичуринский пр-т, 19, корп. 4, Москва, 119192, Россия

Дарья Андреевна Барышникова — врач-офтальмолог, ORCID 0000-0001-7983-7556

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Остро-вьянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Александр Владимирович Куроедов — д-р мед. наук, начальник центра¹, профессор кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0001-9606-0566

Для контактов: Светлана Александровна Зубашева, szubasheva@yandex.ru

Treatment and Diagnostic Center #9, 15/18, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119021, Russia

Svetlana A. Zubasheva — ophthalmologist, ORCID 0000-0002-6859-8040

Medical Center of Bank of Russia, 66, Sevastopolsky Ave., Moscow, 117593, Russia

Tatyana V. Chernyakova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ORCID 0000-0003-1361-6704

Gazprom Polyclinic # 1, 19, Bldg. 4, Michurinsky Ave., Moscow, 119192, Russia

Darya A. Baryshnikova — ophthalmologist, ORCID 0000-0001-7983-7556

¹ Mandryka Central Clinical Hospital, 8a, Bolshaya Olenya St., Moscow, 107014, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Alexander V. Kuroyedov — Dr. of Med. Sci., head of ophthalmological center¹, professor of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0001-9606-0566

For contacts: Svetlana A. Zubasheva, szubasheva@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-128-134>



Кросслинкинг коллагена склеры — перспективное направление развития склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии

Е.Н. Иомдина , Е.П. Тарутта, Г.А. Маркосян, В.Н. Папьян, С.В. Милаш

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

В обзоре представлены современные исследования, посвященные разработке новых технологий кросслинкинга коллагена склеры как перспективного подхода к склероукрепляющему лечению прогрессирующей миопии. Проанализированы достоинства и ограничения различных экспериментальных методов фотохимического и медикаментозного кросслинкинга склеры, а также кросслинкинга донорской ткани, оптимизирующего пластический материал для склероукрепляющей хирургии. Успехи экспериментальных разработок, а также первый опыт клинической реализации, свидетельствующие об эффективности данного подхода, являются основой для его дальнейшего усовершенствования и последующей трансляции в офтальмологическую практику.

Ключевые слова: склера; кросслинкинг коллагена; прогрессирующая миопия; фотохимическое воздействие; сшивающие агенты

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Папьян В.Н., Милаш С.В. Кросслинкинг коллагена склеры — перспективное направление развития склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 128–34. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-128-134>

Scleral collagen crosslinking as a promising direction of sclera-strengthening treatment of progressive myopia

Elena N. Iomdina , Elena P. Tarutta, Gayne A. Markosyan, Violetta N. Papyan, Sergey V. Milash

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

The review presents recent research works on new technologies of scleral collagen crosslinking, a promising approach to sclera-strengthening treatment of progressive myopia. We assess the advantages and limitations of a number of experimental techniques of photochemical and medicinal crosslinking of the sclera, as well as donor tissue crosslinking aimed at optimizing the plastic material for sclera-strengthening surgery. Successful experiments and effective first clinical implementation results of the approach can be viewed as the basis for its further improvement and wider introduction of the technology into ophthalmological practice.

Keywords: sclera; collagen crosslinking; progressive myopia; photochemical exposure; crosslinking agents

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Iomdina E.N., Tarutta E.P., Markosyan G.A., Papyan V.N., Milash S.V. Scleral collagen crosslinking as a promising direction of sclera-strengthening treatment of progressive myopia. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 128-34 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-128-134>

На сегодняшний день склероукрепляющее лечение остается необходимым компонентом комплексной системы профилактики прогрессирования миопии и может успешно сочетаться с другими лечебными подходами — оптическим (специальная очковая и контактная коррекция, ортокератология), функциональным (аппаратное лечение) и медикаментозным [1]. В связи с этим повышение эффективности склероукрепляющих вмешательств — актуальная научно-практическая задача, решение которой позволит снизить частоту высокой осложненной миопии, а значит, и инвалидности, вызванной этой патологией.

В последние годы активно развивается перспективное направление склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии — кросслинкинг коллагена склеры. Принципиальное отличие этого подхода от существующих методов склеропластики заключается в том, что вместо использования тех или иных пластических материалов, после имплантации срастающихся со склерой и таким образом формирующих новый, более устойчивый к растяжению биокомпозит, при кроссликинге в коллагеновых структурах собственной соединительной ткани склеры пациента формируются дополнительные поперечные внутри- и межмолекулярные химические связи (сшивки), повышающие ее биомеханическую стабильность [2–4].

В клинической практике в настоящее время применяется **хирургический кросслинкинг**, осуществляемый за счет направленного воздействия сшивающих агентов, депонированных в пластическом материале, используемом для склеропластики при прогрессирующей миопии [5]. В частности, в полимерном покрытии синтетического биологически активного трансплантата (БАТ) в качестве такого агента депонирован хитозан [6]. Применение хирургического кроссликинга с использованием БАТ с хитозаном позволило повысить эффективность склероукрепляющего лечения детей и подростков с исходно высоким градиентом прогрессирования миопии [7, 8].

В последние годы ведутся активные экспериментальные разработки в области коллагенового кроссликинга склеры на основе различных технологических подходов [9].

Фотохимический кросслинкинг. Данный подход к укреплению склеры, впервые предложенный в работе [10], использует эффект фотополимеризации — ультрафиолетового воздействия А-диапазона (УФА) на коллагеновые структуры склеры в сочетании с ее обработкой раствором рибофлавина.

В рамках этого подхода разработано и апробировано в эксперименте в условиях общей анестезии устройство, предназначенное для обработки ультрафиолетом фиброзной оболочки глазного яблока в области экватора и заднего полюса [11]. Особенностью данного устройства является наличие излучателя, выполненного в виде изогнутой полосы, содержащей светодиоды, которые и создают пучок ультрафиолетового света. Кроме того, разработано устройство для малоинвазивного кроссликинга заднего полюса глаза с двухканальным наконечником: через один канал на поверхность склеры поступает раствор рибофлавина, а во втором канале имеется оптоволоконный вывод УФА-излучения с характеристиками, соответствующими Дрезденскому протоколу (длина волны — 370 нм, интенсив-

ность воздействия — 3 мВт/см², длительность — 30 мин). Показано, что в результате такого воздействия как в ближайшем, так и отдаленном периоде наблюдения значительно увеличивается прочность и модуль упругости склеральной ткани за счет повышения уровня ее поперечной связанности, и при соблюдении адекватного режима процедуры отсутствует повреждающий эффект на структуры глаза [12, 13]. Использование УФА-кроссликинга склеры у экспериментальных животных с индуцированной миопией обеспечивает существенное замедление роста переднезадней оси (ПЗО) глаза [14].

Недавние исследования показали, что УФА-кросслинкинг повышает биомеханическую и протеолитическую устойчивость склеральной ткани не только за счет увеличения внутри- и межмолекулярной поперечной связанности коллагеновых структур, но и за счет их изменения: коллагеновые волокна становятся более волнистыми и более плотно упакованными, увеличивается диаметр коллагеновых фибрилл, при этом поверхностный коллаген изменяется значительно, чем глубже лежащие коллагеновые волокна. Фотохимический кросслинкинг вызывает также изменения проницаемости склеры [15]. Сходные сдвиги гидравлической проницаемости наблюдаются также при лазероиндуцированной модификации коллагенового каркаса склеры [16]. Установлено, что различные области склеральной оболочки по-разному реагируют на УФА-воздействие: наибольший рост модуля упругости в результате кроссликинга отмечен в верхненаружном экваториальном отделе, где его увеличение в 2 раза превышало рост модуля упругости склеры в области заднего полюса [17].

Для кроссликинга склерального коллагена предложено также использовать импульсное излучение УФА в ускоренном режиме, которое на мышинной модели миопии позволило предотвратить развитие близорукости и контролировать ее прогрессирование за счет увеличения экспрессии матриксной металлопротеиназы-2 (ММР-2) и стимулирования синтеза склерального коллагена [18].

В работе китайских ученых изучено влияние кроссликинга склеры по Дрезденскому протоколу (0,1% рибофлавин, длина волны УФА — 365 нм, интенсивность — 3 мВт/см², продолжительность — 30 мин) на механические свойства не фибриллярных, а клеточных структур склеры — склеральных фибробластов. Сравнивали состояние клеток в трех группах глаз морских свинок: 1) с моделью ленсииндуцированной миопии после кроссликинга, 2) с миопией, но без кроссликинга и 3) интактных глаз (контроль). Подтверждено, что УФА-кросслинкинг повышает биомеханическую прочность склеры в области заднего полюса глаз с индуцированной миопией на тканевом уровне. Однако на микроскопическом уровне равновесный модуль Юнга фибробластов склеры в группе кроссликинга оказался значительно ниже, чем в группе ленсииндуцированной миопии, и практически совпал с его значением в группе контроля. При этом коэффициент вязкости в группе кроссликинга был выше, чем в группе с миопией и контрольной группе. Результаты исследования демонстрируют нарушение биомеханики фибробластов при экспериментальной миопии и возможности кроссликинга для их восстановления [19].

Оригинальное исследование провели китайские ученые, которые впервые оценили возможности уменьшения осевого удлинения глаза и усиления рефракции у морских свинок с линсиндуцированной миопией, которые перорально получали 0,1% раствор рибофлавина в сочетании с УФА-облучением всего тела. Такое комбинированное вмешательство привело к значительным изменениям уровня белков MMP-2 и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ (TIMP), связанных с ремоделированием склеры, и увеличению биомеханической устойчивости склеры. Причем биомеханический эффект был достигнут также в группе животных, где вместо УФА использовали люминесцентные лампы с длиной волны в диапазоне от 400 до 700 нм. В этот интервал попадают длины волн 370 ± 5 нм, которые оказывают эффект, аналогичный УФА, замедляя развитие близорукости у экспериментальных животных при пероральном введении рибофлавина [20].

В клинической практике УФА-кросслинкинг склеры пока не применяется. Мы нашли только одну публикацию в рецензируемом журнале, посвященную исследованию пилотного характера, в котором 5 пациентам на практически слепых глазах (с остротой зрения ниже 0,05) с высокой миопией и миопической макулопатией провели УФА-кросслинкинг, а на парных лучше видящих глазах (с остротой зрения 0,2–0,8) — склеропластику. Для УФА-кросслинкинга склеры под общей анестезией выполняли 180°-ную перитомию конъюнктивы вдоль нижневисочной оси лимба, нижние и латеральные прямые мышцы изолировали и перемещали с помощью тракционных швов для поворота глазного яблока и открытого доступа к зоне воздействия, которая составляла 10 мм в диаметре в нижневисочной экваториальной склере: от 2 мм до экватора до 8 мм за экватором. В течение 30 мин до УФА-воздействия и во время самой 30-минутной процедуры каждую минуту инстиллировали 0,1% раствор рибофлавина с 20% декстраном. Для кросслинкинга использовали Дрезденский протокол (длина волны — 365 нм, интенсивность — 3 МВт/см², общая доза — 5,4 Дж/см²). В течение 12 мес наблюдения осложнений или других нежелательных явлений не было, отмечена стабилизация миопического процесса [21]. Хотя в представленном виде УФА-кросслинкинг склеры не может транслироваться в широкую клиническую практику из-за чрезмерной сложности и инвазивности процедуры, продемонстрированная на небольшом клиническом материале безопасность вмешательства открывает возможности ее дальнейшего усовершенствования и продвижения в клинику.

В то же время в некоторых работах отмечено отрицательное влияние УФА-кросслинкинга на зрительные функции экспериментальных животных: снижение показателей темновой адаптации по данным электроретинографии (ЭРГ) и ультраструктурные изменения в слоях сетчатки [22]. В связи с этим в качестве альтернативы УФА-кроссликингу для целенаправленной модуляции биомеханики склеры предлагается применение более безопасного длинноволнового излучения с другим фотосенсибилизатором, в частности синего света с длиной волны 460 нм в дозе 22,5 мВт/см² [23].

Транспупиллярное фотосшивание коллагена с помощью красного света также направлено на исключение возможного повреждающего воздействия ультрафиолета. Метод предусматривает избирательное укрепление перипапиллярной склеры с использованием транспупиллярного кольцевого красного светового луча и метиленового синего, вводимого ретробульбарной инъекцией в качестве сенсибилизатора для активации фотовоздействия. Показано, что метиленовый синий и красный свет с длиной волны 660 нм эффективно увеличивают жесткость склеры — на 54% по

сравнению с контралатеральными контрольными глазами и на 47% по сравнению с периферической склерой в том же глазу через 6 нед после лечения. Тем не менее в своем нынешнем формате это лечение вызывало умеренное токсическое воздействие на сетчатку, локализованную вблизи диска зрительного нерва [24].

Оригинальная методика доставки синего света длиной волны 445 нм в дозе 25–44 Дж/см² для кросслинкинга экваториальной склеры по всей окружности с минимальной утечкой света в периорбитальные ткани предусматривает использование гибких полимерных волноводов с отражающими биосовместимыми металлическими поверхностями. Применение этой технологии *ex vivo* на глазах кроликов позволило достичь двукратного увеличения модуля упругости склеры [25].

Еще одна оригинальная разработка доставки светового воздействия для кросслинкинга склеры представляет собой технически сложное устройство: это биосовместимая накладка, размещаемая на заднем полюсе глаза, внутри которой расположены пьезоэлектрические преобразователи, электрохимический микроактуатор, набор микроигл с рибофлавином, микросветодиоды синего и красного диапазона. Система работает без батареек, получая беспроводное питание от внешнего источника. Эксперименты *in vivo* показали, что данная накладка уменьшает осевую длину глаза кролика примерно на 1217 мкм и увеличивает прочность склеры на 387% [26].

В то же время есть данные, указывающие на то, что кросслинкинг склеры синим светом может вызвать проходящее повреждение сетчатки. На ранних сроках после воздействия у макак-резусов (*Macaca mulatta*) обнаружено снижение параметров ф-ЭРГ и ультраструктурные изменения сетчатки, хотя существенных изменений толщины сетчатки, плотности сосудов поверхностных капиллярных сплетений сетчатки и толщины сосудистой оболочки после кросслинкинга синим светом не наблюдалось. Долгосрочная безопасность использования этого метода требует дальнейшего изучения [27].

Еще одним форматом фотохимического кросслинкинга является использование зеленого света в сочетании с известным красителем — бенгальским розовым [28]. Данная методика требует несколько более сложной процедуры обработки: склера инкубируется в течение 120 с в 0,1% растворе бенгальского розового, затем облучается в течение 200 с зеленым светом, затем опять инкубируется в течение 30 с и снова облучается в течение 200 с зеленым светом. Кросслинкинг задненаружной области склеры глазного яблока свиней *post mortem* таким методом значительно повысил ее жесткость, при этом жесткость соседних областей после этой процедуры снижалась, возможно, из-за тракции головки зрительного нерва, дегидратации или, наоборот, отека тканей.

Таким образом, оптимальный вариант фотохимического кросслинкинга, который наиболее приемлем для клинического использования, пока не определен.

Медикаментозный кросслинкинг. Данный подход к повышению поперечной связанности склеры предусматривает инъекции ретробульбарно или под тенонову капсулу глаза экспериментальных животных (кроликов) растворов сшивающих агентов, в частности глицеринового альдегида (ГА), треозы (ТР), комплекса основных аминокислот (склератекс) или других соединений [29–31]. Короткий курс таких инъекций *in vivo* позволяет повысить биомеханическую устойчивость склеры. В частности, результаты пилотных исследований курса субтеноновых инъекций раствора ТР кроликам показали повышение прочности склеры на 38%,

модуля упругости — на 93%, после 4 инъекций склератекса выявлено повышение уровня поперечной связанности коллагена на 15–20% и увеличение модуля упругости склеры в 1,8 раза, а также активация клеточных элементов, формирование новообразованной соединительной ткани на поверхности склеры и образование дополнительных сосудов, что в целом свидетельствует об эффективном метаболическом и склероукрепляющем воздействии склератекса [29]. Наибольший биомеханический эффект (повышение модуля упругости практически в 10 раз) отмечен после 5 субтеноновых инъекций 0,15 мл 0,5% раствора ГА в течение 14 дней [30].

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения в эксперименте *in vivo* данных сшивающих агентов в качестве перспективного средства для укрепления склеры при прогрессирующей близорукости. Треоза и склератекс могут иметь преимущество *in vivo* из-за более физиологического воздействия, более равномерного сшивания обрабатываемой ткани и минимальной токсичности.

Необходимо подчеркнуть, что склероукрепляющий эффект, полученный в здоровых глазах экспериментальных животных в результате применения того или иного сшивающего агента, не всегда проявляется на модели индуцированной миопии. Так, ГА, значительно повышающий модуль упругости нормальной склеры как *in vitro*, так и *in vivo*, не показал существенного эффекта в предотвращении развития близорукости у морских свинок [32]. Кроме того, в условиях индуцированной миопии на мышинной модели инъекции ГА увеличивали риск глаукомного поражения [33].

В то же время субтеноновые инъекции другого сшивающего агента — 0,5% раствора генипина (GEN) в дозе 0,1 мл — морским свинкам с миопией, индуцированной форменной депривацией, существенно замедляли аксиальное удлинение глаза [34]. Другим экспериментальным животным — древесным землеройкам с индуцированной миопией также многократно вводили под тенонову капсулу GEN в различных концентрациях и дозах. И на данной модели была показана возможность замедления осевого удлинения глаза, а степень этого эффекта зависела от дозы. Обнаружено несколько неожиданных эффектов: утолщение роговицы, уменьшение глубины передней камеры и утолщение хрусталика, которые требуют дальнейшей оптимизации подхода к доставке генипина перед клиническим рассмотрением. Еще одним существенным ограничением дальнейшего продвижения этого сшивающего агента является обнаружение его повреждающего действия на структуры и функцию сетчатки. Гистологическое исследование выявило заметную дегенерацию фоторецепторов и пигментного эпителия сетчатки в глазах с введением дозы генипина в концентрации 10 мМ или выше. Хотя кросслинкинг склеры с использованием генипина все еще может быть возможным вариантом контроля близорукости, результаты исследования показали, что повторные инъекции генипина в эффективных для кроссликинга дозах небезопасны и необходимо разработать более адекватную и устойчивую стратегию доставки генипина в более низких концентрациях [35].

К медикаментозному кроссликингу можно также отнести использование микробных транслугтаминаз (мТГазы), представляющих собой управляемые ферментами сшивающие агенты, которые широко используются в биотехнологиях, таких как биомиметические герметики, биологические каркасы и конъюгация ДНК-белка [36]. Сшивка склерального коллагена с помощью мТГаз является многообещающим подходом для эффективного укрепления склеры и достаточно безопасным для сетчатки [37]. Показано, что сшивание

мТГазами склеры свиньи *in vitro* улучшает механические и физико-химические свойства коллагенового каркаса, увеличивая модуль упругости и устойчивость к деградации. Проверка безопасности и эффективности влияния мТГаз на склеру в эксперименте *in vivo* подтвердила увеличение модуля упругости по сравнению с контрольной группой [38].

Перспективным вариантом медикаментозного кроссликинга является клеточная терапия. Совсем недавно разработан имплант для хирургического укрепления склеры, представляющий собой нагруженный фибробластами гидрогель из желатина-метакрилата (GelMA) — поли(этиленгликоль)диакрилат, приготовленный методом биопечати с цифровой световой обработкой, характеризующийся высоким модулем сжатия. Показано, что инкапсулированные фибробласты в течение 7 дней инкубации *in vitro* могли нормально секретировать коллаген типа I. В течение 3–4 нед после введения данного импланта морским свинкам с депривационной моделью миопии отмечено существенное сокращение ПЗО глаза, увеличение толщины и биомеханической стабильности склеры. Гидрогель, наполненный фибробластами, продемонстрировал значительное торможение миопического процесса за счет синергетического эффекта клеточной терапии — ремоделирования склеры и ее хирургического укрепления [39].

Таким образом, как показали экспериментальные исследования, обе технологии повышения структурной стабильности коллагена склеры: фотохимический и медикаментозный кросслинкинг — весьма эффективны и в перспективе, после получения убедительных доказательств их безопасности, в том или ином виде могут быть использованы для безоперационного склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии.

Оптимизация биомеханических свойств имплантируемого материала, используемого для склеропластики. Другой возможностью повышения эффективности склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии является направленная оптимизация биомеханических свойств пластического материала за счет повышения поперечной связанности его коллагеновых структур. Такой трансплантат сможет дольше выполнять свою опорную функцию и способствовать стабилизации миопического процесса в течение более длительного периода. Как было показано в работе Е.Р. Тарутта, Л.Д. Андреяева [40], со временем трансплантат из донорской склеральной ткани вовлекается в патологический миопический процесс склеры реципиента, что снижает его каркасную функцию. Кроме этого, примерно 20% донорской склеры имеет исходно сниженную биомеханическую устойчивость, что соответствует частоте миопии в популяции [41–44].

Ранее Е.П. Тарутта и соавт. [45] предлагали армирование донорской склеры синтетическими нитями, это повышало биомеханические свойства трансплантата в целом, но не влияло на его структуру.

Для повышения уровня поперечной связанности склеральной ткани *in vitro* использовались ГА и простой четырехатомный сахар — ТР, которые являются одними из наиболее перспективных сшивающих агентов: они обладают высокой активностью и их применение не требует дополнительного инициирования УФА-облучением [46, 47]. Результаты кроссликинга с помощью этих агентов оценивались неинвазивным методом по уровню флуоресценции ткани в ультрафиолетовых лучах. Инкубация образцов проводилась при 37° от 1 до 48 ч в случае ГА и от 0,5 до 7 сут в случае менее активной ТР. Несшитые образцы, инкубировавшиеся в том же буферном растворе без ГА или ТР, считались интактными

и использовались как контроль во всех экспериментах. Показано, что обработка изолированной склеральной ткани глаза кролика 0,1 М раствором ГА или ТР приводит к значительному повышению ее структурной и биомеханической стабильности за счет формирования поперечных сшивок и стабилизации матрикса склеры кролика. Наблюдаемый эффект существенно зависит от продолжительности воздействия: через 3 ч обработки ГА и 2 сут обработки ТР повышение уровня поперечной связанности склеры приобретает устойчивый характер.

Предлагаются и другие агенты, повышающие уровень поперечной связанности склерального коллагена *in vitro*: метилглиоксаль [48] и ряд веществ (косметических консервантов), высвобождающих формальдегид, включая гидроксиметилглицинат натрия [49].

В рамках этого направления российские авторы исследовали возможности повышения интенсивности фотохимических процессов при проведении УФ-фотосшивки склеры, используя технологию тканевого иммерсионного просветления [50]. Образцы склеры свиней перед УФ-облучением погружали в 88% водный раствор глицерина, который использовали для иммерсионной очистки. Эффективность фотовоздействия оценивали по снижению относительного содержания рибофлавина — сенсibilизатора фотосшивки, которое определяли по времени затухания флуоресценции ткани на разных стадиях процесса фотосшивки. Показано, что оптическое просветление позволяет повысить интенсивность фотоиндуцированной конверсии рибофлавина в нефлуоресцентные лейкоформы в ходе фотохимических реакций, предшествующих сшиванию коллагена, что приводит к увеличению жесткости склеральной ткани [51]. Последующие экспериментальные исследования покажут эффективность использования обработанных таким способом трансплантатов из донорской склеры для хирургического укрепления склеры реципиента.

УФА-обработка другого пластического материала — ксенотрансплантата из перикарда, который использовали для экспериментальной склеропластики, способствовала формированию соединительнотканного каркаса на фоне менее выраженной воспалительной реакции тканей глаза, чем у животных, оперированных с использованием необлученного биоматериала из перикарда, у которых сохранялась массивная воспалительная инфильтрация и просматривались лишь отдельные участки образования грануляционной ткани [52]. Однако наличие воспалительной реакции даже при применении сшитого трансплантата из перикарда тормозит его внедрение в клиническую практику.

Клинический опыт использования склеральных трансплантатов, предварительно обработанных в 0,1% растворе генипина, для склероукрепляющей хирургии 40 пациентов с высокой прогрессирующей миопией (годовой градиент — 1,0 дптр и выше) в возрасте 3—17 лет, представлен в работе А. Хуе и соавт. [53]. Подготовка трансплантатов включала тщательное очищение от эписклеры и внутренних оболочек и погружение в раствор, содержащий 0,1% генипин и 37,5% этанол, при 25°C на 5 нед. Затем трансплантат стерилизовали 3% йодным раствором повидона в течение 12—24 ч и омывали 75% этанолом. С помощью бактериологического и пирогенного теста контролировали стерильность и отсутствие токсинов. Стерильная сшитая склера содержалась в герметичном контейнере с 75% этанолом до момента использования. В результате кросслинкинга модуль упругости склеры вырос на 102%, а устойчивость к протеолиту увеличилась на 30%. Клинические результаты использования такого трансплантата показали укорочение ПЗО сразу

после операции и постепенное ее удлинение в среднем на 0,32 мм в течение 2—3-летнего периода наблюдения. В то же время длина ПЗО парных (неоперированных) глаз выросла в среднем на 0,82 мм ($p < 0,001$). Значимых изменений (в том числе потери) остроты зрения, рефракции роговицы или толщины сетчатки не отмечено. Вмешательство хорошо переносилось, наблюдались лишь временные смещения оси преломления роговицы, которые восстановились к 6-месячному послеоперационному визиту. Авторы считают эту операцию безопасной и эффективной в отношении стабилизации миопического процесса в течение 2—3 лет. В то же время в экспериментальном исследовании, которое уже упоминалось выше [35], показано значительное истончение перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки, выявлены гистологические и электрофизиологические изменения при ретробульбарной инъекции даже самых низких доз генипина, не останавливающих развитие индуцированной миопии у морских свинок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в области разработки различных технологий кросслинкинга склеры и определении перспективных направлений дальнейших исследований, пока остаются не до конца решенными вопросы безопасности, удобства в использовании и выбора наиболее эффективных методов и средств реализации этих технологий. В то же время признанная необходимость повышения эффективности склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии не оставляет сомнений в достижении этой цели в ближайшем будущем.

Литература/References

1. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Гаврилова Ю.И. Современная оценка эффективности и безопасности склеропластики при прогрессирующей миопии. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (1): 96—103. [Iomdina E.N., Tarutta E.P., Markosian G.A., Gavrilova J.I. Current assessment results of the efficacy and safety of scleroplasty in progressive myopia. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (1): 96—103 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-96-103>
2. Иомдина Е.Н., Воллензак Г., Мухамедьяров Ф., Саламатина О.Б., Руднев С.Н. Новые возможности повышения биомеханической устойчивости склеры при прогрессирующей близорукости. В кн.: Биомеханика глаза, 2004. Москва; 2004: 63—7. [Iomdina E.N., Wollenzak G., Mukhamedyarov F., Salamatina O.B., Rudnev S.N. New opportunities for increasing the biomechanical stability of the sclera with progressive myopia. In: *Ocular biomechanics 2004*. Moscow; 2004: 63—7 (In Russ.)].
3. Wollenzak G., Iomdina E., Stoltzenburg G., Dittert D. Cross-linking of scleral collagen in the rabbit using riboflavin and UVA. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2005 Aug; 83 (4): 477—82. doi: 10.1111/j.1600-0420.2005.00447.x
4. Бикбов М.М., Суркова В.К., Усубов Э.Л., Астрелин М.Н. Кросслинкинг склеры с рибофлавином и ультрафиолетом А (UVA). Обзор литературы. *Офтальмология*. 2015; 12 (4): 4—8. [Bikbov M.M., Surkova V.K., Usubov E.L., Astrelin M.N. Scleral crosslinking with riboflavin and ultraviolet A (UVA). A review. *Ophthalmology in Russia*. 2015; 12 (4): 4—8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2015-4-4-8>
5. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Киселева О.А. и др. Универсальный синтетический материал для офтальмохирургии. *Российский офтальмологический журнал*. 2010; 3 (4): 71—5. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Kiseleva O.A., et al. A universal synthetic plastic material for ocular surgery. *Russian ophthalmological journal*. 2010; 3 (4): 71—5 (In Russ.)].
6. Лобзина Н.В., Большаков И.Н., Лазаренко В.И. Свойства хитозана и его применение в офтальмологии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015; 5: 5—13. [Lobzina N.V., Bolshakov I.N., Lazarenko V.I. Properties of chitosan and its using in ophthalmology. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2015; 5: 5—13 (In Russ.)]. doi: 10.20333/25000136-2015-5-5-13
7. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А. и др. Транспальпебральная реоофтальмография как метод оценки эффективности склероукрепляющего и трофического лечения прогрессирующей миопии. *Офтальмология*. 2018; 15 (4): 439—46. [Iomdina E.N., Tarutta E.P., Markossian G.A., et al. Transpalpebral rheoophthalmography as a method for evaluating the effectiveness of sclera-strengthening and trophic treatment of progressive

- myopia. *Ophthalmology in Russia*. 2018; 15 (4): 439–46 (In Russ.)). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-439-446>
8. Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Сианосян А.А., Милаш С.В. Толщина хориоидеи при различных видах рефракции и ее динамика после склероукрепляющих операций. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (4): 48–53. [Tarutta E.P., Markossian G.A., Sianosyan A.A., Milash S.V. Choroidal thickness in varied types of refraction and its changes after sclera strengthening surgeries. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (4): 48–53 (In Russ.)). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-4-48-53>
9. Yasir ZH, Sharma R, Zakir SM. Scleral collagen cross linkage in progressive myopia. *Indian J Ophthalmol*. 2024 Feb 1; 72 (2): 174–80. doi: 10.4103/IJO.IJO_1392_23
10. Wollensak G, Iomdina E, Dittert D, Salamatin O, Stoltenburg G. Cross-linking of scleral collagen in the rabbit using riboflavin and UVA. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2005; 83: 477–82. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2005.00447.x>
11. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бикбова Г.М., Харитонов С.В. Устройство для перекрестного сшивания коллагена склеры. Патент на полезную модель № 144673 от 28.07.2014. [Bikbov M.M., Khalimov A.R., Bikbova G.M., Kharitonov S.V. Device for cross-linking of scleral collagen. Patent RU No144673, 28.07.2014 (in Russ.)].
12. Sun M, Zhang F, Ouyang B, et al. Study of retina and choroid biological parameters of rhesus monkeys' eyes on scleral collagen cross-linking by riboflavin and ultraviolet A. *PLoS ONE*. 2018; 13 (2): e0192718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192718>
13. Wollensak G, Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit sclera after collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet A (UVA). *Acta Ophthalmol*. 2009 Mar; 87 (2): 193–8. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01229.x
14. Liu S, Li S, Wang B, et al. Scleral cross-linking using riboflavin UVA irradiation for the prevention of myopia progression in a Guinea pig model: blocked axial extension and altered scleral microstructure. *PLoS One*. 2016; 11 (11): e0165792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165792>
15. Бикбов М.М., Астрелин М.Н. Экспериментальное обоснование кросслинкинга склеры. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2021; 1: 56–61. [Bikbov M.M., Astrelin M.N. Experimental substantiation of scleral crosslinking. *Point of view. East — West*. 2021; 1: 56–61 (In Russ.)].
16. Игнатьева Н.Ю., Захаркина О.Л., Сергеева Е.А., Иомдина Е.Н. Лазероиндуцированная модификация коллагенового каркаса склеры для изменения ее гидравлической проницаемости. *Квантовая электроника*. 2021; 51 (1): 17–22. [Ignatieva N.Yu., Zakharkina O.L., Sergeeva E.A., Iomdina E.N. Laser-induced modification of the scleral collagen framework to change its hydraulic permeability. *Quantum electron*. 2021; 51 (1): 17–22 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.1070/QEL17486>
17. Gawargious BA, Le A, Lesgart M, Ugradar S, Demer JL. Differential regional stiffening of sclera by collagen cross-linking. *Curr Eye Res*. 2020 June; 45 (6): 718–25. doi: 10.1080/02713683.2019.1694157
18. Shen Y, Li X, Zhang L, et al. miR-16-2 mediates IGF1R involvement in scleral collagen crosslinking accelerated by pulsed ultraviolet A radiation for the prevention of progressive myopia. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2023; 37 (2): 673–85. doi: 10.23812/j.biol.regul.homeost.agents.20233702.68
19. Zhe Chen, Xiaotomg Lv, Lingbo Lai, Yushan Xu, Fengju Zhang. Effects of riboflavin/ultraviolet-A (UVA) scleral crosslinking on the mechanical behavior of the scleral fibroblasts of lens-induced myopia Guinea pigs. *Exp Eye Res*. 2023; 235, 109618. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014483523002397>
20. Li X, Wu M, Zhang L, et al. Riboflavin and ultraviolet A irradiation for the prevention of progressive myopia in a guinea pig model. *Exp Eye Res*. 2017 Dec; 165: 1–6. doi: 10.1016/j.exer.2017.08.019
21. Li Y, Qi Y, Sun M, et al. Clinical feasibility and safety of scleral collagen cross-linking by riboflavin and ultraviolet in pathological myopia blindness: A pilot study. *Ophthalmol Ther*. 2023 Apr; 12 (2): 853–66. doi: 10.1007/s40123-022-00633-5
22. Wang M, Zhang F, Liu K, Zhao X. Safety evaluation of rabbit eyes on scleral collagen cross-linking by riboflavin and ultraviolet A. *Clin Exp Ophthalmol* 201543 (2): 156–63. <https://doi.org/10.1111/ceo.12392>
23. Zhang M, Zou Y, Zhang F, Zhang X, Wang M. Efficacy of blue-light cross-linking on human scleral reinforcement. *Optometry and Vision Science*. 2015 August; 92 (8): 873–8. doi: 10.1097/OPX.0000000000000642
24. Gerberich BG, Hannon BG, Hejri A, et al. Transpupillary collagen photocrosslinking for targeted modulation of ocular biomechanics. *Biomaterials*. April 2021; 271, 120735. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961221000879?via%3Dihub>
25. Kwok SJJ, Forward S, Wert-Heimer CM, et al. Selective equatorial sclera crosslinking in the orbit using a metal-coated polymer waveguide. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60: 2563–70. <https://doi.org/10.1167/iovs.19-26709>
26. Tianyan Zhong, Hangjin Yi, Jiacheng Gou, et al. A wireless battery-free eye modulation patch for high myopia therapy. *Nature Communications*. 2024; 15: 1766. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46049-6>
27. Li Y, Liu C, Sun M, et al. Ocular safety evaluation of blue light scleral cross-linking in vivo in rhesus macaques. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019; 257: 1435–42. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04346-7>
28. Lopez LIV, Bronte D, Germann J, Marcos S. Scleral cross-linking using Rose Bengal-Green light. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020; 61 (7): 3415. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2768046>
29. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Семчишен В.А. и др. Экспериментальная реализация малоинвазивных технологий кросслинкинга склеры. *Вестник офтальмологии*. 2016, 6: 49–57. [Iomdina E.N., Tarutta E.P., Semchishen V.A., et al. Experimental realization of minimally invasive techniques of scleral collagen cross-linking. *Vestnik oftal'mologii*. 2016; 6: 49–57 (In Russ., In Engl.)]. doi: 10.17116/engoftalma20161326-4
30. Wollensak G, Iomdina E. Long-term biomechanical properties after collagen crosslinking of sclera using glycerolaldehyde. *Acta Ophthalmol*. 2008; 86 (8): 887–93. doi: 10.1111/j.1755-3768.2007.01156.x
31. Kim TG, Kim W, Choi S, Jin KH. Effects of scleral collagen crosslinking with different carbohydrate on chemical bond and ultrastructure of rabbit sclera: Future treatment for myopia progression. *PLoS ONE*. 2019; 14 (5): e0216425. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216425>
32. Chu Y, Cheng Z, Liu J, et al. The effects of scleral collagen cross-linking using glycerolaldehyde on the progression of form-deprived myopia in guinea pigs. *J Ophthalmol*. 2016; 2016: 3526153. doi: 10.1155/2016/3526153
33. Kimball EC, Nguyen C, Steinhart MR, et al. Experimental scleral cross-linking increases glaucoma damage in a mouse model. *Exp Eye Res*. 2014; 128: 129–40. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2014.08.016>
34. Wang M, Corpuz CCC. Effects of scleral cross-linking using genipin on the process of form-deprivation myopia in the guinea pig: a randomized controlled experimental study. *BMC Ophthalmol*. 2015; 15: 89. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0086-z>
35. Hamdaoui ME, Levy AM, Stuber AB, et al. Scleral crosslinking using genipin can compromise retinal structure and function in tree shrews. *Exp Eye Res*. 2022, 219: 109039. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109039>
36. O'Halloran DM, Collighan RJ, Griffin M, Pandit AS. Characterization of a microbial transglutaminase cross-linked type II collagen scaffold. *Tissue Eng*. 2006 June; 12 (6): 1467–74. doi: 10.1089/ten.2006.12.1467
37. Sun X, Chen D, Liu X, Yan Xi, WuY. Effect of enzyme-induced collagen crosslinking on porcine sclera. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020; 528 (1): 134–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.078>
38. Sun X, Yan Xi, Chen D, Liu X, WuY. Efficacy and safety of microbial transglutaminase-induced scleral stiffening in vivo. *Exp Eye Res*. 2023; 227, 109387. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014483523000088>
39. Tianyan Zhong, Hangjin Yi, Jiacheng Gou, et al. A wireless battery-free eye modulation patch for high myopia therapy. *Nature Communications*. 2024; 15: 1766. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46049-6>
40. Tarutta EP, Andreyeva LD. A morphological study of the transplants after scleroplasty in progressive myopia. *Exp. Eye Res*. 1998; 67 (Suppl.): 68.
41. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016; 123: 1036–42. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006
42. Ohno-Matsui K, Lai TYY, Lai C, Cheung CMG. Updates of pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2016; 52: 156–87. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.12.001
43. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. *Вестник офтальмологии*. 2006; 1: 35–7. [Libman E.S., Shakhova E.V. Blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia. *Vestnik oftal'mologii*. 2006; 1: 35–7 (In Russ.)].
44. Катаргина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы Российской Федерации (2012–2013 гг.). *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015; 1: 5–10. [Katargina L.A., Mikhaylova L.A. The state of the Pediatric ophthalmological service of the Russian Federation (2012–2013). *Russian pediatric ophthalmology*. 2015; 1: 5–10 (In Russ.)].
45. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Маркосян Г.А., Андреева Л.Д., Лазук А.В. Армированный трансплантат для склеропластических операций. Патент РФ № 2140242 от 27.10.1999. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Markosyan G.A., Andreeva L.D., Lazuk A.V. Reinforced graft for scleroplastic surgery. Patent RU #2140242, 27.10.1999 (In Russ.)].
46. Данилов Н.А., Игнатьева Н.Ю., Иомдина Е.Н. и др. Увеличение стабильности склерального коллагена в ходе гликозилирования трезой *in vitro*. *Журнал физической химии*. 2010; 84 (1): 131–7. [Danilov N.A., Ignatyeva N.Yu., Iomdina E.N., et al. Increase in sclera collagen stability during glycosylation with threose *in vitro*. *Russian journal of physical chemistry*. 2010; 84 (1): 123–8 (In Russ.)].
47. Danilov N.A. Ignatyeva N.Yu. Iomdina E.N., et al. Scleral collagen stabilization by glycerol aldehyde cross-linking. *Biochim Biophys Acta*. 2008 May; 1780 (5): 764–72. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.01.014

48. Campbell IC, Hannon BG, Read AT, et al. Quantification of the efficacy of collagen cross-linking agents to induce stiffening of rat sclera. *J R Soc Interface*. 2017 Apr; 14 (129): 20170014. doi: 10.1098/rsif.2017.0014
49. Babar N, Kim M, Cao K, et al. Cosmetic preservatives as therapeutic corneal and scleral tissue cross-linking agents. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jan 29; 56 (2): 1274–82. doi: 10.1167/iops.14-16035
50. Shvachkina ME, Knyazkova AI, Sandykova EA. Influence of optical clearing on collagen crosslinking of sclera. *Journal of Physics: Conference Series*. 2019; 1145 (1): 012056. doi: 10.1088/1742-6596/1145/1/012056
51. Швачкина М.Е., Правдин А.Б. Об использовании оптического прояснения при укреплении склеры методом фотосшивания коллагена. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика*. 2015; 15 (4): 37–41. [Shvachkina M. E., Pravdin A. B. On the use of optical clearing in strengthening the sclera using the method of collagen photocrosslinking. *News of Saratov university. Physics series*. 2015; 15 (4): 37–41 (In Russ.)].
52. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Кудоярова К.И., Лукьянова Е.Э., Халимов А.Р. Морфологическое исследование глаз кроликов после проведения склероукрепляющих операций с применением УФ-сшитых трансплантатов. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017; 12 (1): 23–6. [Bikbov M.M., Zainutdinova G.Kh., Kudoyarova K.I., Lukyanova E.E., Khalimov A.R. The morphological study of the rabbit eye sclera following the sclera-strengthening operations with the use of UV cross-linked transplants. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2017; 12 (1): 23–6 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-1-23-26>
53. Xue A, Zheng L, Tan G, et al. Genipin-crosslinked donor sclera for posterior scleral contraction/reinforcement to fight progressive myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jul 2; 59 (8): 3564–73. doi: 10.1167/iops.17-23707

Вклад авторов в работу: Е.Н. Иомдина — концепция и дизайн обзора, написание и редактирование статьи; Е.П. Тарутта — редактирование статьи; Г.А. Маркосян — сбор и анализ данных литературы, написание статьи; В.Н. Папьян — сбор данных литературы; С.В. Милаш — сбор и анализ данных литературы, написание статьи.

Authors' contribution: E.N. Iomdina — concept and design of the review, writing and editing of the article; E.P. Tarutta — article editing; G.A. Markosyan — collection and analysis of literature data, writing of the article; V.N. Papayan — literature data collection; S.V. Milash — literature data collection and analysis, writing of the article.

Поступила: 23.12.2023. Переработана: 28.12.2023. Принята к печати: 29.12.2023
Originally received: 23.12.2023. Final revision: 28.12.2023. Accepted: 29.12.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Елена Наумовна Иомдина — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Елена Петровна Тарутта — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Гаяне Айказовна Маркосян — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Виолетта Николаевна Папьян — аспирант отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

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

Для контактов: Елена Наумовна Иомдина,
iomdina@mail.ru

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

Elena N. Iomdina — Dr. of Biol. Sci., professor, principal researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Elena P. Tarutta — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Gayane A. Markosyan — Dr. of Med. Sci., leading researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Violetta N. Papayan — PhD student of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Sergey V. Milash — Cand. of Med. Shi., researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

For contacts: Elena N. Iomdina,
iomdina@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-135-141>

Применение искусственного интеллекта в офтальмологии: настоящее и будущее

В.В. Нероев^{1, 2}, О.В. Зайцева^{1, 2}, С.Ю. Петров¹ ✉, А.А. Брагин¹

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

В настоящее время медицинская отрасль подвергается активной цифровой трансформации, включающей создание электронных баз данных, систем облачной безопасности, мобильных устройств для контроля здоровья и инструментов телемедицины. Одним из важнейших технологических достижений последнего десятилетия является искусственный интеллект (ИИ), постепенно находящий свое применение в различных разделах практической медицины. Наиболее часто применяемым инструментом ИИ принято считать нейронные сети, использование которых в офтальмологии является перспективным подходом, повышающим качество клинического обследования. В обзоре приведены результаты применения инструментов ИИ в диагностике наиболее распространенных офтальмонозологий — диабетической ретинопатии, макулярной дегенерации, ретинопатии недоношенных, глаукомы, катаракты, офтальмоонкологии. Проанализированы преимущества нейронных сетей в диагностике и мониторинге заболеваний органа зрения, а также сложности их внедрения, включающие этические и юридические конфликты.

Ключевые слова: искусственный интеллект; нейронные сети; диагностика; мониторинг; диабетическая ретинопатия; макулярная дегенерация; ретинопатия недоношенных; глаукома

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., Петров С.Ю., Брагин А.А. Применение искусственного интеллекта в офтальмологии: настоящее и будущее. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 135-41. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-135-141>

Artificial intelligence in ophthalmology: the present and the future

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Olga V. Zaytseva^{1, 2}, Sergey Yu. Petrov¹ ✉, Aleksey A. Bragin¹

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

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
glaucomatosis@gmail.com

The medical industry is undergoing an active digital transformation, including the creation of electronic databases, cloud security systems, mobile health monitoring devices, and telemedicine tools. Artificial intelligence (AI), one of the most important technological achievements of the last decade, is gradually gaining momentum in various areas of practical medicine. The cutting edge of AI, neural networks, offers promising approaches to the improvement of clinical examination quality. The review presents data of studies focusing on the use of AI tools in the diagnosis of the most common ophthalmic diseases: diabetic retinopathy, macular degeneration, retinopathy of prematurity, glaucoma,

cataracts, and ophthalmic oncology. We discuss both the advantages of neural networks in the diagnosis and monitoring of eye diseases, and outline the difficulties of their implementation, including ethical and legal conflicts.

Keywords: artificial intelligence; neural networks; diagnostics; monitoring; diabetic retinopathy; macular degeneration; retinopathy of prematurity; glaucoma

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Neroev V.V., Zaytseva O.V., Petrov S.Yu., Bragin A.A. Artificial intelligence in ophthalmology: the present and the future. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 135–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-135-141>

Начало XXI в. характеризуется активной цифровой трансформацией медицинской отрасли [1]. Под влиянием цифровых процессов улучшается взаимодействие с пациентами, создаются базы данных и упрощается управление ими, повышается точность исследований и общая производительность медицинских учреждений. Среди тенденций последнего десятилетия следует отметить создание электронных медицинских карт, систем облачной безопасности, массивов данных большого объема, мобильных устройств и приложений для контроля здоровья, медицинских устройств на базе интернета вещей и инструментов телемедицины.

Одним из важнейших технологических достижений, преимущественно из-за разнообразия возможностей его практического применения, является искусственный интеллект (ИИ). Инструменты ИИ доказали свою эффективность в моделировании и оптимизации различных процессов. Наиболее часто применяемым инструментом ИИ принято считать нейронные сети (НС), использование которых в офтальмологии является перспективным подходом, повышающим качество клинического обследования [2]. НС обладает характеристиками биологических сетей: информация хранится и обрабатывается по всей Глобальной сети, НС пластична и обучаема, знания хранятся в межнейронных связях, НС способна к синтезу (находит ответы для новых и/или искаженных входных данных). НС имеет возможность обучаться на наборе числовых данных, подходящих для желаемых входных и выходных переменных. Преимуществом НС является то, что они не требуют определения алгоритма решения проблемы, поскольку сами учатся на примерах [3]. Изучив поведение процесса, они могут экстраполировать эти выводы на данные, которые были исключены из обучающей выборки, что определяет их способность к обобщению. Другие инструменты ИИ, такие как машинное и глубокое обучение, нашли применение в анализе изображений при ранней диагностике и мониторинге ряда заболеваний.

Изучение потенциальных возможностей применения методов ИИ в медицине началось с 1950-х гг. [4]. В 1976 г. A. Gunn [5] предпринял попытку установить причину острой боли в животе с помощью компьютерного сканирования. E. Stamey [6] предложил нейросетевой алгоритм дифференцировки узлов предстательной железы. Первой коммерческой моделью НС была компьютеризированная система цитологического скрининга рака шейки матки, примененная позднее в диагностике заболеваний желудка, щитовидной железы и состояния эпителия ротовой полости. НС применяются для оценки рентгенограмм, ультразвуковых изображений, данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии [7–12]. Распространенным вариантом применения НС является постановка диагноза на основе цифровых изображений, для чего используются так называемые сверточные НС (СНС), которые облегчают анализ изображений. Пример такой сети — массив данных Camelyon16, изучающий серии снимков рака молочной железы. Диагностическая точность этой нейронной моде-

ли достигает 92% против 73% при обычном клиническом анализе [13]. Аналогичным образом НС применяется для ранней диагностики болезни Альцгеймера и ее дифференциальной диагностики с сосудистой деменцией посредством компьютерной томографии [14].

Возможности применения ИИ в офтальмологии достаточно разнообразны [15]. В обзоре приведены исследования применения инструментов ИИ в диагностике наиболее распространенных офтальмопатологий: диабетической ретинопатии (ДР), макулярной дегенерации, глаукомы, катаракты и пр.

Диабетическая ретинопатия. НС используются для анализа изображений глазного дна при ДР с целью выявления патологических изменений на ранних этапах. В настоящее время ведется ряд исследований, посвященных повышению производительности скрининга ретинопатии на основе различных алгоритмов ИИ [16]. В исследованиях V. Gulshan и соавт. [17] и D. Ting и соавт. [18] использованы большие базы для идентификации геморагий, твердых экссудатов, микроаневризм, мягких экссудатов и точек просачивания. R. Gargeya и T. Leng [19] использовали алгоритм глубокого обучения для автоматического выявления ДР и определения ее стадий на основе 75 137 изображений. Результаты продемонстрировали эффективный потенциал программы, поскольку ее реализация позволила снизить уровень слепоты, обусловленной ДР. G. Gardner и соавт. [20] проанализировали фотографии глазного дна 147 пациентов с диабетом и 32 фотографии глазного дна в норме, показав, что чувствительность и специфичность НС для раннего выявления ДР составляют более 80%. M. Garcia и соавт. [21] разработали многослойную НС для оценки экссудатов при ДР, используя базу данных со 117 цветными фотографиями глазного дна пациентов с ретинопатией и здоровых лиц со специфичностью результатов в 100%.

Алгоритмы классификации учитывают все варианты исследования для выбора способа получения наиболее значимой информации. В ряде исследований НС применялась для выявления патологических изменений сетчатки по данным оптической компьютерной томографии (ОКТ) [22, 23]. В исследовании H. Wu и соавт. [24] проанализированы 240 фотографий глазного дна и разработана высоко-специфичная НС с так называемым алгоритмом обратного распространения ошибки. J. Krause и соавт. [25] применили 5-ступенчатую шкалу оценки тяжести ДР (отсутствие ретинопатии, легкая, средняя, тяжелая и пролиферативная стадии). Градация ДР требует распознавания и количественной оценки наличия ряда признаков: микроаневризмы, геморагии и неоваскуляризации. На основе верификации изображений из базы данных EyePACS шестью офтальмологами был создан алгоритм глубокого обучения для прогнозирования течения ДР и диабетического макулярного отека. N. Anton и соавт. [26] оценивали динамику изменений сетчатки у пациентов с глаукомой и диабетом, ранжируя изменения для диагностики и прогнозирования течения заболевания:

только на этапе тестирования точность составила 95%, при этом лишь один образец был оценен неправильно.

В 2021 г. на основе НС ResNet50 в отделе патологии сетчатки ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России был разработан сервис для диагностики диабетических изменений глазного дна по фото с помощью инструментов машинного обучения, продемонстрировавший большой потенциал для повышения эффективности принимаемых решений. Чувствительность модели НС в ходе диагностики составила 85% [27].

В обзорах последних лет поднимается вопрос об использовании ИИ для скрининга ДР. Это значит, что алгоритмы, способные выявлять ранние стадии ретиальной патологии, могут стать полноценной заменой существующим моделям скрининга. НС снижают затраты, повышают точность диагностики и способствуют направлению пациентов на скрининг [28–30]. В настоящее время в открытом доступе находится целый ряд баз данных фотографий глазного дна: EyePACS (США), ODIR (Китай), APTOS и IDRiD (Индия), DR2 (Бразилия), Jichi и Tsukazaki (Япония) и ROD REP (Нидерланды). Эти базы в общей сложности содержат 131 459 фотографий из порядка 200 стран. Чаще всего для описания фотографий используется классификация International Clinical Diabetic Retinopathy (5 баз данных с 104 556 фотографиями, т. е. 79,53% от общего числа).

Важным направлением работы НС является также определение показаний для своевременного проведения панретиальной лазеркоагуляции при пролиферативной ДР. Н. Takahashi и соавт. [31] на основе анализа градаций ретинопатии и оценки ее динамики разработали алгоритм прогнозирования потребности в лазеркоагуляции с точностью в 96%. М. Pitkanen и соавт. [32] опубликовали результаты эксперимента по измерению температуры ретиального пигментного эпителия на изолированных сетчатках лабораторных мышей на основе регистрации параметров электроретинограммы, зависящих от температуры клеток. При помощи алгоритма ИИ была разработана модель расчета минимальной энергии и целевой температуры, необходимой для фотоактивации нейроэпителия для профилактики термического повреждения сетчатки в процессе лазерного воздействия. Помимо ДР, российские исследователи занимались также изучением возможностей ИИ в диагностике центральной серозной хориоретинопатии на основании данных ОКТ [33].

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД). НС в настоящее время также призваны повысить точность диагностики наличия ВМД и дифференцировки ее вида. В 2017 г. С. Lee и соавт. [34] разработали систему скрининга, способную различать норму и патологию макулярной зоны по данным ОКТ. Годом позже М. Treder и соавт. [35] использовали 1112 ОКТ-изображений для создания НС, выявляющей экссудативные изменения на фоне ВМД. В 2018 г. появились первые работы по наделению ИИ полномочиями в приеме решения о старте анти-VEGF терапии [36, 37]. Авторы установили, что в 95% случаев НС правильно указывала на необходимость интравитреальных инъекций. В 2021–2022 гг. прошла апробацию система домашней ОКТ-диагностики Notal Vision с автоматизированным анализом объема ретиальной жидкости при неоваскулярной ВМД и автоматической выгрузкой данных [38, 39]. Авторы пришли к выводу о том, что система может рассматриваться в качестве альтернативы для мониторинга заболевания с принятием решения о продолжении лечения при меньшем количестве инъекций и посещениях офтальмолога. В 2021 г. L. Dong и соавт. [40] опубликовали метаанализ 13 исследований эффективности ИИ в оценке ВМД по фотографиям глазного дна, заключив, что высокая

специфичность и чувствительность методики позволяют НС проводить диагностику ВМД по цветным изображениям.

Ретинопатия недоношенных (РН). Исследования по применению НС в диагностике РН в настоящее время немногочисленны, вероятно, в силу специфики заболевания. В 2018 г. J. Brown и соавт. [41] использовали ИИ в обработке 5 тыс. фотографий сетчатки, ранее проанализированных офтальмологами. Методика показала чувствительность в 93% и специфичность в 94%. По данным публикации от 2018 г., методы ИИ помогают снизить расхождения в оценках состояния сетчатки при РН у разных врачей.

Глаукома. В 1995 г. А. Anton и соавт. [42] опубликовали первое исследование, посвященное применению НС для выявления глаукомных периметрических изменений, показавшее точность до 97%. С. Bowd и соавт. [43] использовали НС для отслеживания изменений поля зрения и прогнозирования стадии глаукомы. Позже (2005–2008 гг.) различные алгоритмы ИИ для оценки изменений в поле зрения при глаукоме использовали и другие авторы [44–46]. Ведущими алгоритмами ИИ в области оценки динамических изменений при глаукоме считаются LAS (установление нелинейных отношений) и DE (так называемый эволюционный алгоритм) [47, 48]. В 2019 г. К. Park и соавт. [49] предложили алгоритм глубокого обучения RNN (рекуррентная НС), призванный помочь в принятии решения о дальнейшем лечении глаукомы. Одними из первых среди отечественных офтальмологов внедрением технологий ИИ в диагностику глаукомы занимались коллективы авторов под руководством Е.Н. Комаровских и А.В. Куроедова [50–52].

Результаты проведенных исследований в совокупности с выбором факторов, ассоциированных с глаукомой, помогли создать модели прогнозирования риска ее развития и прогрессирования. Наиболее полезными для дифференцировки открытоугольной глаукомы и подозрения на глаукому факторами оказались пол, возраст, менопауза, длительность офтальмогипертензии, уровень офтальмотонуса, вертикальное соотношение экскавации к диску зрительного нерва (ДЗН) и уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в верхне- и нижневисочном квадрантах. Для расчета риска прогрессирования глаукомы Е. Oh и соавт. [53] применили НС, показавшую себя эффективным инструментом дифференцировки глаукомы и подозрения на глаукому, существенно повысив точность диагностики. В 2018 г. G. An и соавт. [47] проанализировали 163 ОКТ-изображений глазного дна, которые ранее были оценены специалистами по глаукоме. На основании 91 параметра информации о состоянии глаз пациентов были построены нейронные модели автоматической классификации глаукоматозных ДЗН с точностью постановки диагноза в 87%. В 2018 г. U. Raghavendra и соавт. [54] на основе 1426 изображений нормальных ДЗН и 837 глаукоматозных ДЗН обучили НС анализировать полное изображение ДЗН без его сегментации, что позволило отличить его структуру при глаукоме от нормы с точностью до 98%. Разработанная модель способна диагностировать глаукому на ранней стадии и осуществлять раннее консультирование в ходе лечения. Схожие результаты применения НС для ранней диагностики глаукомы с высокой степенью точности на основе анализа изображений глазного дна и ДЗН опубликованы J. Ahn и соавт. [55] и Y. Jiang и соавт. [56]. В 2018 г. N. Anton и соавт. [57] доложили о возможности прогнозирования прогрессирования ДР у пациентов с глаукомой и диабетом.

Работы последних лет по применению ИИ при глаукоме направлены на возможности применения НС в отслеживании динамики морфофункциональных изменений.

Так, путем анализа функциональных параметров автоматизированной периметрии и изменений на ОКТ (толщина СНВС) в 2022 г. были созданы алгоритмы обучения, которые позволяют дифференцировать развитую и начальную стадии глаукомы [58, 59]. С. Saini и соавт. [60] показали, что нейронный алгоритм Fusion Net, использующий данные периметрии и ОКТ перипапиллярной зоны для дифференцировки глаукомной оптиконеуропатии, работает эффективнее, чем специалисты по глаукоме, анализирующие данные результаты. В исследовании S. Wang и соавт. [61] в анализ добавлены демографические характеристики, острота зрения и центральная толщина роговицы (ЦТР), а также факт проведения антиглаукомной хирургии. Полученная модель позволила прогнозировать вероятность последующих антиглаукомных операций. F. Targoveanu и соавт. [62] определяли прогрессирование глаукомы по ряду общепринятых периметрических индексов (VFI, MD и PSD), а также по толщине СНВС с помощью 7 различных алгоритмов ИИ. Наилучшие результаты с точностью более 90% были получены с помощью алгоритмов Multilayer Perceptron и Random Forest.

В ходе исследования N. Anton и соавт. [63] на 73 глазах оценивалась эффективность построения нейронных моделей для определения прогрессирования глаукомы у пациентов с ночным апноэ. В качестве входных параметров для нейронных моделей были выбраны возраст, индекс массы тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, внутриглазное давление, ЦТР, биомеханические параметры роговицы (корнеальный гистерезис, фактор резистентности роговицы), индекс апноэ-гипопноэ, индекс десатурации, сатурация в ночные часы. В качестве выходных факторов были выбраны отношение Э/Д, показатели периметрии (MD, PSD) и толщина слоя ганглиозных клеток. Полученные данные подтверждают результаты других исследований, свидетельствующие в пользу взаимосвязи между синдромом ночного апноэ и глаукомными изменениями [63].

Таким образом, применение НС при глаукоме следует рассматривать как инструмент для офтальмологов, который со временем сможет играть ключевую роль в диагностике [64]. Безусловно, НС не смогут заменить клинические навыки, но существенно облегчат принятие решения.

Катаракта. Считается, что возможности использования ИИ при помутнении хрусталика изучены меньше, чем при прочих офтальмопатиях. В недавних исследованиях предприняты попытки применения НС для диагностики катаракты, но их эффективность напрямую зависит от локализации и выраженности помутнений. С 2020 по 2022 г. с помощью алгоритмов на базе глубокого обучения удалось добиться точной локализации и классификации кортикальных и ядерных помутнений [65, 66]. По данным обзора 2022 г., определенную популярность стали завоевывать приложения для смартфонов, помогающие в принятии клинического решения по данным анализа фотоизображений хрусталиков. Такие приложения позволяют оказывать медицинскую помощь посредством сортировки, диагностики и мониторинга [67]. В 2022 г. результаты применения модели сверточной НС, для обучения которой был использован открытый набор данных изображений, классифицированных относительно наличия катаракты, полученных на камеру телефона, опубликовал коллектив российских исследователей — С.Н. Сахнов и соавт. [68].

Другие работы касаются расчета оптимальной оптической силы интраокулярной линзы (ИОЛ) для достижения запланированной рефракции в послеоперационном периоде, что при применении ИИ может быть выполнено точнее, чем с помощью традиционных формул расчета. Раз-

рабатываются также инновационные инструменты анализа видеоматериалов, что может способствовать изменению подходов к документированию, хранению и каталогизации видеобиблиотек, используемых для обучения и оценки осложнений. Одна из таких систем — коммерчески доступная платформа управления хирургическим видео и аналитики на базе ИИ для операционной Touch Surgery™ Enterprise [69]. Программное приложение LensCalc, основанное на использовании алгоритмов ИИ для выбора формулы расчета оптической силы ИОЛ для достижения целевой рефракции, предложено российскими офтальмологами — А.Р. Виноградовым и соавт. [70]. Возможности расчета оптической силы ИОЛ с использованием глубокого обучения НС также исследованы А.А. Арзамасцевым и соавт. [71].

Заболевания глазной поверхности. Другая сфера применения ИИ — заболевания роговицы, в частности дифференцировка между инфекционным и грибковым кератитом, ранняя диагностика эндотелиальной дистрофии Фукса, выявление и оценка кератоконуса, прогнозирование результатов имплантации интрастромальных кольцевых сегментов [72–75].

M. Souza и соавт. [76] проанализировали влияние ряда параметров на эффективность классификации кератоконуса по данным кератотопографии (норма, астигматизм, кератоконус и фоторефракционная кератэктомия). M. Arbelaez и соавт. [77] исследовали эффективность НС в классификации данных кератотопографических карт по 4 классам (клинически выраженный кератоконус, субклинический кератоконус, состояние после рефракционных операций и норма), что позволило существенно увеличить чувствительность и специфичность диагностики субклинического кератоконуса. D. Smadja и соавт. [78] провели ретроспективное исследование эффективности классификации алгоритма «дерево решений» между кератометрическими данными пациентов без кератоконуса, с субклиническим кератоконусом и клинически выраженным кератоконусом. Похожее исследование проведено I. Ruiz Hidalgo и соавт. [79] на 860 глазах со средней чувствительностью и специфичностью в 89 и 95% соответственно. I. Kovacs и соавт. [80], исследовав пациентов с монолатеральным и билатеральным кератоконусом, установили, что алгоритм, обученный с использованием данных обоих глаз, имеет более высокие показатели чувствительности и специфичности. В 2017 г. R. Ambrosio и соавт. [81] оценили эффективность ряда методов машинного обучения в автоматизированной классификации данных, полученных с помощью кератотопографии и исследования биомеханических свойств роговицы, показав высокую эффективность в дифференцировке нормы и субклинического кератоконуса.

Офтальмоонкология. Применение нейросетевых алгоритмов в онкологии в целом и офтальмоонкологии в частности связано с возможностью прогнозирования течения заболевания и выживаемости пациентов [82]. В. Damato и соавт. [83] на основании данных возраста, пола, клинической стадии, гистологического типа увеальной меланомы и ее молекулярно-генетических особенностей также обучили НС прогнозировать выживаемость пациентов. J. Vaquero-Garcia и соавт. [84] на основе анализа 1227 пациентов разработали модель для расчета персонального риска метастазирования увеальной меланомы PRiMeUM. H. Zhang и соавт. [85] исследовали корреляцию между цветом радужки и риском развития меланомы в китайской популяции.

Перспективы применения ИИ. Применение НС в медицине будущего может быть сосредоточено на двух направлениях: «автоматизированная диагностика» и «помощь в организации здравоохранения». В настоящее время у алгоритмов

ИИ есть перспективы составления конкуренции врачам в диагностике стадий ряда офтальмопатологий с учетом высокой точности постановки диагноза и режима непрерывного самообучения. Следующим перспективным шагом работы электронных алгоритмов будет оценка прогноза течения заболевания и выработка тактики лечения. Оптимизация НС организационных вопросов в области оказания медицинской помощи заключается в автоматизации документооборота и планировании приема пациентов в условиях недостаточного обеспечения медицинским персоналом во многих странах.

Несмотря на технологический прогресс, некоторые аспекты препятствуют внедрению ИИ в современном мире. В первую очередь это этические конфликты и проблемы материального обеспечения. К этическим вопросам относится неспособность существующих алгоритмов комплексно оценивать состояние пациента, невозможность определять приоритет в сложных случаях, когда речь идет о наличии других сопутствующих заболеваний. Этические проблемы касаются отсутствия консенсуса по стандартизированным диагностическим критериям, подписания информированного согласия касательно защиты данных, конфиденциальности и кибербезопасности. Другая реальная проблема связана с внедрением ИИ в условиях недостаточного финансирования, поскольку работа НС весьма требовательна к вычислительным ресурсам и программному обеспечению. Важным вопросом применения алгоритмов ИИ является определение его юридического статуса. В настоящее время ряд нейросетевых алгоритмов получил официальное одобрение регулирующих органов США и Евросоюза. Однако легальный статус для повседневного применения ИИ в медицине в значительной степени все еще не определен.

Таким образом, в последние годы инструменты ИИ находят широкое применение в офтальмологии. Ведущие области, где НС становятся востребованными, — это ДР, ВМД и глаукома. Используя фотографии глазного дна, ОКТ-изображения и поля зрения, алгоритмы ИИ осуществляют раннюю диагностику изменений и прогнозируют их прогрессирование. В офтальмологии ИИ потенциально способствует постановке скринингового и клинического диагноза, а также уменьшает затраты на здравоохранение за счет оптимизации приема пациентов и ведения документооборота. ИИ играет важную роль в выявлении различных заболеваний, однако окончательное решение принимает врач.

Литература/References

- Сидорова Т.А. Цифровая трансформация как семантический переключатель в медицине. *Праксема Проблемы визуальной семиотики*. 2023; 35 (1): 113–29. [Sidorova T.A. Digital transformation as a semantic switch in medicine. *Praxeme Problems of visual semiotics*. 2023; 35 (1): 113–29 (In Russ.)]. doi: 10.23951/2312-7899-2023-1-113-129
- Larder B, Wang D, Revell A. Application of artificial neural networks for decision support in medicine. *Methods Mol Biol*. 2008; 458: 123–36. doi: 10.1007/978-1-60327-101-1_7
- Yuan G, Lv B, Hao C. Application of artificial neural networks in reproductive medicine. *Hum Fertil (Camb)*. 2023; 1–7. doi: 10.1080/14647273.2022.2156301
- Lusted LB. Medical electronics. *N Engl J Med*. 1955; 252 (14): 580–5. doi: 10.1056/NEJM195504072521405
- Gunn AA. The diagnosis of acute abdominal pain with computer analysis. *J R Coll Surg Edinb*. 1976 May; 21(3): 170–2. PMID: 781220
- Stamey TA. Benign prostatic hyperplasia in humans. *West J Med*. 1984; 141 (4): 517–8.
- Ashizawa K, Ishida T, MacMahon H, et al. Artificial neural networks in chest radiography: application to the differential diagnosis of interstitial lung disease. *Acad Radiol*. 1999; 6 (1): 2–9. doi: 10.1016/s1076-6332(99)80055-5
- Brickley MR, Cowpe JG, Shepherd JP. Performance of a computer simulated neural network trained to categorise normal, premalignant and malignant oral smears. *J Oral Pathol Med*. 1996; 25 (8): 424–8. doi: 10.1111/j.1600-0714.1996.tb00291.x
- Karakitsos P, Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, et al. Potential of the back propagation neural network in the morphologic examination of thyroid lesions. *Anal Quant Cytol Histol*. 1996; 18(6): 494–500.
- Karakitsos P, Stergiou EB, Pouliakis A, et al. Potential of the back propagation neural network in the discrimination of benign from malignant gastric cells. *Anal Quant Cytol Histol*. 1996 Jun; 18 (3): 245–50. PMID: 8790840
- Lucht R, Delorme S, Brix G. Neural network-based segmentation of dynamic MR mammographic images. *Magn Reson Imaging*. 2002; 20 (2): 147–54. doi:10.1016/s0730-725x(02)00464-2
- Matsuki Y, Nakamura K, Watanabe H, et al. Usefulness of an artificial neural network for differentiating benign from malignant pulmonary nodules on high-resolution CT: evaluation with receiver operating characteristic analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 178 (3): 657–63. doi: 10.2214/ajr.178.3.1780657
- Ehteshami Bejnordi B, Veta M, Johannes van Diest P, et al. Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer. *JAMA*. 2017; 318 (22): 2199–210. doi: 10.1001/jama.2017.14585
- Defigueiredo RJ, Shankle WR, Maccato A, et al. Neural-network-based classification of cognitively normal, demented, Alzheimer disease and vascular dementia from single photon emission with computed tomography image data from brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92 (12): 5530–4. doi:10.1073/pnas.92.12.5530
- Розанова О.И., Михалевич И.М. Нейросетевой анализ функциональной трансформации зрительной системы при нормальном старении. *Офтальмохирургия*. 2022; S4: 470–1. [Rozanova O.I., Mikhalevich I.M. Neural network analysis of the functional transformation of the visual system in normal aging. *Ophthalmosurgery*. 2022; S4: 470–1 (In Russ.)].
- Каталевская Е.А., Каталевский Д.Ю., Тюрников М.И. и др. Перспективы использования искусственного интеллекта в диагностике и лечении заболеваний сетчатки. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2022; 22 (1): 36–43. [Katalevskaya E.A., Katalevsky D.Yu., Tyurikov M.I., et al. Prospects for the use of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of retinal diseases. *RMJ Clinical ophthalmology*. 2022; 22 (1): 36–43 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-36-43
- Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA*. 2016; 316 (22): 2402–10. doi: 10.1001/jama.2016.17216
- Ting DSW, Cheung CY, Lim G, et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes. *JAMA*. 2017; 318 (22): 2211–23. doi: 10.1001/jama.2017.18152
- Gargeya R, Leng T. Automated identification of diabetic retinopathy using deep learning. *ophthalmology*. 2017; 124 (7): 962–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.02.008
- Gardner GG, Keating D, Williamson TH, et al. Automatic detection of diabetic retinopathy using an artificial neural network: a screening tool. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80 (11): 940–4. doi: 10.1136/bjo.80.11.940
- Garcia M, Sanchez CI, Lopez MI, et al. Neural network based detection of hard exudates in retinal images. *Comput Methods Programs Biomed*. 2009; 93 (1): 9–19. doi: 10.1016/j.cmpb.2008.07.006
- Bernardes R. Optical coherence tomography: Health information embedded on OCT signal statistics. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011; 6131–3. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091514
- Srinivasan PP, Kim LA, Mettu PS, et al. Fully automated detection of diabetic macular edema and dry age-related macular degeneration from optical coherence tomography images. *Biomed Opt Express*. 2014; 5 (10): 3568–77. doi: 10.1364/BOE.5.003568
- Wu H, Zhao S, Zhang X, et al. Back-propagation artificial neural network for early diabetic retinopathy detection based on a priori knowledge. *J Phys Conf Ser*. 2020; 1: 1437. doi: 10.1088/1742-6596/1437/1/012019
- Krause J, Gulshan V, Rahimy E, et al. Grader variability and the importance of reference standards for evaluating machine learning models for diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2018; 125 (8): 1264–72. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.01.034
- Anton N, Dragoi EN, Tarcoveanu F, et al. Assessing changes in diabetic retinopathy caused by diabetes mellitus and glaucoma using support vector machines in combination with differential evolution algorithm. *Appl Sci*. 2021; 11: 3944. doi: 10.3390/app11093944
- Нероев В.В., Брагин А.А., Зайцева О.В. Разработка прототипа сервиса для диагностики диабетической ретинопатии по снимкам глазного дна с использованием методов искусственного интеллекта. *Национальное здравоохранение*. 2021; 2 (2): 65–72. [Neroev V.V., Bragin A.A., Zaitseva O.V. Development of a prototype service for the diagnosis of diabetic retinopathy based on fundus images using artificial intelligence methods. *National Health*. 2021; 2 (2): 65–72 (In Russ.)]. doi:10.47093/2713-069X.2021.2.2.64-72
- Lois N, Cook JA, Wang A, et al. Evaluation of a new model of care for people with complications of diabetic retinopathy: The EMERALD study. *Ophthalmology*. 2021; 128 (4): 561–73. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.10.030

29. Pieczynski J, Kuklo P, Grzybowski A. The role of telemedicine, in-home testing and artificial intelligence to alleviate an increasingly burdened healthcare system: Diabetic retinopathy. *Ophthalmol Ther*. 2021; 10 (3): 445–64. doi: 10.1007/s40123-021-00353-2
30. Raman R, Dasgupta D, Ramasamy K, et al. Using artificial intelligence for diabetic retinopathy screening: policy implications. *Indian J Ophthalmol*. 2021; 69 (11): 2993–8. doi: 10.4103/ijo.1420_21
31. Takahashi H, Tampo H, Arai Y, et al. Applying artificial intelligence to disease staging: Deep learning for improved staging of diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0179790. doi: 10.1371/journal.pone.0179790
32. Pitkanen M, Kaikkonen O, Koskelainen A. A novel method for mouse retinal temperature determination based on ERG photoresponses. *Ann Biomed Eng*. 2017; 45 (10): 2360–72. doi: 10.1007/s10439-017-1872-y
33. Куликов А.Н., Малахова Е.Ю., Мальцев Д.С. Искусственный интеллект и машинное обучение в диагностике центральной серозной хориоретинопатии на основании оптической когерентной томографии. *Офтальмологические ведомости*. 2019; 12 (1): 13–20. [Kulikov A.N., Malakhova E. u., Maltsev D.S. Artificial intelligence and machine learning for optical coherence tomography-based diagnosis in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology journal*. 2019; 12 (1): 13–20 (In Russ.)]. doi:10.17816/OV2019113-20
34. Lee CS, Baughman DM, Lee AY. Deep learning is effective for the classification of OCT images of normal versus age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2017; 1 (4): 322–7. doi: 10.1016/j.oret.2016.12.009
35. Treder M, Lauermann JL, Eter N. Automated detection of exudative age-related macular degeneration in spectral domain optical coherence tomography using deep learning. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256 (2): 259–65. doi: 10.1007/s00417-017-3850-3
36. Prahs P, Marker D, Mayer C, et al. Deep learning to support therapy decisions for intravitreal injections. *Ophthalmology*. 2018; 115 (9): 722–7. doi: 10.1007/s00347-018-0708-y
37. Schlegl T, Waldstein SM, Bogunovic H, et al. Fully automated detection and quantification of macular fluid in OCT using deep learning. *Ophthalmology*. 2018; 125 (4): 549–58. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.10.031
38. Keenan TDL, Goldstein M, Goldenberg D, et al. Prospective, longitudinal pilot study: Daily self-imaging with patient-operated home OCT in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Sci*. 2021; 1 (2): 100034. doi: 10.1016/j.xops.2021.100034
39. Liu Y, Holekamp NM, Heier JS. Prospective, longitudinal study: Daily self-imaging with home OCT for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2022; 6 (7): 575–85. doi: 10.1016/j.oret.2022.02.011
40. Dong L, Yang Q, Zhang RH, et al. Artificial intelligence for the detection of age-related macular degeneration in color fundus photographs: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 May 8; 35: 100875. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100875
41. Brown JM, Campbell JP, Beers A, et al. Automated diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol*. 2018; 136 (7): 803–10. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.1934
42. Anton A, Jordano J, Maquet JD. Sistema experto de diagnóstico de glaucoma “Glaucom easy”. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1995; 69 (1): 23–8. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6767973>
43. Bowd C, Chan K, Zangwill LM, et al. Comparing neural networks and linear discriminant functions for glaucoma detection using confocal scanning laser ophthalmoscopy of the optic disc. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Nov; 43 (11): 3444–54. PMID: 12407155
44. Grewal DS, Jain R, Grewal SP, et al. Artificial neural network-based glaucoma diagnosis using retinal nerve fiber layer analysis. *Eur J Ophthalmol*. 2008; 18 (6): 915–21. doi: 10.1177/112067210801800610
45. Hernández GE, Santos-García G, Inés FB. Identification of glaucoma stages with artificial neural networks using retinal nerve fibre layer. Analysis and visual field parameters. *Innov Hybrid Intell Syst*. 2007; 44: 418–24. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-74972-1_54
46. Simón MA, Alonso L, Antón A. A hybrid visual field classifier to support early glaucoma diagnosis. *Inteligencia Artificial Revista Iberoamericana de Inteligencia Artificial*. 2005; 9 (26): 9–17.
47. An G, Omodaka K, Tsuda S, et al. Comparison of machine-learning classification models for glaucoma management. *J Healthc Eng*. 2018; 2018: 6874765. doi: 10.1155/2018/6874765
48. Butnariu C, Lisa C, Leon F, et al. Prediction of liquid-crystalline property using support vector machine classification. *J Chemom*. 2013; 27: 179–88. <https://doi.org/10.1002/cem.2508>
49. Park K, Kim J, Lee J. Visual field prediction using recurrent neural network. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 8385. doi: 10.1038/s41598-019-44852-6
50. Дорофеев Д.А., Визгалова Л.О., Горобец А.В. и др. Возможности искусственного интеллекта в измерении оттоков внутриглазного давления по Маклакову. *Национальный журнал Глаукома*. 2020; 19 (1): 20–7. [Dorofeev D.A., Vizgalova L.O., Gorobets A.V., et al. The possibilities of artificial intelligence use in the assessment of Maklakov intraocular pressure prints. *National journal Glaucoma*. 2020; 19 (1): 20–7 (In Russ.)]. doi: 10.25700/NJG.2020.01.03
51. Комаровских Е.Н., Подтынных Е.В. Результаты применения искусственных нейронных сетей для ранней диагностики глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (2): 2832. [Komarovskikh E.N., Podtynnykh E.V. Using artificial neural networks for early diagnosis of glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (2): 28–32 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-2-28-32
52. Мовсисян А.Б., Куроедов А.В., Городничий В.В. и др. Оценка эффективности технологии нейронных сетей при анализе состояния диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки у здоровых лиц, обследованных на глаукому. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020; 3: 43–7. [Movsisiyan A.B., Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V., et al. Evaluation of the efficacy of neural network technology in the analysis of the condition of the optic nerve disc and peripapillary retina in healthy individuals examined for glaucoma. *Pacific Medical Journal*. 2020; 3: 43–7 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-43-47
53. Oh E, Yoo TK, Hong S. Artificial neural network approach for differentiating open-angle glaucoma from glaucoma suspect without a visual field test. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56 (6): 3957–66. doi: 10.1167/iovs.15-16805
54. Raghavendra U, Fujita H, Bhandary SV, et al. Deep convolution neural network for accurate diagnosis of glaucoma using digital fundus images. *Inf Sci*. 2018; 441: 41–9.
55. Ahn JM, Kim S, Ahn K.S., et al. A deep learning model for the detection of both advanced and early glaucoma using fundus photography. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0207982. doi: 10.1371/journal.pone.0207982
56. Jiang Y, Duan L, Cheng J, et al. JointRCNN: A Region-based convolutional neural network for optic disc and cup segmentation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2020; 67 (2): 335–43. doi: 10.1109/TBME.2019.2913211
57. Anton N, Tircoveanu F, Cantemir A, et al. Predictions of ocular changes caused by diabetes in glaucoma patients. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018; 154: 183–90. doi: 10.1016/j.cmpb.2017.11.013
58. Chen HS, Chen GA, Syu JY, et al. Early glaucoma detection by using style transfer to predict retinal nerve fiber layer thickness distribution on the fundus photograph. *Ophthalmol Sci*. 2022; 2 (3): 100180. doi: 10.1016/j.xops.2022.100180
59. Schuman JS, De Los Angeles Ramos Cadena M, McGee R, et al. A case for the use of artificial intelligence in glaucoma assessment. *Ophthalmol Glaucoma*. 2022; 5 (3): e3–e13. doi: 10.1016/j.ogla.2021.12.003
60. Saini C, Shen LQ, Pasquale LR, et al. Assessing surface shapes of the optic nerve head and peripapillary retinal nerve fiber layer in glaucoma with artificial intelligence. *Ophthalmol Sci*. 2022; 2 (3): 100161. doi:10.1016/j.xops.2022.100161
61. Wang SY, Tseng B, Hernandez-Boussard T. Deep learning approaches for predicting glaucoma progression using electronic health records and natural language processing. *Ophthalmol Sci*. 2022; 2 (2): 100127. doi: 10.1016/j.xops.2022.100127
62. Tarcoveanu F, Leon F, Curteanu S, et al. Classification algorithms used in predicting glaucoma progression. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10 (10). doi: 10.3390/healthcare10101831
63. Anton N, Lisa C, Doroftei B, et al. Use of artificial neural networks to predict the progression of glaucoma in patients with sleep apnea. *Appl. Sci*. 2022; 12 (12): 6061. <https://doi.org/10.3390/app12126061>
64. Куроедов А.В., Остапенко Г.А., Митрошина К.В. и др. Современная диагностика глаукомы: нейросети и искусственный интеллект. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2019; 19 (4): 230–7. [Kuroyedov A.V., Ostapenko G.A., Mitroshina K.V. Modern diagnostics of glaucoma: neural networks and artificial intelligence. *RMJ Clinical ophthalmology*. 2019; 19 (4): 230–7 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-230-237
65. Goh JHL, Lim ZW, Fang X, et al. Artificial intelligence for cataract detection and management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020; 9 (2): 88–95. doi: 10.1097/01.APO.0000656988.16221.04
66. Son KY, Ko J, Kim E, et al. Deep learning-based cataract detection and grading from slit-lamp and retro-illumination photographs: Model development and validation study. *Ophthalmol Sci*. 2022; 2 (2): 100147. doi: 10.1016/j.xops.2022.100147
67. Tognetto D, Giglio R, Vinciguerra AL, et al. Artificial intelligence applications and cataract management: A systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2022; 67 (3): 817–29. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.09.004
68. Сахнов С.Н., Аксенов К.Д., Аксенова Л.Е. и др. Разработка модели скрининга катаракты с использованием открытого набора данных и алгоритмов глубокого машинного обучения. *Офтальмохирургия*. 2022; S4: 13–20. [Sakhnov S.N., Aksenov K.D., Aksenova L.E., et al. Development of a cataract screening model using an open dataset and deep machine learning algorithms. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2022; 4S: 13–20 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-4S-13-20>

69. Lindegger DJ, Wawrzynski J, Saleh GM. Evolution and applications of artificial intelligence to cataract surgery. *Ophthalmol Sci.* 2022; 2 (3): 100164. doi: 10.1016/j.xops.2022.100164
70. Виноградов А.Р., Джаши Б.Г., Юферов О.В. и др. Современные возможности оптимизации расчета оптической силы интраокулярной линзы с использованием возможностей глубокого машинного обучения. *Офтальмохирургия.* 2022; 4S: 138–45. [Vinogradov A.R., Dzhashi B.G., Yufarov O.V., et al. Modern possibilities for optimizing the calculation of intraocular lens optical power using deep machine learning capabilities. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery.* 2022; 4S: 138–45 (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2022-4S-138-145
71. Арзамасцев А.А., Фабрикантов О.Л., Беликов С.В., Зенкова Н.А. Результаты использования технологии машинного обучения для расчета оптической силы интраокулярных линз. *Офтальмохирургия.* 2022; (S4): 6–12. [Arzamastsev A.A., Fabrikantov O.L., Belikov S.V., Zenkova N.A. The results of using machine learning technology for calculation of optical power of intraocular lenses. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery.* 2022; 4S: 6–12 (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2022-4S-6-12
72. Rampat R, Deshmukh R, Chen X, et al. Artificial intelligence in cornea, refractive surgery, and cataract: Basic principles, clinical applications, and future directions. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2021; 10 (3): 268–81. doi: 10.1097/APO.0000000000000394
73. Siddiqui AA, Ladas JG, Lee JK. Artificial intelligence in cornea, refractive, and cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2020; 31 (4): 253–60. doi: 10.1097/ICU.0000000000000673
74. Малиugin Б.Э., Сахнов С.Н., Аксенова Л.Е. и др. Применение искусственного интеллекта в диагностике и хирургии кератоконуса: систематический обзор. *Офтальмохирургия.* 2022; (1): 77–96. [Malyugin B.E., Sakhnov S.N., Aksenova L.E., et al. Application of artificial intelligence in the diagnosis and surgery of keratoconus: a systematic review. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2022; (1): 77–96 (In Russ.)]. doi:10.25276/0235-4160-2022-1-77-96
75. Шухаев С.В., Мордовцева Е.А., Пустозеров Е.А., Кудлахмедов Ш.Ш. Применение сверточных нейронных сетей для определения эндотелиальной дистрофии Фукса. *Офтальмохирургия.* 2022; 4S: 70–6. [Shukhaev S.V., Mordovtseva E.A., Pustozеров E.A., Kudlakhmedov S.S. The use of convolutional neural networks to determine Fuchs' endothelial dystrophy. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2022; (S4): 70–6 (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2022-4S-70-76
76. Souza MB, Medeiros FW, Souza DB, et al. Evaluation of machine learning classifiers in keratoconus detection from orbscan II examinations. *Clinics (Sao Paulo).* 2010; 65 (12): 1223–8. doi: 10.1590/s1807-59322010001200002
77. Arbelaez MC, Versaci F, Vestri G, et al. Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data. *Ophthalmology.* 2012; 119 (11): 2231–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.005
78. Smadja D, Touboul D, Cohen A, et al. Detection of subclinical keratoconus using an automated decision tree classification. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156 (2): 237–46 e1. doi: 10.1016/j.ajo.2013.03.034
79. Ruiz Hidalgo I, Rodriguez P, Rozema JJ, et al. Evaluation of a machine-learning classifier for keratoconus detection based on scheimpflug tomography. *Cornea.* 2016; 35 (6): 827–32. doi: 10.1097/ICO.0000000000000834
80. Kovacs I, Mihaltz K, Kranitz K, et al. Accuracy of machine learning classifiers using bilateral data from a Scheimpflug camera for identifying eyes with preclinical signs of keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2016; 42 (2): 275–83. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.09.020
81. Ambrosio Jr, Lopes BT, Faria-Correia F, et al. Integration of scheimpflug-based corneal tomography and biomechanical assessments for enhancing ectasia detection. *J Refract Surg.* 2017; 33 (7): 434–43. doi: 10.3928/1081597X-20170426-02
82. Гарри Д.Д., Саакян С.В., Хорошилова-Маслова И.П. и др. Методы машинного обучения в офтальмологии. Обзор литературы. *Офтальмология.* 2020; 17 (1): 20–31. [Harry D.D., Saakyan S.V., Khoroshilova-Maslova I.P., et al. Machine learning methods in ophthalmology. Literature review. *Ophthalmology in Russia.* 2020; 17 (1): 20–31 (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2020-1-20-31
83. Damato B, Eleuteri A, Fisher AC, et al. Artificial neural networks estimating survival probability after treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology.* 2008; 115 (9): 1598–607. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.01.032
84. Vaquero-Garcia J, Lalonde E, Ewens KG, et al. PRiMeUM: A model for predicting risk of metastasis in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58 (10): 4096–105. doi: 10.1167/iovs.17-22255
85. Zhang H, Liu Y, Zhang K, et al. Validation of the relationship between iris color and uveal melanoma using artificial intelligence with multiple paths in a large chinese population. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 713209. doi: 10.3389/fcell.2021.713209

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи; О.В. Зайцева, С.Ю. Петров, А.А. Брагин — сбор и анализ литературы, написание статьи.

Authors' contribution: V.V. Neroev — concept and design of the study, editing of the article; O.V. Zaytseva, S.Yu. Petrov, A.A. Bragin — literature data collection and interpretation, writing of the article.

Поступила: 17.06.2023. Переработана: 09.07.2023. Принята к печати: 10.07.2023

Originally received: 17.06.2023. Final revision: 09.07.2023. Accepted: 10.07.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней факультета дополнительного профессионального образования², ORCID 0000-0002-8480-0894

Ольга Владимировна Зайцева — канд. мед. наук, заместитель директора, ведущий научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹, доцент кафедры глазных болезней², ORCID 0000-0003-4530-553X

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы¹, ORCID 0000-0001-6922-0464

Алексей Александрович Брагин — канд. техн. наук, начальник отдела информационных технологий¹, ORCID 0000-0002-5331-632X

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров, glaucomatosis@gmail.com

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

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of eye diseases chair of the faculty of additional professional education², ORCID 0000-0002-8480-0894

Olga V. Zaytseva — Cand. of Med. Sci., deputy director, leading researcher of the department of retina and optic nerve pathology¹, assistant professor of eye diseases chair of the faculty of additional professional education², ORCID 0000-0003-4530-553X

Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of the glaucoma department¹, ORCID 0000-0001-6922-0464

Aleksey A. Bragin — Cand. of Sci. (Engineering), head of the information technology department¹, ORCID 0000-0002-5331-632X

For contacts: Sergey Yu. Petrov, glaucomatosis@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-142-147>



Влияние силиконового масла на анатомические и функциональные параметры сетчатки при хирургии регматогенной отслойки сетчатки

В.В. Нероев^{1, 2}, О.В. Зайцева^{1, 2}, А.И. Ушаков¹ ✉

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Витрэктомия с последующей эндотампонадой витреальной полости силиконовым маслом (СМ) является одним из основных методов лечения тяжелых форм регматогенной отслойки сетчатки (РОС). Тампонада СМ, обладая многими преимуществами и огромным потенциалом, несет в себе риск целого ряда осложнений, возникающих в различные сроки ее применения. В обзоре литературы анализируются публикации, посвященные влиянию эндотампонады СМ при хирургии РОС на сетчатку и функции центрального зрения — остроту зрения, показатели световой и цветовой чувствительности, данные электрофизиологических исследований. Обсуждаются возможные причины снижения функций центрального зрения, напрямую или косвенно связанные с тампонадой СМ: изменение толщины и структуры сетчатки или отдельных ее слоев по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), нарушение микроциркуляции по данным ОКТ-ангиографии, флюоресцентной ангиографии, доплеровского лазерного сканирования, а также патогистологические находки, связанные с миграцией СМ в ткани глазного дна.

Ключевые слова: сетчатка; витрэктомия; силиконовое масло; тампонада силиконовым маслом; отслойка сетчатки; осложнения силиконовой тампонады

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., Ушаков А.И. Влияние силиконового масла на анатомические и функциональные параметры сетчатки при хирургии регматогенной отслойки сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 142–7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-142-147>

The effect of silicone oil on the anatomical and functional parameters of the retina during surgery of regmatogenic retinal detachment

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Olga V. Zaytseva^{1, 2}, Alexander I. Ushakov¹ ✉

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

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg.1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
winter215@yandex.ru

Vitrectomy followed by endotamponade of the vitreal cavity with silicone oil (SO) is one of the main techniques of treating severe forms of regmatogenic retinal detachment (RRD). Endotamponade with SO, having numerous advantages and a huge potential, carries the risk of a number of complications arising at various times of application. The literature review analyzes the published data on the effect of tamponade SO on the retina and the function of central vision in RRD surgery: visual acuity, indicators of light and color

sensitivity, data of electrophysiological test results. Possible causes of deteriorated central vision functions directly or indirectly related to tamponade with SO are discussed: changes in the thickness and structure of the retina or its individual layers as shown by optical coherence tomography (OCT) data, microcirculation disorders according to OCT angiography, fluorescein angiography, Doppler laser scanning, as well as pathohistological findings related to SO migration into the fundus of eye tissues.

Keywords: retina; vitrectomy; silicone oil; silicone oil tamponade; retinal detachment; complications of silicone oil tamponade

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

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

For citation: Neroev V.V., Zaytseva O.V., Ushakov A.I. The effect of silicone oil on the anatomical and functional parameters of the retina during surgery of regmatogenic retinal detachment. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 142-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-142-147>

Отслойка сетчатки достаточно распространенная патология заднего отдела глаза. Чаще встречается регматогенная отслойка сетчатки (РОС), ее распространенность в странах Европы составляет в среднем 13,3 случая на 100 тыс. жителей [1]. По данным федерального статистического наблюдения Российской Федерации за 2022 г., распространенность данного заболевания в российской популяции несколько превосходит данные европейских коллег и составляет 25,5 случая на 100 тыс. совокупного населения (37 507 случаев в 2022 г.).

Одним из основных методов лечения РОС является микроинвазивная витрэктомия (МВЭ) с последующей эндотампонадой. В современной офтальмохирургии для тампонады витреальной полости (ВП) преимущественно используется силиконовое масло (СМ). Практика применения СМ с целью эндотампонады ВП насчитывает уже более 60 лет [2].

СМ — это кремнийсодержащий органический продукт, основную часть которого составляет полидиметилсилоксан, который является химически инертным гидрофобным полимером [3, 4].

Основными показаниями к применению СМ считаются РОС, осложненная пролиферативной витреоретинопатией (ПВР) [5, 6], а также тяжелые формы пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) [7]. Кроме того, СМ используют в отдельных случаях при хирургии макулярного разрыва, тракционной миопической макулопатии [8] и других тяжелых заболеваниях и состояниях, требующих долгосрочной тампонады. Благодаря высокой вязкости и поверхностному натяжению СМ способно поддерживать сетчатку в правильном анатомическом положении, а также уменьшать риск послеоперационного кровотечения, что особенно важно у пациентов с ПДР [7]. СМ сочетает в себе такие важные свойства, как прозрачность, химическая и биологическая инертность, гидрофобность и высокое поверхностное натяжение по отношению к водной среде [4].

СМ обладает рядом преимуществ в сравнении с другими тампонирующими агентами: обеспечивает надежную фиксацию сетчатки на длительный срок, позволяет хорошо визуализировать глазное дно, обеспечивает возможность проведения лазерной коагуляции сетчатки в раннем послеоперационном периоде, устраняет необходимость строгого позиционирования пациента в зависимости от локализации разрыва, позволяет получить высокую остроту зрения.

Безопасность и эффективность применения СМ продемонстрирована во многих исследованиях [5–8]. В то же время известно, что тампонада СМ может приводить к ряду осложнений, включая стойкое повышение внутриглазного давления (ВГД), вплоть до развития вторичной глаукомы, вызывать формирование катаракты, эпиретинальных мембран (ЭРМ), кератопатии, нередко случаи эмульгации СМ,

описано проникновение СМ в субретинальное, супрахориоидальное и субарахноидальное пространство, а также случаи необъяснимого снижения остроты зрения [9–19].

Патогенез ряда возникающих осложнений дискутабелен. Наиболее интересно изменение структуры и функций сетчатки на фоне тампонады СМ, как наименее изученный аспект влияния эндотампонады на внутриглазные структуры, потенциально приводящий к значимым и необратимым изменениям со стороны нейроэпителия и зрительных функций.

В данном обзоре мы остановимся подробно на анализе публикаций до 2023 г., посвященных оценке влияния СМ на сетчатку и функции центрального зрения при хирургии РОС. С помощью базы PubMed произведен поиск публикаций по заданной теме при помощи ключевых слов: СМ, тампонада СМ, отслойка сетчатки, осложнения силиконовой тампонады.

Средняя продолжительность тампонады СМ в публикациях варьировала от 101 ± 42 дней [11] до $8,5 \pm 1,9$ мес [12].

Сравнение результатов хирургии с эндотампонадой СМ вязкостью 1000 и 5000 cSt в ретроспективном исследовании 325 глаз, оперированных по поводу осложненной РОС, не выявило статистически значимой разницы между группами в отношении анатомического успеха, остроты зрения и осложнений, связанных с тампонадой СМ [20].

Сравнение результатов лечения нижних РОС, сочетающихся с ПВР, и первичных РОС с нижними разрывами с использованием тяжелого силикона (Densiron 68) и традиционного СМ с вязкостью 1000 cSt статистически также не обнаружило значимой разницы в отношении анатомических и функциональных показателей [21].

В другом исследовании авторы отметили статистически значимое повышение частоты рецидивов отслойки сетчатки после удаления СМ при использовании СМ 5000 cSt по сравнению с СМ 1000 cSt. Однако возможной причиной этому может быть использование СМ 5000 cSt в исходно более тяжелых клинических случаях [22].

В аспекте обсуждения влияния СМ на нейроэпителий наиболее важным представляется вопрос функционального результата хирургии. Многие факторы могут внести вклад в результирующую максимальную скорректированную остроту зрения (МКОЗ): исходное вовлечение в процесс макулярной области (macula-on или macula-off), давность и распространенность отслойки, уровень ВГД, количество офтальмологических операций у пациента, опыт хирурга и другие [13].

Однако помимо очевидных причин, приводящих к зрительному дефекту, в литературе описаны случаи труднообъяснимого снижения зрения у пациентов, перенесших МВЭ с тампонадой СМ. Данное осложнение может возникать как на фоне тампонады, так и после удаления СМ,

несмотря на анатомическое прилегание сетчатки, и, наиболее вероятно, связано с негативным влиянием СМ на элементы нервной ткани [13–15, 17, 18].

R. Newsom и соавт. [14] опубликовали серию случаев, где сообщалось о необъяснимом ухудшении центрального зрения после операции удаления СМ. Срок тампонады СМ составлял от 105 до 220 дней. Пациенты отмечали центральное темное пятно в поле зрения. При проведении периметрии выявлена диффузная центральная скотома, также отмечено снижение фотопических и скотопических ответов при проведении электроретинографии (ЭРГ). На электроокулограмме зафиксирована дисфункция ретинального пигментного эпителия. В качестве причины снижения центральной остроты зрения авторы предполагают тяжелую макулярную дисфункцию.

Аналогичные наблюдения представили S. Cazabon и соавт. [15]. Они обнаружили угнетение показателей ЭРГ в центральной зоне у ряда пациентов через несколько дней после удаления СМ. Отмечалось снижение амплитуды P50 и N95. Мультифокальная ЭРГ показала снижение функциональной активности макулы. При этом данные оптической когерентной томографии (ОКТ) во всех случаях оставались в пределах нормы.

Описано снижение МКОЗ уже на фоне тампонады СМ [13, 17, 18]. Результаты последующего наблюдения динамики зрительных функций оказались различными.

Так, J. Tode и соавт. [13] описывают восстановление зрения у части пациентов в отдаленном периоде. Причем снижение зрения на более ранних сроках тампонады СМ (до 3 мес) имело лучший прогноз в отношении вероятности его восстановления после завершения тампонады. Обнаружена корреляция зрительного дефекта с истончением СНВС (слоя нервных волокон сетчатки), слоя ГКС (ганглиозных клеток сетчатки), ВПС (внутреннего плексиформного слоя).

Мультифокальная ЭРГ, проведенная на фоне тампонады СМ у части пациентов, выявила депрессию электрофизиологической активности всех зон стимуляции. Исследователи предположили вклад изолирующего эффекта СМ в снижение показателей, однако некоторое угнетение электрофизиологической активности центральных зон стимуляции сохранялось и через 6 нед после завершения тампонады. Постепенный рост показателей ЭРГ после удаления СМ, по мнению авторов, говорит о некотором восстановлении функциональной активности фоторецепторов после завершения тампонады, однако без полного восстановления ГКС, что доказывает их гибель под воздействием СМ при сохранности фоторецепторов [13].

В публикациях Z. Shalchi и соавт. [17] и Y. Ma и соавт. [18] отмечено необратимое снижение зрения как на фоне тампонады, так и после удаления СМ. У пациентов со снижением центрального зрения при проведении периметрии выявляли центральную скотому [14, 17]. Снижение центральной остроты зрения сопровождалось депрессией цветовой контрастной чувствительности. Тест Фарнsworthа — Манселла —100 показал значительное ухудшение цветовой дискриминации в пораженных глазах. Это имело место для всех длин волн видимого света, а не ограничивалось только одним цветовым рядом [17].

G. Nassar и соавт. [23] показали с помощью фундус-микрпериметрии, что светочувствительность центральной зоны возрастает спустя 1 мес после удаления СМ. Авторы также утверждают, что длительность тампонады не оказывает достоверного эффекта на светочувствительность сетчатки.

В то же время опубликовано немало наблюдений, в которых авторы не отмечали явного снижения функций

центрального зрения на фоне или вследствие тампонады СМ [23–27], не выявляли патологических отклонений стандартной ЭРГ из-за тампонады СМ [17].

G. Nassar и соавт. [23] и B. Takkar и соавт. [24] пришли к выводу, что после удаления СМ в большинстве случаев зрительные функции улучшаются по сравнению с дооперационными показателями.

В некоторых работах авторы сравнили влияние силиконовой и газовой тампонады ВП на МКОЗ в сопоставимых по исходной остроте зрения и тяжести РОС группах [11, 16, 28]. Во всех публикациях авторы отметили достоверное снижение послеоперационной остроты зрения в группе с тампонадой СМ по сравнению с газовой. При этом авторы не обнаружили корреляции между длительностью тампонады СМ и конечной МКОЗ [16].

Немало работ посвящено поиску возможных причин снижения функций центрального зрения, напрямую или косвенно связанных с тампонадой СМ.

Благодаря совершенствованию технологий ОКТ появилась возможность оценить в динамике влияние тампонады СМ не только на толщину сетчатки, но и детально проанализировать изменения каждого из ее слоев. Однако подборка публикаций на эту тему показала различные, подчас противоречивые данные. Результаты изучения влияния СМ на толщину сетчатки и ее отдельных слоев, а также ее структуру различаются как по количественным показателям, так и по топике локализации поражения нейроэпителия.

Так, J. Tode и соавт. [13] отметили достоверное снижение толщины внутренних слоев сетчатки прооперированного глаза по сравнению со здоровым, особенно в парафовеальной зоне: СНВС, слоя ГКС, ВПС ($p < 0,01$). Изменений остальных слоев сетчатки не зафиксировано. Толщина слоев сетчатки не восстановилась после удаления СМ за период наблюдения в течение 36 мес. Аналогичные результаты получили U. Christensen и соавт. [16], A. Caramou и соавт. [27], W. Xiang и соавт. [29]. Достоверных различий в толщине наружных слоев сетчатки не обнаружено.

Другие авторы отметили истончение центральной зоны сетчатки. В частности, J. Lee и соавт. [30] пришли к выводу, что средняя толщина центральной ямки была значительно ниже в оперированных глазах ($243,55 \pm 36,76$ мкм), чем в здоровых ($265,06 \pm 28,55$ мкм, $p = 0,015$). Средняя толщина комплекса ГКС-ВПС также была значительно снижена в глазах с тампонадой СМ.

P.P. Файзрахманов и соавт. [31] отмечали снижение внутренней, наружной и общей толщины сетчатки в зоне фовеа. В верхней полусфере парафовеа выявлено снижение внутренней, наружной и общей толщины сетчатки. В области нижней полусферы парафовеа показано истончение только внутренней и общей толщины сетчатки.

S. Lee и соавт. [11] наблюдали статистически значимое уменьшение толщины всех слоев сетчатки — не только внутренних, но частично и наружных — по сравнению с дооперационными показателями, за исключением фоторецепторного слоя.

Таким образом, большинство авторов сходятся во мнении, что СМ влияет на толщину всей сетчатки или ее отдельных слоев, однако локализация выявленных изменений существенно различается.

Точная причина истончения слоев нейроэпителия не ясна. Обсуждаются несколько версий. Одной из причин поражения нейроэпителия может быть изменение ионной среды. Возможно, СМ способствует активации каскада патологических реакций эксайтотоксичности. Клетки

Мюллера выступают в качестве буфера ионов K^+ [32]. Объем внутриглазной жидкости при тампонаде СМ недостаточен для клиренса ионов K^+ и других ионов клетками Мюллера в ВП. Увеличение концентрации ионов K^+ в ткани вызывает деполяризацию клеточной мембраны, запускающую порочный круг эксайтотоксичности, что приводит к дегенерации нервной ткани [33].

Отдельные авторы на фоне тампонады СМ обнаружили изменение толщины слоев нейроэпителия в парапапиллярной зоне. В. Таккаг и соавт. [24] выявили истончение СНВС парапапиллярно во всех квадрантах, наиболее выраженное в височном квадранте. Авторы пришли к выводу, что наиболее значительно при тампонаде СМ страдает височная зона СНВС (папилломакулярный пучок), как наиболее метаболически активная зона, в большей степени уязвимая по отношению к изменениям, связанным с тампонадой СМ. Аналогичные результаты получили J. Tode и соавт. [13] и Z. Shalchi и соавт. [17].

Иные результаты опубликовали Y. Ma и соавт. [18], которые не нашли разницы в толщине СНВС, а также в средней толщине слоя ГКС, однако объем фокальных и глобальных потерь комплекса ГКС был достоверно выше в пораженных глазах ($p < 0,001$).

Противоположные результаты получили M. Zoric Geber и соавт. [25]. Средняя толщина СНВС в оперированных глазах была значительно выше, чем в контрольных при каждом посещении. На 7-й день после операции отмечена наибольшая толщина СНВС в оперированных глазах, что может быть вызвано хирургическими манипуляциями и ранними послеоперационными изменениями сетчатки. Несмотря на клинически полностью восстановленную сетчатку, СНВС все еще оставался утолщенным в течение 6 мес наблюдения.

Увеличенную толщину перипапиллярного СНВС на фоне тампонады и после удаления СМ отметили также D. Juris'ic и соавт. [26]. Средняя толщина перипапиллярного СНВС на фоне тампонады и после удаления СМ была достоверно выше в оперированных глазах, чем в контрольных, вне зависимости от уровня ВГД. В прооперированных глазах с повышенным ВГД перипапиллярная толщина СНВС была ниже, чем в глазах с нормальным ВГД в течение наблюдения.

Не менее важным представляется анализ качественных изменений томограмм. В слоях нейроэпителия зафиксировано появление гипорефлективных кист. Так, J. Tode и соавт. [13] обнаружили их во внутреннем плексиформном и внутреннем ядерном слоях. Во внутреннем ядерном слое, преимущественно с носовой стороны, кисты выявили Z. Shalchi и соавт. [17]. Первые признаки микрокистозных изменений появились спустя 18 нед после удаления СМ, которые достигали максимума спустя 36 нед. Авторы утверждают, что данные кисты имеют дегенеративное происхождение либо представляют собой микропузырьки СМ.

Гиперрефлективные точки в структуре диска зрительного нерва (ДЗН) и на уровне фоторецепторов сетчатки отмечали M. Zoric Geber и соавт. [25], авторы связывают их с миграцией СМ.

Интересна работа Е.П. Соловьевой [34], в которой морфологически исследованы 6 энуклеированных глаз пациентов, которым проводилась витрэктомия с последующей тампонадой СМ. Срок нахождения СМ в ВП составлял от 1,5 мес до 2 лет. Обнаружены капли СМ во внутренних слоях сетчатки, во внутриглазной части зрительного нерва, в субконъюнктивальном пространстве, строме цилиарного тела и радужной оболочке.

М. Еггега и соавт. [19] с помощью ОКТ продемонстрировали капли СМ под ЭРМ, интраретинально и субретинально в глазах, перенесших тампонаду СМ. В исследовании U. Christensen и M. La Cour [16] отмечено появление небольших вакуолей в СНВС. Однако не выявлено связи данных находок со снижением МКОЗ.

Современные технологии визуализации позволяют обнаружить микрососудистые изменения ДЗН и макулярной зоны сетчатки. В настоящее время одной из наиболее перспективных технологий является ОКТ с функцией ангиографии (ОКТА), позволяющая оценить микроциркуляцию глазного дна без применения контрастного вещества [35].

Благодаря ОКТА у офтальмологов появилась возможность качественной и количественной оценки площади васкуляризированных и аваскулярных участков сетчатки и хориоидеи, плотности сосудистых сплетений, а также плотности сосудов фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ). Считается, что ФАЗ изменяется при различных патологиях сетчатки и может коррелировать со зрительными функциями [36].

Очевидно, что нарушение адгезии нейросенсорной сетчатки и пигментного эпителия в макулярной зоне приводит к метаболическим изменениям, это затрудняет точную оценку вклада тампонады СМ в перфузию макулы. В связи с этим информативен сравнительный анализ пациентов с ROC macula on и macula off.

Отмечено, что под воздействием СМ толщина и микроциркуляция сетчатки изменяются как у пациентов с macula on, так и macula off [18, 24, 28]. Тем не менее отслойка нейроэпителия, обусловленная скоплением субретинальной жидкости, приводит к ишемии наружных слоев сетчатки, для которых сосудистая оболочка является единственным источником кровоснабжения. Ишемия сопровождается накоплением глутамата и аспартата, запускающих каскад патологических реакций, приводящих к эксайтотоксичности и апоптозу фоторецепторов.

W. Xiang и соавт. [29] ретроспективно оценили ФАЗ и плотность сосудов поверхностного (ПКС) и глубокого (ГЛКС) капиллярного сплетений на фоне тампонады СМ и после его удаления. Результаты показали, что площадь ФАЗ и плотность капиллярных сплетений оставались на стабильном уровне как у пациентов с СМ ($p > 0,05$), так и после его удаления ($p > 0,05$).

Иные данные получили Y. Ma и соавт. [18]. Отмечено достоверное снижение плотности сосудов ПКС в парафовеолярной зоне и снижение плотности верхней части радиального перипапиллярного сплетения ($p = 0,007$) у пациентов с необъяснимым снижением остроты зрения на фоне тампонады СМ.

J. Lee и соавт. [30] отметили, что площадь ФАЗ в ГЛКС на фоне тампонады СМ была достоверно больше ($p < 0,001$), чем в группе контроля. При этом плотность сосудов ГЛКС оказалась достоверно сниженной ($p = 0,022$). Авторы пришли к выводу, что продолжительность тампонады СМ достоверно коррелировала с увеличением площади ФАЗ ($p = 0,034$) и снижением плотности сосудов глубоких капиллярных сплетений ($p = 0,015$). Эти изменения могут отражать сосудистую недостаточность в глазах с тампонадой СМ и объяснять истончение сетчатки и случаи необъяснимой потери зрения у пациентов с тампонадой СМ.

Поиск вероятных нарушений ретинального кровотока под воздействием СМ с помощью флуоресцентной ангиографии (ФАГ) у части авторов не привел к результату [13, 14, 17]. Однако R. Effert и соавт. [33] при сравнении микроциркуляции сетчатки пациентов с тампонадой

СМ и здорового контралатерального глаза методом ФАГ пришли к выводу, что СМ отрицательно влияет на микроциркуляцию в сетчатке, а именно уже через 3–5 дней после операции увеличивается время артериовенозного прохождения.

А. Kubicka-Trzaska и соавт. [37] оценили микроциркуляторный кровоток в макуле с помощью доплеровского лазерного сканирования. Они выяснили, что СМ негативно влияет на микроциркуляцию сетчатки уже через 1 мес после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СМ является одним из основных видов тампонады ВП. Альтернативы ему при определенных клинических ситуациях нет. На данный момент его использование считается относительно безопасным. Анализ публикаций показал, что у части пациентов на фоне тампонады СМ снижается толщина сетчатки, гибнут ганглиозные клетки и нарушается кровоток макулярной области, описаны случаи потери зрения, связанные с СМ. Однако почему эти осложнения происходят лишь у части пациентов — вопрос, на который еще предстоит ответить. На данный момент нет точных сроков относительно оптимальной продолжительности тампонады СМ. Большинство хирургов удаляют СМ из ВП настолько рано, насколько позволяет стабилизация ситуации по достижению прилегания сетчатки. Очевидно, что сокращение сроков тампонады СМ уменьшает вероятность развития представленных осложнений. Каждый хирург должен руководствоваться правилом: польза от удаления СМ должна превышать риски продолжения тампонады и возможного рецидива заболевания, требующего повторной операции. Длительность тампонады СМ должна быть достаточной для надежной фиксации сетчатки к подлежащим оболочкам с формированием надежной хориоретинальной спайки, и вместе с тем она не должна превышать срок, когда начинают развиваться осложнения от присутствия СМ в витреальной полости.

Литература/References

- Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Holz FG, Finger RP. Incidence of rhegmatogenous retinal detachment in Europe — a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmologica*. 2019; 242 (2): 81–6. doi: 10.1159/000499489
- Cibis PA, Becker B, Okun E, Canaan S. The use of liquid silicone in retinal detachment surgery. *Arch Ophthalmol*. 1962; 68: 590–9. doi: 10.1001/archophth.1962.00960030594005
- Яблоков М.М., Фабрикантов О.Л., Яблокова Н.В. Силиконовая тампонада в хирургическом лечении регматогенной отслойки сетчатки. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (4): 173–7. [Yablokov M.M., Fabrikantov O.L., Yablokova N.V. Silicone oil tamponade in surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (4): 173–7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-173-177>
- Barca F, Caporossi T, Rizzo S. Silicone oil: different physical properties and clinical applications. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 502143. doi: 10.1155/2014/502143
- Schwartz SG, Flynn HW Jr, Wang X, et al. Tamponade in surgery for retinal detachment associated with proliferative vitreoretinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 13; 5 (5): CD006126. doi: 10.1002/14651858.CD006126
- Gonvers M. Temporary silicone oil tamponade in the management of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1985 Aug 15; 100 (2): 239–45. doi: 10.1016/0002-9394(85)90788-3
- Shen YD, Yang CM. Extended silicone oil tamponade in primary vitrectomy for complex retinal detachment in proliferative diabetic retinopathy: a long-term follow-up study. *Eur J Ophthalmol*. 2007 Nov-Dec; 17 (6): 954–60. doi: 10.1177/112067210701700614
- Nadal J, Verdager P, Canut MI. Treatment of retinal detachment secondary to macular hole in high myopia: vitrectomy with dissection of the inner

- limiting membrane to the edge of the staphyloma and long-term tamponade. *Retina*. 2012 Sep; 32 (8): 1525–30. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182411cb8
- Federman JL, Schubert HD. Complications associated with the use of silicone oil in 150 eyes after retina-vitreous surgery. *Ophthalmology*. 1988 Jul; 95 (7): 870–6. doi: 10.1016/s0161-6420(88)33080-0. PMID: 3174036
- Chen JX, Nidecker AE, Aygun N, Gujar SK, Gandhi D. Intravitreal silicone oil migration into the subarachnoid space and ventricles: a case report and review of literature. *Eur J Radiol Extra*. 2011; 78: e81–e88. <https://doi.org/10.1016/j.ejrex.2011.02.004>
- Lee SH, Han JW, Byeon SH, et al. Retinal Layer Segmentation after silicone oil or gas tamponade for macula-on retinal detachment using optical coherence tomography. *Retina*. 2018; 38: 310–9. doi: 10.1097/IAE.0000000000001533
- Karacorlu M, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I, et al. Primary vitrectomy with short-term silicone oil tamponade for uncomplicated rhegmatogenous retinal detachment. *Int Ophthalmol*. 2019 Jan; 39 (1): 117–24. doi: 10.1007/s10792-017-0787-9. Erratum in: *Int Ophthalmol*. 2018 Aug 1; PMID: 29256168
- Tode J, Purtskhvanidze K, Oppermann T, et al. Vision loss under silicone oil tamponade. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Aug; 254 (8): 1465–71. doi: 10.1007/s00417-016-3405-z
- Newsom RS, Johnston R, Sullivan PM, et al. Sudden visual loss after removal of silicone oil. *Retina*. 2004 Dec; 24 (6): 871–7. doi: 10.1097/00006982-200412000-00005
- Cazabon S, Groenewald C, Pearce IA, Wong D. Visual loss following removal of intraocular silicone oil. *Br J Ophthalmol*. 2005 Jul; 89 (7): 799–802. doi: 10.1136/bjo.2004.053561
- Christensen UC, La Cour M. Visual loss after use of intraocular silicone oil associated with thinning of inner retinal layers. *Acta Ophthalmol*. 2012 Dec; 90 (8): 733–7. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02248.x
- Shalchi Z, Mahroo OA, Shunmugam M, et al. Spectral domain optical coherence tomography findings in long-term silicone oil-related visual loss. *Retina*. 2015; 35 (3): 555–63. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000325>
- Ma Y, Zhu XQ, Peng XY. Macular perfusion changes and ganglion cell complex loss in patients with silicone oil-related visual loss. *Biomed Environ Sci*. 2020 Mar 20; 33 (3): 151–7. doi: 10.3967/bes2020.021
- Errera MH, Liyanage SE, Elgohary M, et al. Using spectral-domain optical coherence tomography imaging to identify the presence of retinal silicone oil emulsification after silicone oil tamponade. *Retina*. 2013 Sep; 33 (8): 1567–73. doi: 10.1097/IAE.0b013e318287d9ea
- Scott IU, Flynn HW Jr, Murray TG, et al. Outcomes of complex retinal detachment repair using 1000- vs 5000-centistoke silicone oil. *Arch Ophthalmol*. 2005 Apr; 123 (4): 473–8. doi: 10.1001/archophth.123.4.473
- Kocak I, Koc H. Comparison of Densiron 68 and 1000 cSt silicone oil in the management of rhegmatogenous retinal detachment with inferior breaks. *Int J Ophthalmol*. 2013; 6 (1): 81–4. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.01.17
- Soheilani M, Mazareei M, Mohammadpour M, Rahmani B. Comparison of silicon oil removal with various viscosities after complex retinal detachment surgery. *BMC Ophthalmol*. 2006 May 31; 6:21. doi: 10.1186/1471-2415-6-21
- Nassar GA, Youssef MM, Hassan LM, Makled HS. Retinal sensitivity before and after silicone oil removal using microperimetry. *J Ophthalmol*. 2019 Apr 11; 2019: 2723491. doi: 10.1155/2019/2723491
- Takkar B, Azad R, Kamble N, Azad S. Retinal nerve fiber layer changes following primary retinal detachment repair with silicone oil tamponade and subsequent oil removal. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018 Apr-Jun; 13 (2): 124–9. doi: 10.4103/jovr.jovr_134_16
- Zoric Geber M, Bencic G, Vatauv Z, Ivekovic R, Friberg TR. Retinal nerve fibre layer thickness measurements after successful retinal detachment repair with silicone oil endotamponade. *Br J Ophthalmol*. 2015 Jun; 99 (6): 853–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305839
- Juris'ic' D, Geber MZ, C'avar I, Utrobie'ic' DK. Retinal layers measurements following silicone oil tamponade for retinal detachment surgery. *Semin Ophthalmol*. 2018; 33 (5): 711–8. doi: 10.1080/08820538.2017.1417452
- Caramoy A, Droge KM, Kirchhof B, Fauser S. Retinal layers measurements in healthy eyes and in eyes receiving silicone oil-based endotamponade. *Acta Ophthalmol*. 2014 Jun; 92 (4): e292–7. doi: 10.1111/aos.12307
- Raczyn'ska D, Mitrosz K, Raczyn'ska K, Glasner L. The influence of silicone oil on the ganglion cell complex after pars plana vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Curr Pharm Des*. 2018; 24 (29): 3476–93. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180813115438>
- Xiang W, Wei Y, Chi W, et al. Effect of silicone oil on macular capillary vessel density and thickness. *Exp Ther Med*. 2020; 19 (1): 729–34. doi: 10.3892/etm.2019.8243
- Lee JY, Kim JY, Lee SY, et al. Foveal microvascular structures in eyes with silicone oil tamponade for rhegmatogenous retinal detachment: a swept-source optical coherence tomography angiography study. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 2555. doi: 10.1038/s41598-020-59504-3
- Файзрахманов Р.Р., Суханова А.В., Павловский О.А., Ларина Е.А., Чехонин Е.С. Изменение толщины центральной зоны сетчатки после

- вitrektомии по поводу регматогенной отслойки сетчатки с использованием силиконовой тампонады. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2020; 15 (2): 89–91. [Fajzrahmanov R.R., Suhanova A.V., Pavlovskij O.A., Larina E.A., Chekhonin E.S. The change in the thickness of the central zone of the retina after vitrectomy due to rhegmatogenous detachment of the retina using silicone tamponade. *Vestnik Pirogovskogo natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo centra*. 2020; 15 (2): 89–91 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.32.27.015>
32. Newman EA. Distribution of potassium conductance in mammalian Müller (glial) cells: a comparative study. *J Neurosci*. 1987 Aug; 7 (8): 2423–32. PMID: 2441009.
 33. Effert R, Wolf S, Arend O, Schulte K, Reim M. Retinal hemodynamics after pars plana vitrectomy with silicone oil tamponade. *Ger J Ophthalmol*. 1994 Mar; 3 (2): 65–7. PMID: 8193573
 34. Соловьева Е.П. Распределение силикона в тканях глаза после витректотомии с замещением силиконовым маслом. *Офтальмологические ведомости*. 2012; 5 (1): 18–21. [Solov'eva E.P. Distribution of silicone oil in eye tissues after vitrectomy with silicone oil exchange. *Oftal'mologicheskie ведомosti*. 2012; 5 (1): 18–21 (In Russ.)].
 35. Кривошеева М.С., Иойлева Е.Э. Оптическая когерентная томография — ангиография как метод неинвазивной диагностики патологии микроциркуляторного русла зрительного нерва и макулярной зоны сетчатки. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (2): 90–5. [Krivosheeva M.S., Ioyleva E.E. Optical coherence tomography-angiography as a non-invasive method of pathology diagnosis of the microcirculatory bed of the optic nerve and macula. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (2): 90–5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-90-95>
 36. Mihailovic N, Eter N, Alnawaiseh M. Foveal avascular zone and OCT angiography. An overview of current knowledge. *Ophthalmologe*. 2019; 116 (7): 610–16. doi: 10.1007/s00347-018-0838-2
 37. Kubicka-Trzaska A, Kobylarz J, Romanowska-Dixon B. Macular microcirculation blood flow after pars plana vitrectomy with silicone oil tamponade. *Klin Oczna*. 2011; 113 (4–6): 146–8. PMID: 21913444

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — формулировка идеи обзора, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии обзора; О.В. Зайцева — концепция, дизайн и научное редактирование обзора; А.И. Ушаков — сбор и анализ литературы, написание обзора.

Author's contribution: V.V. Neroev — formulation of the idea of the review, final editing and approval of the published version of the review; O.V. Zaytseva — concept, design and editing of the review; A.I. Ushakov — literature collection and analysis, writing of the review.

Поступила: 05.12.2023. Переработана: 12.01.2024. Принята к печати: 14.01.2024
Originally received: 05.12.2023. Final revision: 12.01.2024. Accepted: 14.01.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней факультета дополнительного профессионального образования², ORCID 0000-0002-8480-0894

Ольга Владимировна Зайцева — канд. мед. наук, заместитель директора, ведущий научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹, доцент кафедры глазных болезней², ORCID 0000-0003-4530-553X

Александр Игоревич Ушаков — младший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹, ORCID 0000-0003-0556-0149

Для контактов: Александр Игоревич Ушаков,
winter215@yandex.ru

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

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Vladimir V. Neroev — academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of eye diseases chair of the faculty of additional professional education², ORCID 0000-0002-8480-0894

Olga V. Zaytseva — Cand. of Med. Sci., deputy director, leading researcher of the department of retina and optic nerve pathology¹, assistant professor of eye diseases chair of the faculty of additional professional education², ORCID 0000-0003-4530-553X

Alexander I. Ushakov — junior researcher of the department of retina and optic nerve pathology¹, ORCID 0000-0003-0556-0149

For contacts: Alexander I. Ushakov,
winter215@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-148-153>

Микробиота — новый фактор в механизме развития глаукомы?

О.И. Оренбуркина¹, А.Э. Бабушкин² ✉, С.М. Шамсутдинов¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Всероссийский центр глазной и пластической хирургии, ул. Рихарда Зорге, д. 67, корп. 1, Уфа, 450075, Россия

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфимский НИИ глазных болезней, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

На сегодняшний день глаукома рассматривается как многофакторное нейродегенеративное заболевание, в которое вовлечен ряд механизмов воздействия на различные типы клеток в организме человека. Известно, что повышенное внутриглазное давление (ВГД) является не единственным фактором риска апоптоза ганглиозных клеток и глаукоматозной оптической нейропатии, а может быть связано с другими факторами, включая сосудистые, метаболические, нейротрофические, иммунные, воспалительные и др. Однако в настоящее время лечение во многом остается симптоматическим, направленным почти исключительно на снижение ВГД. Микробиотический дисбиоз — новая развивающаяся область исследований патогенеза глаукомного поражения, этот механизм может быть важным фактором его развития. Есть основания полагать, что стратегии лечения с прицелом на коррекцию нарушений микробиоты будут способствовать повышению эффективности лечения глаукомы.

Ключевые слова: глаукома; микробиота; дисбиоз; этиопатогенез; новые терапевтические подходы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (Приоритет — 2030).

Для цитирования: Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э., Шамсутдинов С.М. Микробиота — новый фактор в механизме развития глаукомы? Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 148-53. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-148-153>

Is microbiota a factor in the mechanism of glaucoma development?

Olga I. Orenburkina¹, Aleksandr E. Babushkin² ✉, Salavat M. Shamsutdinov¹

¹ Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University, 67, Bldg. 1, Richard Sorge St., Ufa, 450075, Russia

² Ufa Eye Research Institute, Bashkir State Medical University, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia

virologicdep@mail.ru

Nowadays, glaucoma is viewed as a multifactorial neurodegenerative condition that involves many factors affecting different cell types in a human body. As is known, increased intraocular pressure (IOP) is not the only threatening factor of ganglion cell apoptosis and glaucomatous optic neuropathy development; IOP can be associated with other factors, such as vascular, metabolic, neurotrophic, immune, inflammatory, etc. However, the treatment of glaucoma remains largely symptomatic, aimed almost exclusively at reducing IOP. Microbiotic dysbiosis is a newly developing research direction of the glaucomatous progress, showing that this mechanism may turn out to be an important factor of glaucoma development. There are reasons to believe that treatment strategies aimed at microbiota damage correction may contribute to a better efficiency of glaucoma management.

Keywords: glaucoma; microbiota; dysbiosis; etiopathogenesis; new therapeutic approaches

Conflicts of interests: there is no conflict of interests.

Проблема глаукомы, подавляющее большинство случаев которой в мире приходится на первичную открытоугольную ее форму, очевидна для каждого офтальмолога. Известные факты (наличие примерно у 25 % пациентов нормального офтальмотонуса в пределах статистической нормы, немало число людей с доброкачественной глаукомой гипертензией — с офтальмотонусом выше 21 мм рт. ст.) и прогрессирование глаукомы, несмотря на сниженный, причем иногда значительно, контролируемый офтальмотонус, свидетельствуют о том, что высокое внутриглазное давление (ВГД) является не единственным фактором риска апоптоза ганглиозных клеток (ГКС) и глаукоматозной оптической нейропатии, а может быть связано с другими факторами, включая сосудистые, метаболические, нейротрофические, иммунные, воспалительные и др. [1, 2].

Возраст (главным образом старше 60 лет), расовые и гендерные особенности, образ жизни, жирная диета, депрессивные состояния, а также сопутствующие заболевания в виде ожирения, сахарного диабета, атеросклероза и кардиоваскулярных заболеваний также способствуют развитию глаукомы. Другими словами, глаукома является многофакторным нейродегенеративным заболеванием, включающим множество процессов с участием различных типов клеток в организме человека [1, 3]. Понимание этого сложнейшего этиопатогенетического механизма имеет решающее значение для своевременной диагностики и высокоэффективного (а не симптоматического) лечения с разработкой новых стратегий и подходов для улучшения существующих методов, в том числе снижающих ВГД.

В организме человека обитает множество микроорганизмов (совокупность которых называется микробиотой, состоящей в основном из бактерий, вирусов и грибов) на поверхности кожи, включая лицо, веки, глаза, а также слизистых полости рта, желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочевыводящих путей [4, 5]. Основным местом обитания микробов является кишечник. Его комменсальная микробиота (МБТ) представляет собой совокупность типичных представителей нормальной микрофлоры человека, многие из которых принадлежат к условно-патогенной микрофлоре и способны при определенных обстоятельствах вызывать заболевания макроорганизма. При этом она регулируется, или, точнее, может изменяться, под воздействием различных факторов, начиная от факторов внешней среды, рациона питания человека и до генетического фона индивидуума [6].

Симбиоз микробов-комменсалов и хозяина-макроорганизма создает взаимовыгодную ситуацию, в которой МБТ кишечника обеспечивает секреторную (синтез витаминов и регуляторных факторов), известную пищеварительную и защитную функции — от колонизации патогенными бактериями, поддержание физиологического уровня воспаления иммунной системы и др. [7–9].

Дисбактериоз, или дисбиоз, — это дисбаланс (сдвиг или изменение) кишечных микробов в составе местных сообществ комменсалов по сравнению с сообществом, обнаруженным у здоровых людей, или (другими словами) регулярного состава, и метаболической активности МБТ [10]. Важно и доказано, что дисбактериоз кишечника тесно связан с рядом заболеваний человека, например с ожирением, которое может вызвать нарушение работы

кишечного барьера, эндотоксемию, топическое (например, глаза) и системное воспаление, а также аутоиммунными и нейродегенеративными (в частности, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера), воспалительными заболеваниями кишечника, сахарным диабетом и др. [11–16].

Существенные изменения МБТ, например, кишечника могут заметно влиять на локальный иммунитет глаза [17] и предположительно вызвать определенную офтальмопатологию переднего (синдром сухого глаза, в том числе синдром Шегрена, блефарит, конъюнктивит, кератит, иридоциклит, лимфому конъюнктивы) и заднего (дегенерацию макулы, диабетическую ретинопатию, ДР) отделов глаза [18–25]. До недавнего времени считалось, что внутриглазная среда здоровых людей стерильна. Однако исследование Y. Deng и соавт. [26] показало, что внутриглазная МБТ, возможно, существует, причем не только у людей, но и у подопытных животных (крыс, кроликов, обезьян и др.). При этом секвенирование анаэробных культур этих образцов выявило несколько бактериальных сообществ, включая *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus epidermidis*.

В последние годы все большее внимание уделяется связи между МБТ и глаукомой [27–28], так как многие известные факторы риска ее развития могут вызывать бактериальный дисбаланс. Таким факторам, как старение организма, ожирение, депрессия и дисбактериоз (которые могут вызывать метаболические, иммунные и воспалительные изменения у человека), в настоящее время придается особенно большое значение, поскольку они играют важную роль в развитии глаукомы [29–31].

Старение организма является важнейшим фактором риска развития глаукомы на фоне резко меняющейся МБТ из-за потери с возрастом бактериального разнообразия на фоне сокращения основных комменсалов (*Prevotella*, *Firmicutes* и *Bifidobacterium*) и расширения патобионтов (*Escherichia*, *Parabacteroides* и *Ruminococcaceae*, *Streptococcus*). Усугубляет ситуацию нездоровое старение с кишечными воспалительными и системными заболеваниями [27, 32, 33].

На сегодняшний момент установлено, что пациенты с ожирением имеют значительно более высокий риск развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [34–36]. Кишечные микробы эффективно извлекают энергию из пищи и влияют на ее потребление и сохранение [37]. Экспериментально и клинически показано, что индивидуумы с ожирением имеют меньшее разнообразие и повышенное соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (F/B) в кишечных комменсалах [38]. В некоторых исследованиях у людей с ожирением обнаружено меньше *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* и больше *Actinobacteria* без видимых различий в *Firmicutes* [39].

Депрессия в анамнезе также коррелирует с более высоким риском развития глаукомы [40], что, в частности, подтверждено результатами 3-летнего наблюдения [41]. При этом МБТ кишечника пациентов с депрессией, как правило, представлена большим количеством провоспалительных видов микробов, в частности *Eggerthella*, *Enterobacteriaceae* и *Desulfovibrio*, но меньшим количеством видов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), например *Megamonas*, *Faecalibacterium*, *Coprococcus* и *Clostridium XIV* [42].

Исследования на животных с экспериментальной глаукомой обнаружили более высокое соотношение в кишечнике *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (F/B) и более низкое исходное содержание *Akkermansia*, чем в контроле [43]. Кроме того, наблюдали увеличенную долю *Verrucomicrobia*, *Romboutsia* и *Akkermansia* в кишечнике на фоне уменьшения ГКС [44].

Предварительные данные из опубликованной литературы свидетельствуют о том, что у пациентов с глаукомой наблюдается дисбактериоз МБТ глазной поверхности, а также кишечника, полости рта и желудка. Микробиота глазной поверхности изменяется у пациентов с глаукомой в том числе за счет ее разнообразия [45, 46]. В частности, при глаукоме на поверхности глаз оказалось больше *Firmicutes*, *Verrucomicrobiota* и *Proteobacteria*, но меньше *Deinococcota* и *Actinobacteriota*, а также больше анаэробных грамотрицательных бактерий, таких как *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Lachnospiraceae* и *Komagataeibacter* [45]. Для сравнения укажем, что в контроле преобладали *Actinobacteriota* (79,5 %) и *Firmicutes* (12,9 %), а *Corynebacterium* (71,7 %), *Cutibacterium* и *Blautia* были наиболее доминирующим родом. При этом преобладали грамположительные бактерии, такие как *Corynebacterium*, *Cutibacterium*, *Blautia* и *Gordonia*.

У пациентов с увеальной глаукомой обнаружено более высокое содержание *Paenibacillus* и *Dermaococcus*, но меньшее количество *Morganella* и *Lactococcus* [47]. Различия между пациентами с глаукомой и контрольной группой могли быть связаны с использованием антиглаукомных глазных капель, большинство из них содержат консервант бензалкония хлорид, который подавляет грамположительные микроорганизмы. Однако не все исследователи согласны с этим доводом [46].

Сравнение результатов метагеномного секвенирования при катаракте без глаукомы (41 глаз) и при глаукоме (26 глаз) показало, что при глаукоме увеличено количество *Propionibacterium acnes* на фоне снижения *Staphylococcus warneri*. Интересен факт впервые обнаруженной гистологическим путем бактерии *Helicobacter pylori* во внутриглазной МБТ в удаленной трабекуле (в биоптатах глаз, окрашенных на наличие *H. pylori in situ*) у пациентов с ПОУГ, перенесших трабекулэктомию [48].

Анализ ассоциации кишечной МБТ с глаукомой позволил предположить ее связь с воспалительными заболеваниями кишечника [49], причем это касалось как ПОУГ, так и первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ). При этом следует указать, что у пациентов с ПОУГ обнаружено повышенное количество *Prevotellaceae*, *Escherichia coli* и *Enterobacteriaceae* и сниженное — *Megamonas* и *Bacteroides plebeius* [50]. Кроме того, анализ показал, что средняя острота зрения отрицательно коррелировала с *Blautia*, в то время как поле зрения — с *Faecalibacterium*, а средняя толщина слоя нервных волокон положительно коррелировала со *Streptococcus*. Метагеномное секвенирование кишечной МБТ у пациентов с ПОУГ показало повышение *Dysgonamonadaceae*, в то время как у здоровых лиц — *Barnesiellaceae* [51].

Дисбиоз МБТ, главным образом кишечника, но также полости рта, и активная желудочная инфекция *H. pylori* также рассматриваются как фактор риска развития глаукомы [52–54]. В частности, с помощью секвенирования 16S рРНК образцов жидкости для полоскания рта установлено, что у пациентов с глаукомой (в том числе увеальной) более высокая бактериальная нагрузка, чем в контроле, касающаяся, например, стрептококков [55, 56], и сниженная в отношении *Lactococcus* [57]. При заболевании парадонта (пародонтите) потеря зубов была связана с повышением риска ПОУГ почти в 2 раза [58, 59].

Метаанализ (872 пациента с глаукомой и 1792 здоровых человека — контроль), представленный М. Douberis и соавт. [60], показал, что активная инфекция *H. pylori* может быть связана с ПОУГ, так как более 80 % пациентов с глаукомой (против 47 % в контроле) имели желудочную инфекцию *H. pylori* (причем титр к *H. pylori* в водной среде нередко коррелировал со степенью повреждения зрительного нерва). Данный факт, по мнению авторов, подтверждает предположение о том, что *H. pylori* играет определенную роль в патогенезе глаукомы [61]. Следует однако отметить, что результаты последующих исследований связи между инфекцией *H. pylori* и развитием глаукомы, проведенные в разных странах (Индия, Китай, Корея, Иран, Турция и др.), оказались не столь однозначными [62, 63].

Микробные метаболиты обеспечивают взаимодействие между МБТ и хозяином (макроорганизмом). Ключевые микробные метаболиты включают КЦЖК (SCFA — Short-chain fatty acids), желчные кислоты, триптами и гистамин [64]. Считается, что МБТ может влиять на развитие глаукомы, модулируя уровни метаболитов [65].

Существует несколько метаболитов, связанных с ПОУГ, включая аминокислоты (глутамин, глицин, лизин, аланин и метионин), фосфатидилхолин, карнитин, гипоксантин, спермин и спермидин [66]. В частности, аланин во внутриглазной жидкости и метионин в плазме являются наиболее стабильными биомаркерами ПОУГ [67, 68]. Бактерии могут синтезировать некоторые из этих метаболитов.

У пациентов с ПОУГ выявлены также дефекты митохондриального окисления энергетических субстратов, измененный метаболизм, связанный со старением, и дефицит полиаминов (спермидина и спермина) [69, 70]. При данной форме глаукомы отмечается и более низкое содержание лимонной кислоты и более высокое — метоксигидроксифенилгликоля в сыворотке крови, связанное с уменьшением численности мегамонад в кишечной МБТ [50].

Отдельные исследования, касающиеся метаболитов, посвящены ПЗУГ. Выявлено повышенное содержание длинноцепочечных жирных кислот — компонентов метаболома кишечника (который может регулироваться диетой и микробным метаболизмом), а именно пальмитолеиновой кислоты и γ -линоленовой кислоты, в то же время уровень линолевой кислоты и арахидоновой кислоты оказался сниженным [71]. Кроме того, обнаружено повышенное содержание лимонной кислоты и изоцитрата и значительное снижение малоновой кислоты [72]. Не исключено, что эти нарушения могут играть определенную роль в механизме развития глаукомы.

Предполагается, что дисбактериоз при пародонтите способствует развитию глаукомы посредством индуцированной липополисахаридом активации Toll-подобного рецептора 4 (Toll-like receptor, TLR4) и компонентов сетчатки [45, 55, 73].

Биоинформационный анализ данных об экспрессии генов, связанных с кишечной МБТ при ПОУГ, выявил несколько генов в путях дифференцировки и поляризации макрофагов. Это указывает на то, что МБТ может модулировать иммунный ответ пациентов с ПОУГ [74]. Сходство между различными антигенами может привести к перекрестной реактивности (антигенной мимикрии), которая между микробными пептидами и аутоантигенами хозяина может генерировать аутореактивные Т-клетки и обусловить аутоиммунитет [75–77]. Микроорганизмы могут избежать обнаружения иммунной системой, если у них есть сходные белки у хозяев. Например, белки теплового шока (БТШ) обладают высокой степенью сохранности при передаче бактерий к человеку [78].

Недавние исследования подтверждают идею о том, что микробные БТШ, которые вырабатываются при стрессе (например, при инфекции), являются сильно иммуногенными и могут быть причиной патологии, способствуют дегенерации ГКС при глаукоме. Так, индуцированное микробами высокое ВГД в эксперименте приводит к инфильтрации сетчатки БТШ-специфическими Т-клетками, которые обуславливают гибель ГКС и потерю аксонов зрительного нерва у мышей, однако при выращивании их в условиях без микробов признаков потери данных клеток сетчатки не наблюдается [79].

Желудочная инфекция *H. pylori* может влиять на развитие глаукомы, вызывая хронический атрофический гастрит, который может индуцировать гипергомоцистеинемия (за счет снижения всасывания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты), а она в свою очередь — дисфункцию сосудистого эндотелия, связанную с ПОУГ [80, 81]. Кроме того, помимо предположительного непосредственного влияния на зрительный нерв и сетчатку [26, 48], *H. pylori* способствует секреции факторов воспаления (цитотоксин А, фактор некроза опухоли альфа и эндотелин-1), которые могут активировать иммунные клетки для выработки цитокинов, повысить проницаемость гематоэнцефалического барьера, вызывать сужение сосудов, в том числе питающих зрительный нерв, и способствовать апоптозу ГКС [60].

Таким образом, дисбиоз МБТ поверхности глаза (а возможно, и интраокулярный), кишечника, ротовой полости и желудка является одним из возможных механизмов развития глаукомы. Исходя из данной концепции, предположим, что лечение, направленное на МБТ (антибиотики для лечения парадонтита, воспалительной кишечной инфекции и желудочной *H. pylori*, коррекция диеты — с низким содержанием жиров и трансплантация фекальной МБТ), может принести потенциальную помощь пациентам с глаукомой [82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженные изменения МБТ, в частности глазной поверхности, а также кишечника, полости рта и желудка (в частности, при активной инфекции *H. pylori*), при дисбактериозе и их связь с развитием или прогрессированием различных, в том числе глазных, заболеваний имеют большое значение не только для диагностики, но и для эффективного лечения. Что же касается глаукомы, то в настоящее время ее лечение во многом остается еще симптоматическим, направленным почти исключительно на снижение ВГД, что для достижения оптимальных гипотензивных и функциональных результатов явно недостаточно. Для этого необходим новый взгляд на понимание этиопатогенеза глаукомы. Микробиотический дисбиоз — новое развивающееся направление исследований в области глаукомы. Его актуальность обуславливается тем, что микробиотический дисбиоз может быть важным механизмом ее развития и потенциальной целью новых терапевтических подходов. Безусловно, изучение роли изменений МБТ при глаукоме еще нуждается в совершенствовании и продолжении, в частности, это касается необходимости мультицентровых исследований, в том числе для объяснения полученных в ряде случаев противоречивых данных [28]. Можно думать, что стратегия в отношении МБТ будет иметь немалое значение для высокоэффективного лечения глаукомы, а это требует дальнейшего изучения структуры и дисбаланса микроорганизмов при данном заболевании.

Литература/References

- Jonas JB, Aung T, Bourne RR. Glaucoma. *Lancet*. 2017 Nov 11; 390 (10108): 2183–93. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31469-1
- Alqawlaq S, Flanagan JG, Sivak JM. All roads lead to glaucoma: induced retinal injury cascades contribute to a common neurodegenerative outcome. *Exp Eye Res*. 2019 Jun; 183: 88–97. doi: 10.1016/j.exer.2018.11.005
- Dada T, Verma S, Gagrani M, et al. Ocular and systemic factors associated with glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract*. 2022 Sep-Dec; 16 (3): 179–91. doi: 10.5005/jp-journals-10078-1383
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27; 157 (1): 121–41. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011
- Khan R, Petersen FC, Shekhar S. Commensal bacteria: an emerging player in defense against respiratory pathogens. *Front Immunol*. 2019 May 31; 10: 1203. doi: 10.3389/fimmu.2019.01203
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 2016 Jan 28; 164 (3): 337–40. doi:10.1016/j.cell.2016.01.013
- Fröhlich E, Wahl R. Microbiota and thyroid interaction in health and disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2019 Aug; 30 (8): 479–90. doi: 10.1016/j.tem.2019.04.001
- Shivaji S. Connect between gut microbiome and diseases of the human eye. *J Biosci*. 2019 Oct; 44 (5): 110. PMID: 31719219
- Li N, Ma WT, Pang M, Fan QL, Hua JL. The commensal microbiota and viral infection: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2019 Jul 4; 10: 1551. doi: 10.3389/fimmu.2019.01551
- Robles Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. *Br J Nutr*. 2013 Jan; 109 (2): 21–6. doi: 10.1017/S0007114512005235
- Tsunoda I. Lymphatic system and gut microbiota affect immunopathology of neuroinflammatory diseases, including multiple sclerosis, neuromyelitis optica and Alzheimer's disease. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2017 Aug; 8 (3): 177–9. doi: 10.1111/cen3.12405
- Gill T, Asquith M, Brooks SR, Rosenbaum JT, Colbert RA. Effects of HLA-B27 on gut microbiota in experimental spondyloarthritis implicate an ecological model of dysbiosis. *Arthritis Rheum*. 2018 Apr; 70 (4): 555–65. doi: 10.1002/art.40405
- Kasselman LJ, Vernice NA, DeLeon J, Reiss AB. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. *Atherosclerosis*. 2018 Apr; 271: 203–13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.036
- Wang X, Liang Z, Wang S, et al. Role of gut microbiota in multiple sclerosis and potential therapeutic implications. *Curr Neuropharmacol*. 2021; 20 (7): 1413–26. doi: 10.2174/1570159X19666210629145351
- Pavel FM, Vesa CM, Gheorghe G, et al. Highlighting the relevance of gut microbiota manipulation in inflammatory bowel disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Oct 15; 11 (6): 1090. doi:10.3390/diagnostics11061090
- Susmitha G, Kumar R. Role of microbial dysbiosis in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2023 May 15; 229: 109478. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109478
- Kugadas A, Wright Q, Geddes-McAlister J, Gadjeva M. Role of microbiota in strengthening ocular mucosal barrier function through secretory IgA. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Sep 1; 58 (11): 4593–600. doi: 10.1167/jovs.17-22119
- Wang C, Zaheer M, Bian F, et al. Sjögren-like lacrimal keratoconjunctivitis in germ-free mice. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 13; 19 (2): 565. doi: 10.3390/ijms19020565
- Kassam F, Gurry T, Aldarmaki A, et al. The impact of the gut microbiome in developing uveitis among inflammatory bowel disease patients: a case-control study. *Gastroenterology*. 2018 May 15; 154: S-415. doi: 10.1016/S0016-5085(18)31664-0
- Floyd JL, Grant MB. The gut-eye Axis: lessons learned from murine models. *Ophthalmol Ther*. 2020 Sep; 9 (3): 499–513. doi: 10.1007/s40123-020-00278-2
- Fu X, Chen Y, Chen D. The role of gut microbiome in autoimmune uveitis. *Ophthalmic Res*. 2021; 64 (2): 168–77. doi: 10.1159/000510212
- Chakravarthy SK, Jayasudha R, Ranjith K, et al. Alterations in the gut bacterial microbiome in fungal Keratitis patients. *PLoS One*. 2018 Jun 22; 13 (6): e0199640
- Rosenbaum JT, Asquith M. The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Dec; 14 (12): 704–13. doi: 10.1038/s41584-018-0097-2
- Huang Y, Wang Z, Ma H, et al. Dysbiosis and implication of the gut microbiota in diabetic retinopathy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Mar 19; 11: 646348. doi: 10.3389/fcimb.2021.646348
- Zinkernagel MS, Zysset-Burri DC, Keller I, et al. Association of the intestinal microbiome with the development of neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2017 Jan 17; 7: 40826. doi: 10.1038/srep40826
- Deng Y, Ge X, Li Y, et al. Identification of an intraocular microbiota. *Cell Discovery*. 2021 Mar 9; 7 (1): 13. doi: 10.1038/s41421-021-00245-6

27. Chen J, Chen DF, Cho KS. The role of gut microbiota in glaucoma progression and other retinal diseases. *Am J Pathol.* 2023 Nov; 193 (11): 1662–8. doi: 10.1016/j.ajpath.2023.06.015
28. Huang L, Hong Y, Fu X, et al. The role of the microbiota in glaucoma. *Mol Aspects Med.* 2023 Oct 20; 94: 101221. doi: 10.1016/j.mam.2023.101221
29. Bringer MA, Gabrielle PH, Bron AM, Creuzot-Garcher C, Acar N. The gut microbiota in retinal diseases. *Exp Eye Res.* 2022 Jan; 214: 108867. doi: 10.1016/j.exer.2021.108867
30. Donabedian P, Dawson E, Li Q, Chen J. Gut microbes and eye disease. *Ophthalmic Res.* 2022; 65 (3): 245–53. doi: 10.1159/000519457
31. Pezzino S, Sofia M, Greco LP, et al. Microbiome dysbiosis: A pathological mechanism at the intersection of obesity and glaucoma. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (2): 1166. doi:10.3390/ijms24021166
32. Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Feb; 19 (2): 77–94. doi: 10.1038/s41579-020-0438-4
33. Ghosh TS, Shanahan F, O'Toole PW. The gut microbiome as a modulator of healthy aging. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2022 Sep; 19 (9): 565–84. doi: 10.1038/s41575-022-00605-x
34. Chen WD, Lai LJ, Lee KL, et al. Is obesity a risk or protective factor for open-angle glaucoma in adults? A two-database, Asian, matched-cohort study. *J Clin Med.* 2021 Sep 6; 10 (17). doi: 10.3390/jcm10174021
35. Marshall H, Berry EC, Torres SD, et al. Association between body mass index and primary open angle glaucoma in three cohorts. *Am J Ophthalmol.* 2023 Jan; 245: 126–33. doi:10.1016/j.ajo.2022.08.006
36. Rong SS, Yu X. Phenotypic and genetic links between body fat measurements and primary open-angle glaucoma. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 15; 24 (4): 536. doi.org/10.3390/ijms24043925
37. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006 Dec 21; 444 (7122): 1027–31. doi: 10.1038/nature05414
38. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006 Dec 21; 444 (7122): 1022–3. doi: 10.1038/4441022a
39. Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010 Dec; 59 (12): 3049–57. doi: 10.2337/db10-0253
40. Shin DY, Jung KI, Park HYL, Park CK. The effect of anxiety and depression on progression of glaucoma. *Sci Rep.* 2021 Jan 19; 11 (1): 1769. doi: 10.1038/s41598-021-81512-0
41. Berchuck S, Jammal A, Mukherjee S, Somers T, Medeiros FA. Impact of anxiety and depression on progression to glaucoma among glaucoma suspects. *Br J Ophthalmol.* 2021 Sep; 105 (9): 1244–9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316617
42. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, et al. The gut microbiota in anxiety and depression – a systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2021 Feb; 83:101943. doi: 10.1016/j.cpr.2021.101943
43. Ahn IS, Lang JM, Olson CA, et al. Host genetic background and gut microbiota contribute to differential metabolic responses to fructose consumption in mice. *J Nutr.* 2020 Oct 12; 150 (10): 2716–28. doi: 10.1093/jn/nxaa239
44. Zhang Y, Zhou X, Lu Y. Gut microbiota and derived metabolomic profiling in glaucoma with progressive neurodegeneration. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Aug; 12: Article 968992. doi.org/10.3389/fcimb.2022.968992
45. Chang CJ, Somohano K, Zemsky C, et al. Topical glaucoma therapy is associated with alterations of the ocular surface microbiome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022 Aug 2; 63 (9): 32. doi: 10.1167/iov.63.9.32
46. Priluck A, Ramulu P, Dosto N, Quigley H, Abraham A. Validation of 16S rRNA gene sequencing of the periocular microbiome and lack of alteration by topical eyedrops. *Transl Vis Sci Technol.* 2023 Feb 1; 12 (2): 32. doi:10.1167/tvst.12.2.32
47. Shin JH, Lee JW, Lim SH, et al. The microbiomes of the eyelid and buccal area of patients with uveitic glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2022 Apr 14; 22 (1): 170. doi: 10.1186/s12886-022-02395-x
48. Zavos C, Kountouras J, Sakkias G, et al. Histological presence of *Helicobacter pylori* bacteria in the trabeculum and iris of patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Res.* 2012; 47 (3): 150–6. doi: 10.1159/000330053
49. Jackson MA, Verdi S, Maxan ME, et al. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. *Nat Commun.* 2018 Jul 9; 9 (1): 2655. doi: 10.1038/s41467-018-05184-7
50. Gong H, Zhang S, Li Q, et al. Gut microbiota compositional profile and serum metabolic phenotype in patients with primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res.* 2020 Feb; 191: 107921. doi:10.1016/j.exer.2020.107921
51. Chen S, Wang Y, Liu Y, et al. Dysbiosis of gut microbiome contributes to glaucoma pathogenesis. *MedComm — Future Med.* 2022 Dec; 1 (2): 1–17. doi: 10.1002/mef2.28
52. Rowan S, Taylor A. The role of microbiota in retinal disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1074: 429–35. doi: 10.1007/978-3-319-75402-4_53
53. Arjunan P, Swaminathan R. Do oral pathogens inhabit the eye and play a role in ocular diseases? *J Clin Med.* 2022 May 23; 11 (10): 2938. doi: 10.3390/jcm11102938
54. Mosaddad SA, Mahootchi P, Safari S, Rahimi H, Aghili SS. Interactions between systemic diseases and oral microbiota shifts in the aging community: A narrative review. *J Basic Microbiol.* 2023 Aug; 63 (8): 831–54. doi:10.1002/jobm.202300141
55. Astafurov K, Elhawry E, Ren L, et al. Danias Oral microbiome link to neurodegeneration in glaucoma. *PLoS One.* 2014 Sep 2; 9 (9). e104416. doi: 10.1371/journal.pone.0104416
56. Polla D, Astafurov K, Hawy E, et al. A pilot study to evaluate the oral microbiome and dental health in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2017 Apr; 26 (4): 320–7. doi:10.1097/IJG.0000000000000465
57. Yoon BW, Lim SH, Shin JH, et al. Analysis of oral microbiome in glaucoma patients using machine learning prediction models. *J Oral Microbiol.* 2021 Aug 6; 13 (1): 1962125. doi: 10.1080/20002297.2021.1962125
58. Pasquale LR, Hyman L, Wiggs JL, et al. Prospective study of oral health and risk of primary open-angle glaucoma in men: Data from the Health Professionals Follow-up Study. *Ophthalmology.* 2016 Nov; 123 (11): 2318–27. doi:10.1016/j.ophtha.2016.07.014
59. Sun KT, Shen TC, Chen SC, et al. Periodontitis and the subsequent risk of glaucoma: results from the real-world practice. *Sci Rep.* 2020 Oct 16; 10 (1): 17568. doi: 10.1038/s41598-020-74589-6
60. Douberis M, Polyzos SA, Papaefthymiou A, et al. Comments to the Editor concerning the paper entitled “The microbiome and ophthalmic disease” by Baim et al. *Exp. Biol. Med.* (Maywood)/ 2019 Apr; 244 (6): 430–2. doi: 10.1177/1535370218824340
61. Kountouras J, Mylopoulos N, Boura P, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and glaucoma. *Ophthalmology.* 2001 Mar; 108 (3): 599–604. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00598-4
62. Kurtz S, Regenbogen M, Goldiner I, Horowitz N, Moshkowitz M. No association between *Helicobacter pylori* infection or CagA-bearing strains and glaucoma. *J Glaucoma.* 2008 Apr-May; 17 (3): 223–6. doi: 10.1097/IJG.0b013e31815a34ac
63. Noche CD, Njajou O, Etoa FX. No association between CagA- and VacA-positive strains of *Helicobacter pylori* and primary open-angle glaucoma: a case-control study. *Ophthalmol Eye Dis.* 2016 Feb 17; 8: 1–4. doi:10.4137/OED.S35895
64. Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Feb; 19 (2): 77–94. doi: 10.1038/s41579-020-0438-4
65. Skrzynecki J, Żera T, Ufnal M. Butyrate, a gut bacterial metabolite, lowers intraocular pressure in normotensive but not in hypertensive rats. *J Glaucoma.* 2018 Sep; 27 (9): 823–7. doi: 10.1097/IJG.0000000000001025
66. Skrzynecki J, Izdebska J, Kamińska A, et al. Glaucoma patients have an increased level of trimethylamine, a toxic product of gut bacteria, in the aqueous humor: a pilot study. *Int Ophthalmol.* 2021 Jan; 41 (1): 341–7. doi: 10.1007/s10792-020-01587-y
67. Wang Y, Hou XW, Liang G, Pan CW. Metabolomics in glaucoma: a systematic review. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2021 May 3; 62 (6): 9. doi: 10.1167/iov.62.2.9
68. Tang Y, Shah S, Cho KS, Sun X, Chen DF. Metabolomics in primary open angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci.* 2022 May 12; 16: 835736. doi:10.3389/fnins.2022.835736
69. Luerz S, Marill A, Bresson T, et al. A metabolomics profiling of glaucoma points to mitochondrial dysfunction, senescence, and polyamines deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Sep 4; 59 (11): 4355–61. doi: 10.1167/iov.18-24938
70. Buiset A, Gohier P, Luerz S, et al. Metabolomic profiling of aqueous humor in glaucoma points to taurine and spermine deficiency: findings from the eye-D study. *J Proteome Res.* 2019 Mar 1; 18 (3): 1307–15. doi: 10.1021/acs.jproteome.8b00915
71. Rong S, Li Y, Guan Y, et al. Long-chain unsaturated fatty acids as possible important metabolites for primary angle-closure glaucoma based on targeted metabolomic analysis. *Biomed Chromatogr.* 2017 Sep; 31 (9). doi: 10.1002/bmc.3963
72. Gong H, Zeng R, Li Q, et al. The profile of gut microbiota and central carbon-related metabolites in primary angle-closure glaucoma patients. *Int Ophthalmol.* 2022 Jun; 42 (6): 1927–38. doi: 10.1007/s10792-021-02190-5
73. Arjunan P. Eye on the enigmatic link: dysbiotic oral pathogens in ocular diseases, the flip side. *Int Rev Immunol.* 2021; 40 (6): 409–32. doi: 10.1080/08830185.2020.1845330
74. Chen S, Wang N, Xiong S, Xia X. The correlation between primary open-angle glaucoma (POAG) and gut microbiota: a pilot study towards predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA J.* 2023; 14 (3): 539–52. doi: 10.1007/s13167-023-00336-2
75. Avni O, Koren O. Molecular (Me)micry? *Cell Host Microbe.* 2018 May 9; 23 (5): 576–8. doi: 10.1016/j.chom.2018.04.012
76. Rojas M, Restrepo-Jimenez P, Monsalve DM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2018 Dec; 95: 100–23. doi: 10.1016/j.jaut.2018.10.012

77. Wildner G, Diedrichs-Muhring M. Molecular mimicry and uveitis. *Front Immunol.* 2020 Oct 29; 11: 580636. doi: 10.3389/fimmu.2020.580636
78. Geyer O., Levo Y. Glaucoma is an autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2020 Jun; 19 (6): 102535. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102535
79. Chen H, Cho KS, Vu THK, et al. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma. *Nat Commun.* 2018; 9: 3209. doi: 10.1038/s41467-018-05681-9
80. Jünemann A, Rejdak R, Hohnberger B. Significance of homocysteine in glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2018 Feb; 235 (2): 163–74. doi: 10.1055/s-0044-101621
81. Kountouras J, Doulberis M, Papaefthymiou A, et al. Controlling the impact of *Helicobacter pylori*-related hyperhomocysteinemia on neurodegeneration. *Medicina (Kaunas).* 2023 Mar 4; 59 (3): 504. doi: 10.3390/medicina59030504
82. Campagnoli LIM, Varesi A, Barbieri A, Marchesi N, Pascale A. Targeting the gut-eye Axis: an emerging strategy to face ocular diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 28; 24 (17): 13338. doi: 10.3390/ijms241713338

Вклад авторов в работу: О.И. Оренбуркина — концепция и дизайн обзора, консультирование; А.Э. Бабушкин — написание и редактирование статьи; С.М. Шамсутдинов — сбор и обработка данных литературы, написание текста.

Author's contributions: O.I. Orenburkina — review concept and design, consulting; A.E. Babushkin — writing and editing of the article; S.M. Shamsutdinov — literature data collection and processing, writing of the article.

Поступила: 28.02.2024. Переработана: 01.03.2024. Принята к печати: 02.03.2024
Originally received: 28.02.2024. Final revision: 01.03.2024. Accepted: 02.03.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Всероссийский центр глазной и пластической хирургии, ул. Рихарда Зорге, д. 67, корп. 1, Уфа, 450075, Россия

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфимский НИИ глазных болезней, ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Ольга Ивановна Оренбуркина — д-р мед. наук, директор¹, ORCID 0000-0001-6815-8208

Салават Масгутович Шамсутдинов — врач-офтальмолог¹, ORCID 0009-0000-4108-3728

Александр Эдуардович Бабушкин — д-р мед. наук, заведующий отделом организации научных исследований и разработок², ORCID 0000-0001-6700-0812

Для контактов: Александр Эдуардович Бабушкин,
 virologicdep@mail.ru

¹ Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University, 67, Bldg 1, Richard Sorge St., Ufa, 450075, Russia

² Ufa Eye Research Institute, Bashkir State Medical University, 90, Pushkin St., Ufa, 450008, Russia

Olga I. Orenburkina — Dr. of Med. Sci., director¹, ORCID 0000-0001-6815-8208

Salavat M. Shamsutdinov — ophthalmologist¹, ORCID 0009-0000-4108-3728

Aleksandr E. Babushkin — Dr. of Med. Sci., head of the department of research and development organization², ORCID 0000-0001-6700-0812

For contacts: Aleksandr E. Babushkin,
 virologicdep@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-154-159>



Современные тенденции и перспективы разработки местных гипотензивных препаратов для лечения глаукомы

С.Ю. Петров , О.М. Филиппова, Т.Н. Малишевская, О.И. Маркелова

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

Глаукома — одна из ведущих причин слепоты в мире. В России прослеживаются общемировые тенденции роста заболеваемости глаукомой и ее лидирующее положение среди офтальмопатологий, приводящих к необратимой потере зрения. Повышенное внутриглазное давление (ВГД) — единственный модифицируемый фактор риска глаукомы, поэтому стратегии лечения направлены именно на его снижение за счет подавления продукции внутриглазной жидкости и усиления ее оттока. В настоящее время ведутся перспективные разработки агентов, относящихся к уже существующим классам, а также принципиально новых препаратов для контроля ВГД. В обзоре представлены новые препараты для лечения глаукомы и офтальмогипертензии, появившиеся на международном рынке, а также препараты, находящиеся на различных этапах изучения: от экспериментальных до клинических. В попытке ослабить побочные эффекты местных препаратов и продлить время их действия параллельно разработке новых медикаментозных препаратов предлагаются альтернативные способы доставки лекарственных средств: внутриглазные импланты, инъецируемые формы и obturatory, комбинации полимеров и коллоидных систем.

Ключевые слова: глаукома; глаукомная нейропатия; слепота; офтальмогипертензия; медикаментозные препараты; разработка агентов; приверженность лечению

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Петров С.Ю., Филиппова О.М., Малишевская Т.Н., Маркелова О.И. Современные тенденции и перспективы разработки местных гипотензивных препаратов для лечения глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 154-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-154-159>

Current trends and prospects of the local antihypertensive drugs development for the glaucoma treatment

Sergey Yu. Petrov , Olga M. Filippova, Tatiana N. Malishevskaya, Oxana I. Markelova

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

Glaucoma is one of the world's primary causes of blindness. Russia is following the global increasing trends of glaucoma and its leading position among ophthalmic pathologies that cause irreversible loss of vision. Elevated intraocular pressure (IOP) is the only modifiable risk factor of glaucoma, so treatment strategies specifically focus on reducing IOP by suppressing the production of intraocular fluid and boosting its outflow. The current review presents new medications aimed at glaucoma and high IOP control that have recently appeared at the international market as well as the drugs under the different stages of development, from experimental to clinical studies.

These include both the developments of agents belonging to the existing classes and of entirely new drugs intended to control IOP. In an attempt to reduce the side effects of locally administered drugs and prolong their action, in parallel with the development of new drugs, there is also evidence of alternative methods of drug delivery: intraocular implants, injectable forms and obturators, combinations of polymers and colloidal systems.

Keywords: glaucoma; glaucomatous neuropathy; blindness; ophthalmic hypertension; medicinal preparations; development of agent; adherence to treatment

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Petrov S.Yu., Fillipova O.M., Malishevskaya T.N., Markelova O.I. Current trends and prospects of the local antihypertensive drugs development for the glaucoma treatment. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2):154-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-154-159>

Глаукома остается ведущей причиной необратимой потери зрения и второй причиной слепоты в мире. В 2020 г. число пациентов с глаукомой возросло до 80 млн, что связывают с увеличением численности населения и его старением [1]. Практически во всех регионах России прослеживаются общемировые тенденции роста заболеваемости глаукомой и ее лидирующее положение среди офтальмопатологий, приводящих к необратимой слепоте [2]. Показатель общей заболеваемости глаукомой на 100 тыс. населения за 11 лет вырос на 24 %. Кроме того, за последние 10 лет отмечается рост первичного выхода на инвалидность вследствие глаукомы с 22 до 29 %.

Как известно, повышенное внутриглазное давление (ВГД) — единственный модифицируемый фактор риска глаукомы, поэтому стратегии лечения направлены именно на его снижение [3]. Уровень ВГД зависит от баланса между продукцией внутриглазной жидкости (ВГЖ) в переднем отрезке глаза и ее оттоком. ВГЖ продуцируется цилиарным телом, а ее отток осуществляется по двум путям: через трабекулярную сеть и шлеммов канал в эписклеральные вены, а также увеосклерально (через цилиарную мышцу в супрацилиарное и супрахориоидальное пространство). Считается, что снижение ВГД на 20–25 % замедляет прогрессирование глаукомной нейропатии, а также тормозит переход офтальмогипертензии в глаукому в сравнении с отсутствием лечения [4].

В снижении офтальмотонуса задействованы два механизма: подавление продукции ВГЖ и усиление ее оттока. Продукцию ВГЖ снижают бета-блокаторы, ингибиторы карбоангидразы (ИКА) и агонисты альфа-адренорецепторов, последние также усиливают ее отток [5]. Бета-блокатор тимолол оказывает и системное действие, его следует избегать при обструктивных заболеваниях дыхательных путей и сердечной патологии [6]. ИКА применяются как местно (бринзоламид, дорзоламид), так и системно (ацетазоламид). Таблетированный ацетазоламид используется при значительном повышении ВГД или в предоперационном периоде. Применение альфа-агонистов (бримонидин) может сопровождаться конъюнктивальной гиперемией и раздражением глаз. К препаратам, снижающим ВГД только за счет усиления оттока ВГЖ, относятся аналоги простагландинов и холиномиметики. Аналоги простагландинов усиливают отток ВГЖ через увеосклеральный путь. Лекарственные средства этого класса имеют мало системных побочных эффектов и считаются препаратами первой линии в терапии глаукомы. С другой стороны, они вызывают местные побочные реакции, которые не только обуславливают косметический дефект, но и усиливают местный воспалительный ответ [7]. Холиномиметики (пилокарпин) усиливают отток ВГЖ по так называемому традиционному пути. Однако

они используются реже, чем препараты других классов, что объясняется профилем побочных эффектов, включающих миопический сдвиг, ночную слепоту и повышенный риск разрывов и отслойки сетчатки [8].

Из последних разработок, вышедших на международный рынок в качестве готовых препаратов для лечения глаукомы и офтальмогипертензии, отдельного упоминания заслуживают представители новой фармакологической группы — ингибиторы Rho-киназы: нетарсудил (Rhopressa®) и рипасудил (Glanatec®). Гипотензивный эффект ингибиторов Rho-киназы обусловлен усилением оттока ВГЖ по традиционному пути как следствие перестройки цитоскелета трабекулярной сети и шлеммова канала [9]. Ингибиторы Rho-киназы, вероятнее всего, будут применяться в качестве вспомогательного лечения, поскольку их гипотензивный эффект выражен в меньшей степени по сравнению с аналогами простагландинов [10]. В то же время фиксированная комбинация нетарсудил/латанопрост (Rocklatan®) может претендовать на стартовую терапию. Побочные эффекты ингибиторов Rho-киназы включают гиперемию конъюнктивы и блефарит [10].

Открытие в середине 80-х гг. эндогенного оксида азота (NO), выполняющего функции одного из универсальных регуляторов-мессенджеров, явилось крупным событием в области медицины конца XX века. Новый местный гипотензивный препарат Латанопростен Бунод (Vyzulta™) представляет собой комбинацию донора NO и агониста простагландиновых рецепторов F2α. Согласно результатам исследования С. Океке и соавт. [11], латанопростен бунод доказал свою гипотензивную эффективность как в качестве монотерапии первой линии, так и добавочной терапии, демонстрируя хорошую переносимость: только в одном случае была выявлена гиперемия конъюнктивы. Монотерапевтически препарат снижает уровень ВГД в среднем на 7,3 мм рт. ст. по сравнению с исходными показателями, причем наиболее выраженный эффект был достигнут при исходном ВГД > 21 мм рт. ст. По данным J.E. Radell и соавт. [12], при использовании латанопростена бунода в качестве добавочной терапии из-за развития побочных эффектов выбыли только 4 из 52 пациентов.

В настоящее время разрабатывается целый ряд препаратов, находящихся на различных фазах изучения: от экспериментальных до клинических.

Сепетапрост (DE-126 или ONO-9056) является агонистом простагландиновых рецепторов EP3 и F2α. Его сравнение с латанопростом проводилось в ходе 2b-фазы исследования ANGEL у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и офтальмогипертензией на протяжении 12 нед [13]. Наиболее эффективными оказались однократные инстилляции 0,002 % сепетапроста: через

6 нед уровень ВГД снизился на 7,0 мм рт. ст., а в группе с латанопростом — на 6,8 мм рт. ст. Сепетапрост продемонстрировал благоприятный профиль побочного действия: о побочных эффектах заявили 34 % испытуемых из группы сепетапроста и 50 % — из группы латанопроста. Наиболее частым побочным эффектом сепетапроста была гиперемия конъюнктивы [13].

Омиденепэг изопропил (DE-117) является селективным высокоаффинным агонистом простагландиновых рецепторов EP2. Он представляет собой пролекарство, которое гидролизуетсся с образованием активной формы в водянистой влаге и, по результатам исследований у кроликов, собак и обезьян, обеспечивает гипотензивный эффект [14]. В ходе III фазы исследования омиденепэг сравнивали с латанопростом у пациентов с глаукомой и офтальмогипертензией. Через 4 нед терапии гипотензивный эффект в обеих группах оказался сопоставим. Наиболее частые побочные эффекты — транзиторная гиперемия конъюнктивы и утолщение роговицы, а также изредка макулярный отек и ирит [15, 16]. Омиденепэг изопропил представляет собой перспективный способ лечения ПОУГ и офтальмогипертензии, причем выраженный гипотензивный эффект обеспечивает как монотерапия, так и комбинация с другими препаратами. Благодаря селективной активации простагландиновых рецепторов EP2, данная субстанция лишена распространенных побочных эффектов, фиксируемых на рынке аналогов простагландинов, включая рост ресниц и т. д.

Считается, что NO, о котором было сказано выше, и его медиатор — циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) — воздействуют непосредственно на клетки трабекулярной сети, расслабляя ее [17]. Благодаря этому уменьшается сопротивление и увеличивается отток ВГЖ. Выдвинута гипотеза о том, что NO также расслабляет сосуды в дистальной части пути оттока ВГЖ по так называемым водяным венам. Доноры NO необходимы для того, чтобы устранить проблему короткого периода его полужизни *in vivo* (как замена высвобождению NO в ткани-«мишени» после метаболизирования).

NCX 470 (биматопрост-NO) представляет собой новый комбинированный препарат, являясь, как и латанопростенбунод, комбинацией донора NO и агониста рецепторов F2α. NO призван усилить активность биматопроста, применение которого обычно ассоциировано с выраженной гиперемией глазного яблока. По результатам исследований у обезьян, кроликов и собак биматопрост-NO продемонстрировал более выраженный гипотензивный эффект, чем монотерапия биматопростом в той же дозировке [18]. В 2022 г. опубликованы результаты исследования, согласно которым NCX 470 продемонстрировал дозозависимое снижение ВГД. Концентрации 0,042 и 0,065 % показали значительно большее снижение среднего суточного ВГД по сравнению с исходным уровнем, чем 0,005 % латанопрост, на 4-й неделе исследования, это позволяет предположить, что более высокие концентрации могут проявлять еще большую эффективность. NCX 470 в целом продемонстрировал хорошую переносимость, наиболее частым побочным эффектом была гиперемия конъюнктивы [19].

Фентоламин (Nyxol®) представляет собой разрабатываемый антагонист α-адренорецепторов, который изучается применительно ко многим показаниям в офтальмологии. В ходе 2b-фазы исследования ORION-1 на 15-й день не выявлено существенного снижения ВГД по сравнению с исходным уровнем. Впрочем, ожидается, что гипотензивный эффект может быть выражен в большей

степени при исходно более низком ВГД. Фентоламин имеет благоприятный профиль безопасности: слабо- и средневыраженная гиперемия конъюнктивы носит транзиторный характер. Учитывая незначительный гипотензивный эффект, в будущем исследования по этому препарату будут сосредоточены на его потенциальной пользе, которая заключается в уменьшении выраженности проблем со зрением ночью [20].

АКВ-9778 (Razuprotafib) относится к активаторам рецептора 2-тирозин-протеинкиназы. Он снижает ВГД за счет усиления оттока водянистой влаги через шлеммов канал. В ходе Ib-фазы исследования продемонстрировано статистически значимое снижение уровня ВГД при использовании АКВ-9778 как в качестве монотерапии, так и в комбинации с аналогом простагландинов [21]. Следует отметить, что АКВ-9778 позволяет добиться более выраженного гипотензивного эффекта при исходно более высоком ВГД. Единственным побочным эффектом препарата по результатам исследования была незначительно выраженная гиперемия, которая исчезала через 8 ч с момента последней инстилляций.

Н-1337 — ингибитор богатой лейциновыми повторами киназы 2 (LRRK2), гипотензивный эффект которого опосредован усилением оттока водянистой влаги через трабекулярную сеть. Данное вещество характеризуется пролонгированным действием у кроликов и обезьян, причем у последних оно сохраняется более 24 ч [22]. В исследовании на экспериментальных животных Н-1337 продемонстрировал отсутствие побочных эффектов.

SNJ-1656 (RKI-983 или Y 39,983) представляет собой ингибитор Rho-киназы, который активирует отток ВГЖ на 65,5 % и снижает тем самым ВГД в эксперименте у кроликов, мышей и приматов [23]. Гипотензивный эффект Y 39,983 сопоставим с таковым тимолола и выше, чем у латанопроста. В ходе II фазы исследования показано, что 0,1 % SNJ-1656 эффективно снижает ВГД относительно исходного уровня. Применение SNJ-1656 в 100 % случаев в I фазе сопряжено с гиперемией конъюнктивы и в 60 % случаев — во II фазе [23, 24].

Ингибитор Rho-киназы RHP-201 (AMA0076) расслабляет гладкомышечные клетки трабекулярной сети, способствуя тем самым оттоку ВГЖ и снижая ВГД. После контакта с глазной поверхностью RHP-201 деградирует до неактивного метаболита, что ограничивает выраженность побочных эффектов. В ходе фазы Ib клинических испытаний у человека использование AMA0076 позволило добиться снижения ВГД в среднем на 3,7 мм рт. ст. [25].

Гипотензивный эффект ITRI-E-212, как и других ингибиторов Rho-киназы, опосредован усилением оттока водянистой влаги через трабекулярную сеть. На кроликах показано, что при исходной нормотонии уровень ВГД снижается на 25 %, а при исходной гипертензии — на 28,6 %. При частоте инстилляций один раз в день гипотензивный эффект сохраняется как минимум 6 ч. Как и другие ингибиторы Rho-киназы, ITRI-E-212 вызывает гиперемию конъюнктивы, однако в данном случае она была незначительно выраженной и транзиторной [26].

ТАК-639 (SHP639) представляет собой аналог натрийуретического пептида типа С, который, по-видимому, усиливает отток водянистой влаги через трабекулярную сеть [27]. В ходе I фазы было показано, что ТАК-639 в концентрации 0,6 % (инстилляций дважды в день) оказывает гипотензивный эффект. Его применение ассоциировалось с минимальной системной экспозицией, а наиболее распространенными побочными эффектами

являлись раздражение глаз и транзиторные изменения роговицы, выявляемые при окрашивании флуоресцеином. Эти побочные эффекты легко переносились испытуемыми и не были причиной выбывания из исследования [27].

Бамосиран (SYL040012) — вещество из группы так называемых коротких интерферирующих РНК (siRNA), ингибирующих бета-2-адренорецепторы. Препарат оказался эффективным у кроликов, снизив продукцию водянистой влаги [28]. В ходе IIa фазы плацебо-контролируемого исследования по определению дозы показано, что для достижения гипотензивного эффекта через 14 дней оптимальная концентрация бамосирана составляет 0,75 %. Однако в дальнейшем выяснилось, что действие бамосирана было сопоставимо с таковым 0,5 % тимолола только в концентрации 1,125 %. Препарат продемонстрировал неменьшую эффективность, особенно при исходном уровне ВГД > 25 мм рт. ст.

FM101 представляет собой модулятор A3 рецептора аденозина, свойства которого оцениваются применительно к ряду заболеваний, включая глаукому. Эффект этого агента обусловлен модуляцией действия аденозина, регулирующего процессы воспаления и фиброза, результатом чего служит разрушение коллагеновых волокон трабекулярной сети и снижение сопротивления оттоку водянистой влаги [29]. В ходе перорального применения препарата FM101 на крысах в течение 28 дней выявлены побочные эффекты, в частности дыхательные нарушения, транзиторная анорексия и диарея [29]. В ходе дальнейшего доклинического исследования у кроликов с глаукомой псевдонормального давления и мышей со стероидной глаукомой показано, что гипотензивный эффект FM101 в высокой дозировке (500 и 700 мкг) при приеме 1 или 2 раза в сутки сопоставим с таковым у латанопроста. Пиковый гипотензивный эффект был достигнут через 2 ч после приема, при приеме 2 раза в сутки наблюдалось прогрессивное снижение ВГД до 27-го дня.

Параллельно разработке новых медикаментозных препаратов появляется также информация об альтернативных способах доставки лекарственных средств. В попытке ослабить побочные эффекты местных препаратов и продлить время их действия удалось добиться значительного прогресса в разработке внутриглазных имплантов, инъектируемых форм и обтураторов. Импланты с пролонгированным высвобождением активного вещества классифицируются в зависимости от места их введения на экстраокулярные и интраокулярные. К экстраокулярным относятся кольца с биматопростом, которые помещаются в конъюнктивальные своды, обтураторы с пролонгированным высвобождением препарата и интраканаликулярные импланты.

Компания ForSight VISION5 (подразделение Allergan, США) завершила II этап клинических испытаний современной модели кольца, содержащего 13 мг биматопроста, встроенного в силиконовую матрицу [30]. Кольцо диаметром от 24 до 29 мм и толщиной 1 мм размещается в конъюнктивальном своде на 180 дней. Снижение ВГД в группе с биматопростом составило от 3,2 до 6,4 мм рт. ст. Недостатком метода была дислокация колец у 15 пациентов. При выявлении дислокации (вплоть до полного выпадения) пациенты самостоятельно обращались к врачу и кольца заменялись. К 6 мес кольца остались у 88,5 % пациентов.

Интраокулярные приспособления со свойствами пролонгированного высвобождения препарата имплантируются в трабекулярную сеть и переднюю камеру. Так, результаты

II фазы исследования iDose (Glaukos, США) — стента с пролонгированным высвобождением травопроста, имплантируемого в угол передней камеры, свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности и эффективности [31]. Другие возможности снижения уровня ВГД включают интравитреальные или супрахориоидальные инъекции агентов с замедленным высвобождением (инкапсулированные микрокапсулы GB-401).

Для доставки гипотензивных препаратов представляется перспективным использование комбинации полимеров и коллоидных систем: липосом, ниосом, кубосом, микроэмульсий, наноэмульсий и наночастиц. За счет медленного высвобождения лекарственных препаратов удастся значительно пролонгировать время нахождения активного вещества в глазу. Применение липосом с латанопростом позволило получить более выраженное снижение ВГД у кроликов в течение 90 дней, чем при ежедневных инстилляциях препарата [32]. Большинство исследований, посвященных новым носителям, находятся в экспериментальной фазе и пока далеки от клинического применения.

Имплант Durysta™, уже разрешенный к применению в США, содержит 10 мкг биматопроста с замедленным высвобождением. Большинство подобных имплантов деградируют в течение 12 мес, в настоящее время продолжаются исследования по оценке безопасности и эффективности других доз [33]. Такие системы местной доставки не дают системных осложнений благодаря меньшим дозировкам и меньшей кратности применения. Важным преимуществом этих приспособлений перед другими имплантами является то, что они являются биodeградируемыми, не оставляя после себя внутриглазного инородного материала [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеются перспективные разработки агентов, относящихся к уже существующим классам, и принципиально новых препаратов, которые позволяют контролировать ВГД. Такие лекарственные средства, находящиеся на стадии изучения, могут быть полезны в качестве вспомогательного лечения, что позволит откладывать необходимость немедикаментозных методов. Новые гипотензивные препараты местного действия призваны улучшить приверженность лечению. Это достигается за счет более благоприятного профиля безопасности, а также пролонгированного действия. Альтернативные способы доставки лекарств (обтураторы слезных канальцев, кольца для сводов конъюнктивы, внутрикамерные импланты) привлекательны с позиций улучшения переносимости лечения, а следовательно, и усиления приверженности к нему.

Литература/References

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90 (3): 262–7. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
2. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6 (3): 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian federation. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 6 (3): 4–7 (In Russ.).]
3. Johnson M, McLaren JW, Overby DR. Unconventional aqueous humor outflow: A review. *Exp Eye Res*. 2017; 158: 94–111. doi:10.1016/j.exer.2016.01.017
4. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment

- Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120 (6): 714–20; discussion 829–30. doi:10.1001/archophth.120.6.714
5. Cantor LB. Brimonidine in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Ther Clin Risk Manag*. 2006; 2 (4): 337–46. doi:10.2147/term.2006.2.4.337
 6. Zimmerman TJ. Topical ophthalmic beta blockers: a comparative review. *J Ocul Pharmacol*. 1993; 9 (4): 373–84. doi:10.1089/jop.1993.9.373
 7. Hollo G. The side effects of the prostaglandin analogues. *Expert Opin Drug Saf*. 2007; 6 (1): 45–52. doi:10.1517/14740338.6.1.45
 8. Skaat A, Rosman MS, Chien JL, et al. Effect of pilocarpine hydrochloride on the schlemm canal in healthy eyes and eyes with open-angle glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134 (9): 976–81. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.1881
 9. Honjo M, Tanihara H, Inatani M, et al. Effects of rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 on intraocular pressure and outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42 (1): 137–44. PMID: 11133858
 10. Tanna AP, Johnson M. Rho-kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2018; 125 (11): 1741–56. doi:10.1016/j.ophtha.2018.04.040
 11. Okeke CO, Burstein ES, Trubnik V, et al. Retrospective chart review on real-world use of latanoprostene bunod 0.024 % in treatment-naïve patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmol Ther*. 2020; 9 (4): 1041–53. doi:10.1007/s40123-020-00307-0
 12. Radell JE, Sharma HK, Auyeung KL, et al. Two-year experience with latanoprostene bunod in clinical practice. *J Glaucoma*. 2021; 30 (9): 776–80. doi:10.1097/IJG.0000000000001904
 13. Wirta DL, Kuwayama Y, Lu F, et al. Phase 2b, randomized, 3-month, dose-finding study of sepetaprost in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: the angel study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2022; 38 (3): 240–51. doi:10.1089/jop.2021.0077
 14. Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005; 112 (7): 1177–85. doi:10.1016/j.ophtha.2005.01.042
 15. Aihara M, Lu F, Kawata H, et al. Phase 2, randomized, dose-finding studies of omidenepag isopropyl, a selective ep2 agonist, in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2019; 28 (5): 375–85. doi:10.1097/IJG.0000000000001221
 16. Olander KW, Sato MA, Abrams MA, et al. A randomized phase 2 trial comparing omidenepag isopropyl 0.002 % once and twice daily in subjects with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension (SPECTRUM-6). *J Glaucoma*. 2021; 30 (6): 473–80. doi:10.1097/IJG.0000000000001836
 17. Dismuke WM, Liang J, Overby DR, et al. Concentration-related effects of nitric oxide and endothelin-1 on human trabecular meshwork cell contractility. *Exp Eye Res*. 2014; 120 (28–35). doi:10.1016/j.exer.2013.12.012
 18. Impagnatiello F, Toris CB, Batugo M, et al. Intraocular pressure-lowering activity of NCX 470, a novel nitric oxide-donating bimatoprost in preclinical models. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56 (11): 6558–64. doi:10.1167/iops.15-17190
 19. Walters TR, Kothe AC, Boyer JL, et al. A randomized, controlled comparison of NCX 470 (0.021, 0.042 and 0.065 %) and latanoprost 0.005 % in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: The Dolomites Study. *J Glaucoma*. 2022; 31 (6): 382–91. doi:10.1097/IJG.0000000000002030
 20. Pepose JS, Hartman PJ, DuBiner HB, et al. Phentolamine mesylate ophthalmic solution provides lasting pupil modulation and improves near visual acuity in presbyopic glaucoma patients in a randomized phase 2b clinical trial. *Clin Ophthalmol*. 2021; 15 (79–91). doi:10.2147/OPHTH.S278169
 21. Li G, Nottebaum AF, Brigell M, et al. A small molecule inhibitor of ve-tpg activates tie2 in schlemm's canal increasing outflow facility and reducing intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020; 61 (14): 12. doi:10.1167/iops.61.14.12
 22. Hidaka H, Sumi K, Izuhara T, et al. A novel isoquinoline sulfonamide protein kinase inhibitor (H-1337) produces long-lasting reduction of IOP. *Invest Ophthalmol*. 2015; 56 (7): 5712.
 23. Tokushige H, Inatani M, Nemoto S, et al. Effects of topical administration of y-39983, a selective rho-associated protein kinase inhibitor, on ocular tissues in rabbits and monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48 (7): 3216–22. doi:10.1167/iops.05-1617
 24. Inoue T, Tanihara H, Tokushige H, et al. Efficacy and safety of SNJ-1656 in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93 (5): e393-5. doi:10.1111/aos.12641
 25. PRNewswire [Webpage]. Amakem therapeutics presents positive top-line clinical results for AMA0076 for glaucoma at ophthalmology innovation summit. Proc. of the ophthalmology innovation summit; 2013. Diepenbeek, Belgium. *PR Newswire*. Available at: <https://www.prnewswire.com/news-releases/amakem-presents-positive-top-line-clinical-results-for-ama0076-for-glaucoma-at-ophthalmology-innovation-summit-231913301.html>. Accessed June 21, 2020
 26. Hsu CR, Chen YH, Liu CP, et al. A highly selective rho-kinase inhibitor (ITRI-E-212) potentially treats glaucoma upon topical administration with low incidence of ocular hyperemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60 (2): 624–33. doi:10.1167/iops.18-25252
 27. Martin P, Cohen A, Uddin S, et al. Randomized, double-masked, placebo-controlled dose escalation study of TAK-639 topical ophthalmic solution in subjects with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14 (885–96). doi:10.2147/OPHTH.S242932
 28. Martinez T, Gonzalez MV, Roehl I, et al. In vitro and in vivo efficacy of SYL040012, a novel siRNA compound for treatment of glaucoma. *Mol Ther*. 2014; 22 (1): 81–91. doi:10.1038/mt.2013.216
 29. Park CW, Han CT, Sakaguchi Y, et al. Safety evaluation of FM101, an A3 adenosine receptor modulator, in rat, for developing as therapeutics of glaucoma and hepatitis. *EXCLI J*. 2020; 19: 187–200. doi:10.17179/excli2019-2058
 30. Brandt JD, Sall K, DuBiner H, et al. Six-month intraocular pressure reduction with a topical bimatoprost ocular insert: results of a phase ii randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016; 123 (8): 1685–94. doi:10.1016/j.ophtha.2016.04.026
 31. Glaukos. Glaukos corporation's idose™ travaprost achieves sustained IOP reduction and favorable safety profile in 12-month interim cohort; 2018. Available at: <http://investors.glaukos.com/investors/press-releases/press-release-details/2018/Glaukos-CorporationsiDose-Travoprost-Achieves-Sustained-IOP-Reduction-and-Favorable-Safety-Profile-in-12-Month-Interim-Cohort/default.aspx>. Accessed November 3, 2020.
 32. Natarajan JV, Ang M, Darwitan A, et al. Nanomedicine for glaucoma: liposomes provide sustained release of latanoprost in the eye. *Int J Nanomedicine*. 2012; 7: 123–31. doi:10.2147/IJN.S25468
 33. Craven ER, Walters T, Christie WC, et al. 24-month phase i/ii clinical trial of bimatoprost sustained-release implant (bimatoprost sr) in glaucoma patients. *Drugs*. 2020; 80 (2): 167–79. doi:10.1007/s40265-019-01248-0
 34. Shalaby WS, Shankar V, Razeghinejad R, et al. Current and new pharmacotherapeutic approaches for glaucoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 21 (16): 2027–40. doi:10.1080/14656566.2020.1795130

Вклад авторов в работу: С.Ю. Петров — концепция и дизайн обзора, анализ литературы, написание и редактирование статьи; О.М. Филиппова — концепция и дизайн обзора, написание и редактирование статьи; Т.Н. Малишевская — анализ литературы, редактирование статьи, О.И. Маркелова — сбор и анализ литературы.

Author's contribution: S.Yu. Petrov — concept and design of the review, literature analysis, writing and final editing of the article; O.M. Filippova — concept and design of the review, writing and final editing of the article; T.N. Malishevskaya — literature analysis, editing of the article, O.I. Markelova — literature data collection, writing of the article.

Поступила: 05.08.2022. Переработана: 29.08.2022. Принята к печати: 31.08.2022

Originally received: 05.08.2022. Final revision: 29.08.2022. Accepted: 31.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-6922-0464

Ольга Маратовна Филиппова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-9082-4537

Татьяна Николаевна Малишевская — д-р мед. наук, заведующая отделением аналитической работы, ORCID 0000-0003-3679-8619

Оксана Игоревна Маркелова — аспирант отдела глаукомы, ORCID 0000-0002-8090-6034

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров,
glaucomatosis@gmail.com

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

Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of the department of glaucoma, ORCID 0000-0001-6922-0464

Olga M. Filippova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, researcher, department of glaucoma, ORCID 0000-0001-9082-4537

Tatiana N. Malishevskaya — Dr. of Med. Sci., head of the department of analytics, ORCID 0000-0003-3679-8619

Oksana I. Markelova — PhD student, department of glaucoma, ORCID 0000-0002-8090-6034

For contacts: Sergey Yu. Petrov,
glaucomatosis@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-160-165>



Эндотелиальная кератопластика при нарушениях целостности иридохрусталиковой диафрагмы

А.В. Терешенко^{1, 2} ✉, С.К. Демьянченко¹, Ю.Д. Ерина¹, А.Н. Паштаев³,
К.И. Катмаков⁴, Я.М. Трифаненкова¹, А.М. Гелястанов¹, А.А. Луговая⁵

¹ Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Святослава Федорова, д. 5, Калуга, 248007, Россия

² Медицинский институт ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», ул. Степана Разина, д. 26, Калуга, 248023, Россия

³ ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

⁴ Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, пр-т Тракторостроителей, д. 104, Чебоксары, 428028, Россия

⁵ ФГБОУ «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Крупской, д. 28, Смоленск, 214019, Россия

В обзоре рассматриваются способы проведения эндотелиальной кератопластики (ЭК) у пациентов с эндотелиальной дисфункцией роговицы, сочетанной с нарушениями целостности иридохрусталиковой диафрагмы, представленные в реферативных базах PubMed, Scopus и eLibrary в период до 2022 г. включительно. ЭК в различных модификациях позволяет добиться высоких клинично-функциональных результатов и снизить риск развития осложнений на разных этапах лечения пациентов с эндотелиальной недостаточностью. Еще одним неотъемлемым преимуществом ЭК по сравнению со сквозной кератопластикой является тот факт, что ЭК можно повторять многократно, что актуально для пациентов с тяжелыми сочетанными патологиями. С учетом количества различных модификаций задней послойной кератопластики и трансплантации десцеметовой мембраны и эндотелия для случаев с сочетанным нарушением целостности иридохрусталиковой диафрагмы когорты пациентов, нуждающихся в таком лечении, может оказаться более многочисленной, чем указанная в публикациях. Разнообразие данных литературы показывает, что поиск универсальной модификации, позволяющей проводить ЭК у пациентов с различными нарушениями иридохрусталиковой диафрагмы, будет продолжен.

Ключевые слова: эндотелиальная кератопластика; эндотелиальная дисфункция роговицы; иридохрусталиковая диафрагма

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Терешенко А.В., Демьянченко С.К., Ерина Ю.Д., Паштаев А.Н., Катмаков К.И., Трифаненкова Я.М., Гелястанов А.М., Луговая А.А. Эндотелиальная кератопластика при нарушениях целостности иридохрусталиковой диафрагмы. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2):160-5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-160-165>

Endothelial keratoplasty in integrity-damaged iridolenticular diaphragm

Aleksandr V. Tereshchenko^{1, 2}✉, Sergey K. Demyanchenko¹, Yuliya D. Erina¹, Aleksey N. Pashtae³, Konstantin I. Katmakov⁴, Yana M. Trifanenkova¹, Aslan M. Gelyastanov¹, Anna A. Lugovaya⁵

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Center, Kaluga branch, 5, Svyatoslav Fedorov St., Kaluga, 248007, Russia

² Medical Institute, K.E. Tsiolkovsky Kaluga State University, 26, Stepan Razin St., Kaluga, 248023 Russia

³ S. Fyodorov Eye Microsurgery Center, 59a, Beskudnikovskiy Blvd, Moscow, 127486, Russia

⁴ S. Fyodorov Eye Microsurgery Center, Cheboksary branch, 10, Traktorstroiteley Ave., Cheboksary, 428028, Russia

⁵ Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., Smolensk, 214019, Russia

nauka@mntk.kaluga.ru

The review presents methods for performing endothelial keratoplasty (EK) in patients with endothelial corneal dysfunction, combined with discontinuities of the iridolenticular diaphragm as reflected in the PubMed, Scopus and eLibrary reference databases for the period ending in 2022. EK performed according to a variety of techniques allows achieving good clinical and functional results and reducing the risk of complications at different stages of treatment of patients with endothelial insufficiency. Another important advantage of EK as compared to penetrating keratoplasty is the fact that it can be repeated multiple times, which is relevant for patients with severe combined pathologies. Considering the plethora of modifications of posterior lamellar keratoplasty and transplantation of the Descemet's membrane and endothelium for cases with combined damages of the integrity of the iridolenticular diaphragm, the number of affected patients may be even more numerous than presented in the publications reviewed. The variety of literature data shows that the search for a universal technique of EK to be performed on patients with various disorders of the iridolenticular diaphragm is likely to continue.

Keywords: endothelial keratoplasty; endothelial corneal dysfunction; iridolenticular diaphragm

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Tereshchenko A.V., Demyanchenko S.K., Erina Yu.D., Pashtae A.N., Katmakov K.I., Trifanenkova Y.M., Gelyastanov A.M., Lugovaya A.A. Endothelial keratoplasty in integrity-damaged iridolenticular diaphragm. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2):160-5 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-160-165>

Мультицентровое исследование 2016 г., включавшее анализ данных из 148 стран, зафиксировало 184 576 трансплантаций роговицы в период с августа 2012 г. по август 2013 г. [1]. Основными показаниями к данной операции были эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса (39 %), кератоконус (27 %) и поствоспалительные помутнения роговицы (20 %).

Ведущую роль эндотелиальной дисфункции роговицы различной этиологии в структуре показаний к кератопластике подтверждают также и более локальные исследования. Так, S. Dunker и соавт. [2] в 2021 г. представили анализ трансплантаций роговицы в странах Евросоюза, Швейцарии и Великобритании. Из 12 913 трансплантаций роговицы 41 % (5325) проведен при эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, в остальных случаях показаниями к операции были рекератопластика — в 16 % (2108) случаев, псевдофакичная буллезная кератопатия — в 12 % (1594) случаев и кератоконус — в 12 % (1594) случаев.

На протяжении многих десятилетий основным методом хирургического лечения эндотелиальной дисфункции различной этиологии была сквозная кератопластика. Преимуществами данного вида трансплантации роговицы являлись относительная техническая простота вмешательства и отсутствие необходимости в дорогостоящем инструментарии, а к недостаткам относились высокий риск интра- и послеоперационных осложнений, длительная зрительная реабилитация, наличие посткератопластического астигма-

тизма. В процессе поиска решений для минимизации рисков и оптимизации результатов трансплантации роговицы были разработаны методы эндотелиальной кератопластики (ЭК) [3, 4]. Это позволило хирургам добиваться более высоких клинично-функциональных результатов уже на ранних сроках после операции при значительно меньших рисках осложнений на всех этапах хирургического лечения, чем при сквозной кератопластике.

Появление ЭК значительно повлияло на структуру кератопластики во всем мире. Так, к примеру, по данным Ассоциации глазных банков США, доля выполненных сквозных кератопластик с 2005 по 2014 г. сократилась вдвое: с 94,9 до 41,5 %, тогда как объем выполненных ЭК возрос с 3,2 до 55,9 % [5]. По данным S. Dunker и соавт. [2], из 12 913 трансплантаций 5918 (46 %) выполнены по методике задней автоматизированной послойной кератопластики. ЭК нашла свое широкое применение не только за счет возможности быстрой зрительной реабилитации, но и в некоторой степени из-за меньшего риска реакции отторжения трансплантата и последующей иммунизации [6].

Несмотря на преимущества ЭК, основным недостатком всех методик ее проведения является необходимость строгого отбора пациентов и наличия полноценной иридохрусталиковой диафрагмы (ИХД). При ее полном или частичном отсутствии проведение ни одного из видов ЭК не представляется возможным либо связано с высоким риском дезадаптации трансплантата или развития обширных крае-

вых диастазов ввиду невозможности полноценной воздушной тампонады передней камеры. Дефекты ИХД осложняют интраоперационный контроль глубины передней камеры, увеличивают потенциальный риск интраоперационной дислокации трансплантата в задние отделы глаза [7–10].

ЦЕЛЬ обзора — представить способы проведения ЭК у пациентов с эндотелиальной дисфункцией роговицы, сочетанной с нарушениями целостности ИХД.

Данный обзор основан на результатах поиска источников литературы по реферативным базам PubMed, Scopus и eLibrary за период до 2022 г. включительно с использованием ключевых слов «эндотелиальная кератопластика», «кератопластика при нарушениях целостности иридохрусталиковой диафрагмы» и тех же фраз на английском языке.

Невозможность полноценной воздушной тампонады при нарушениях ИХД объясняется поверхностным натяжением и законами Лапласа, или, как его еще называют, первым законом капиллярности. В силу поверхностного натяжения пузырек воздуха стремится в водной среде приобрести сферическую форму, поэтому небольшой пузырек воздуха в передней камере имеет шаровидную форму, но при увеличении размера пузырь, стремясь соответствовать окружающей поверхности, при контакте с радужной оболочкой теряет свою сферическую форму [11]. Например, при афакии или большом дефекте ИХД, при котором выше давление в передней камере (ПК), пузырек воздуха будет стремиться в витреальную полость, чтобы достигнуть сферической формы.

Понимание механизмов дислокации воздушного пузыря при нарушениях ИХД привело к развитию методики, в которой при выполнении задней послойной кератопластики создавали двумя ватными тампонами давление с носовой и височной стороны в области экватора для увеличения давления в задней камере и предотвращения миграции пузыря воздуха из ПК [11].

Стоит отметить, что на сегодняшний день существуют разные подходы к хирургическому лечению пациентов с эндотелиальной дисфункцией роговицы, сочетанной с нарушениями целостности ИХД. Наиболее патогенетическим является подход, направленный на восстановление целостности ИХД, обеспечивающий полноценную воздушную тампонаду в процессе фиксации эндотелиального трансплантата. Пример данного подхода представлен J. Weller и соавт. [12], которые предложили использовать двухэтапную хирургию, включающую восстановление целостности ИХД, а затем трансплантацию эндотелия и десцеметовой мембраны по стандартной технологии. В случае афакии первым этапом проводилась имплантация в цилиарную борозду ИОЛ со склеральной фиксацией. В псевдофакичных глазах с дислокацией ИОЛ либо переднекамерной ИОЛ проводилась замена на ИОЛ со склеральной фиксацией. При необходимости выполнялась пластика зрачка. Вторым этапом после восстановления ИХД проводили трансплантацию эндотелия и десцеметовой мембраны (ДМЕК). Под наблюдением находилось 24 глаза (24 человека), результаты оценивались через 1, 3, 6 мес после операции. Повторное введение воздуха из-за отслойки трансплантата в раннем послеоперационном периоде потребовалось в 11 (46 %) случаях. У четырех (17 %) пациентов наблюдалась вторичная недостаточность трансплантата в период с 6-го по 18-й месяц.

Похожий подход был представлен S. Jastaneiah [13], который первым этапом имплантировал комплекс «Искусственная радужка + ИОЛ» со склеральной фиксацией, а через 6 мес проводил заднюю автоматизированную по-

слойную кератопластику по стандартной методике. В клиническом случае, представленном этим автором, в раннем послеоперационном периоде возник диастаз трансплантата, что потребовало введения воздуха в ПК.

Стоит отметить, что есть методики, которые основаны на временном восстановлении состоятельности ИХД. Примером данной тактики хирургического лечения является методика, представленная E. Yoeuek и K. Bartz-Schmidt [14], применяемая при глубокой ПК и авитрии, в которой используется гидрофильная мембрана, изготовленная из метакрилата диаметром 12,8 мм с отверстиями по периферии. Трансплантат десцеметовой мембраны и эндотелия имплантируется над мембраной. После расправления и центрации трансплантата ПК тампонируют пузырьком воздуха. Далее при постоянном нагнетании воздуха гидрофильный метакрилатный лист удаляют из ПК, защищая трансплантат с помощью шпателя. Для финальной фиксации трансплантата ПК повторно тампонируют воздухом или газовой смесью. В анализе участвовало 7 глаз с авитрией (7 пациентов), средний период наблюдения составил 11,5 мес. В трех случаях зафиксирована отслойка трансплантата, что потребовало дополнительного введения воздуха.

Y. Shweikh и соавт. [15] представили похожую методику, используемую при афакии, отличительной чертой которой является имплантация в ПК факичной ИОЛ, которая выполняла роль временной разделительной диафрагмы между передней и задней камерой, что предотвращало миграцию воздуха из ПК в заднюю и снижало риски миграции трансплантата в витреальную полость, а также риски дезадаптации трансплантата. Кроме того, использование факичной линзы обеспечивало формирование неглубокого пространства между линзой и роговицей, что помогало контролировать расправление трансплантата. В представленном клиническом случае не потребовалось повторного введения воздуха, отмечено полное прилегание трансплантата и его функциональная активность.

Схожая методика для задней послойной кератопластики была представлена E. Коо [16] при аниридии, афакии, дефектах радужной оболочки и гипотонии после витрэктомии. При данной методике в качестве временной разделительной диафрагмы использовали вспомогательный элемент sheets glide шириной 4 мм. Достигалось это путем введения глайда в ПК через роговичный разрез; для защиты эндотелия трансплантата поверхность глайда покрывалась вискоэластиком. Для имплантации трансплантата использовали технику «толчок иглы» / «скольжение по Фихману». После центрирования ПК заполняли воздухом и фиксировали трансплантат, спустя 10 мин глайд эвакуировали из глаза и герметизировали основной разрез узловыми швами. В трех клинических случаях, в которых использовалась данная методика, на момент контрольных осмотров (3, 6, 8 мес) не зафиксирована вторичная недостаточность трансплантата.

Альтернативным подходом можно считать методики ЭК с использованием дополнительных швов, необходимых как для безопасной имплантации, так и для фиксации трансплантата [17–20].

В 2016 г. S. Behshad и соавт. [21] представили модифицированную хирургическую методику, первоначально описанную S. Masket и N. Fram [22], для репозиции ИОЛ в глазах после витрэктомии и применили ее при автоматизированной десцеметовой ЭК (DSAEK). Техника «корзиночного» шва создает каркас с минимальным контактом с эндотелиальным трансплантатом. Использование

данного шва позволяет снизить вероятность дислокации трансплантата как интраоперационно, так и в раннем послеоперационном периоде. Предоперационная подготовка соответствует таковой при стандартной DSAEK. После тампонады ПК воздухом и герметизации хирургических доступов накладывается «корзиночный» шов. В данной модификации используется односторонний шов. Авторы также рекомендуют использовать двусторонний полипропилен 10-0 на изогнутой игле (СТС-6; Ethicon, Inc). Нить прошивают через периферический отдел роговицы и выкалывают на противоположной стороне. Следующий шов проводят из того же участка роговицы под углом 90° от начальной точки входа и также выкалывают на противоположной стороне. Такие шаги повторяют до тех пор, пока не будет выполнено 4 шва. В исследовании участвовало 32 пациента (36 глаз), средний срок наблюдения — 11,7 мес. Дистаз трансплантата был зафиксирован в 11,11 % случаев (n = 4), при этом во всех 4 случаях была необходимость повторного введения воздуха. В одном случае зафиксировано отторжение трансплантата [21].

О. Berger и соавт. [23] в 2022 г. для поддержания устойчивого внутриглазного давления предложили разместить ирригационную и аспирационную канюлю в одиночный 1,5-мм самогерметизирующийся парацентез для быстрого заполнения глаза сбалансированным солевым раствором. Затем с помощью полипропилена 10.0 накладывается непрерывный страховочный матрацный шов кпереди от трабекулярной сети. После десцеметорексиса осторожно вводится донорский трансплантат, раскрывается, и производится воздушная тампонада. Основное отклонение от ранее описанной методики «корзиночного» шва заключается в создании более плотного рисунка «кошачьей колыбели» с 3–5 швами, проходящими горизонтально и вертикально. В 3 случаях трансплантат оставался состоятельным на момент контрольного осмотра (1,5, 4, 6 мес).

В некоторых работах предлагается использование швов для фиксации трансплантата. При этой технике пролен 10–0 протягивается через роговицу реципиента периферийнее 8-мм центральной зоны. Вторая игла этой же нити прошивается через край донорского трансплантата, проходя через эндотелиальную поверхность и строму. Затем игла проводится через височный роговичный разрез и выводится через роговицу реципиента периферийнее 8-мм центральной зоны. Трансплантат складывается эндотелиальной стороной внутрь в соотношении 60:40, затем спонтанно разворачивается при натяжении швов. Возможные осложнения, которые могут возникнуть в результате прохождения швов через донорский трансплантат, связаны с отделением десцеметовой мембраны от стромы [24]. Кроме того, если проленовый шов завязывается слишком туго, возможна деформация донорского трансплантата, возникновение стрии, смещение лентикулы [18].

Представляют интерес работы О.Г. Оганесяна и соавт. [25, 26], в которых сообщается о собственном опыте проведения трансплантации десцеметовой мембраны (ТДМ) в осложненных случаях (наличие ИХД, авитрия, зрачковая ИОЛ и т. д.). Результаты работы представляются обнадеживающими, однако срок наблюдения составил 6 мес, что недостаточно для оценки выживаемости эндотелия трансплантата. По мнению авторов, технология ТДМ может быть воспроизведена для эндотелиальной патологии в сочетании с авитрией, ИХД, зрачковой ИОЛ, наличием дренажа Ахмеда.

Помимо этого, авторы сообщают, что в одном случае (пациент с авитрией) из трех развилось грозное осложне-

ние (отслойка сетчатки), приведшее к потере функций. Это, на наш взгляд, может быть связано с особенностями хирургической техники [4], так как расправление рулона десцеметовой мембраны проводится с деформацией роговицы (вогнутость в ПК) и временного создания отрицательного давления в ПК глаза и резкой гипотонии [25, 26].

В работе G. Santaella и соавт. [9] под наблюдением находились 9 пациентов (9 глаз). Пять из них с афакией, трое — с аниридией, один — с комбинацией афакии и аниридии. В шести (67 %) глазах наблюдалась отслойка трансплантата, в 3 случаях она была более 30 % поверхности трансплантата. В одном (11 %) случае развилась гифема. Первичная недостаточность трансплантата наблюдалась в 4 (44 %) глазах, в 3 из них — из-за отслойки трансплантата и в одном — из-за интраоперационной гифемы. Вторичная недостаточность отмечена в 4 (44 %) случаях через 7, 12, 15 и 36 мес. В 2 случаях вторичная недостаточность через 36 мес возникла из-за отторжения трансплантата. Двум пациентам в дальнейшем была проведена сквозная кератопластика, одному пациенту — автоматизированная задняя кератопластика и 3 пациентам — повторная ЭК. На этапе последнего контрольного наблюдения только один трансплантат оказался состоятельным [9].

Суммируя представленные данные, можно отметить, что все работы по ЭК основаны на небольшом практическом материале и, как правило, имеют недостаточные сроки наблюдения для оценки выживаемости трансплантата. В связи с чем поиск альтернативных подходов к ЭК при нарушении целостности ИХД сохраняет свою актуальность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Селективные методы кератопластики на сегодняшний день являются вершиной развития трансплантологии в офтальмологии. Методы ЭК позволяют добиться высоких клинико-функциональных результатов и снижают риски развития осложнений на разных этапах лечения пациентов с эндотелиальной недостаточностью. Еще одним неотъемлемым преимуществом данных видов кератопластики является возможность большего числа повторений, чем при сквозной кератопластике, что может быть очень актуально для пациентов с грубой сочетанной патологией. С учетом количества различных модификаций задней послойной кератопластики, ТДМ и эндотелия для случаев с сочетанным нарушением целостности ИХД данная когорта пациентов может оказаться более многочисленной, чем может показаться на первый взгляд.

Таким образом, поиск универсальной модификации, позволяющей проводить ЭК у пациентов с различными нарушениями ИХД, остается актуальным.

Литература/References

1. Gain P, Jullienne R, He Z, et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmology*. 2016; 2 (134): 167–73. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4776
2. Dunker SL, Armitage WJ, Armitage M, et al. Practice patterns of corneal transplantation in Europe: first report by the European Cornea and Cell Transplantation Registry. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2021; 7 (47): 865–9. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000574
3. Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2006 Sep; 25 (8): 886–9. doi: 10.1097/01.icc.0000214224.90743.01
4. Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*. 2006; 25 (8): 987–90. doi: 10.1097/01.icc.0000248385.16896.34
5. Park CY, Lee JK, Gore PK, Lim CY, Chuck RS. Keratoplasty in the United States: A 10-year review from 2005 through 2014. *Ophthalmology*. 2015; 122 (12): 2432–42. doi: 10.1016/j.ophttha.2015.08.017

6. Hos D, Matthaei M, Bock F, et al. Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2019; 73; 100768. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.07.001
7. Ang M, Wilkins MR, Mehta JS, Tan D. Descemet membrane endothelial keratoplasty. *British Journal of Ophthalmology*. 2016; 1 (100): 15–21. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306837
8. Karadag R, Aykut V, Esen F, Oguz H, Demirok A. Descemet's membrane endothelial keratoplasty in aphakic and vitrectomized eye. *GMS ophthalmology cases*. 2020; 14; 10: Doc02. doi: 10.3205/oc000129
9. Santaella G, Sorkin N, Mimouni M, et al. Outcomes of descemet membrane endothelial keratoplasty in aphakic and aniridic patients. *Cornea*. 2020; 39 (11): 1389–93. doi: 10.1097/ICO.0000000000002387
10. Singh A, Zarei-Ghanavati M, Avadhanam V, Liu C. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty versus Descemet stripping endothelial keratoplasty/Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2017; 36 (11): 1437–43. doi: 10.1097/ICO.0000000000001320
11. Price FW, Price MO. DSEK: what you need to know about endothelial keratoplasty. SLACK Incorporated; 2009: 57–77.
12. Weller JM, Tourtas T, Kruse FE. Feasibility and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty in complex anterior segment and vitreous disease. *Cornea*. 2015; 34 (11): 1351–7. doi: 10.1097/ICO.0000000000000625
13. Jastaneiah SS. Descemet's stripping-automated endothelial keratoplasty for traumatic aniridia and aphakia. *Case Reports in Ophthalmological Medicine*. 2012; 2012: 982657. doi: 10.1155/2012/982657
14. Yoeruek E, Bartz-Schmidt KU. Novel technique for improving graft unfolding in vitrectomized eyes using a temporary diaphragm in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2018; 37 (10): 1334–6. doi: 10.1097/ICO.0000000000001614
15. Shweikh Y, Vasquez-Perez A, Allan BD. Phakic intraocular lens as a temporary barrier in aphakic Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *European Journal of Ophthalmology*. 2019; 29 (5): 566–70. doi: 10.1177/1120672118811743
16. Koo EH. A modified surgical technique for Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) in altered or abnormal anatomy. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2019; 13; 15: 100497. doi: 10.1016/j.ajoc.2019.100497
17. Vajpayee RB, Agarwal T, Jhanji V, Sharma N. Modification in Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty: "Hitch Suture" technique. *Cornea*. October 2006; 25 (9): 1060–2.
18. Macsai MS, Kara-Jose AC. Suture technique for Descemet stripping and endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2007; 9 (26): 1123–6. doi: 10.1097/ICO.0b013e318124a443
19. Patel AK, Luccarelli S, Ponzin D, Busin M. Transcorneal suture fixation of posterior lamellar grafts in eyes with minimal or absent iris-lens diaphragm. *American Journal of Ophthalmology*. 2011; 151 (3): 460–4. doi: 10.1016/j.ajo.2010.08.043
20. Price MO, Price FW, Trespalacios R. Endothelial keratoplasty technique for aniridic aphakic eyes. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2007; 33 (3): 376–9. doi: 10.1016/j.jcrs.2006.10.052
21. Behshad S, Wade M, Farid M, Garg S. Surgical outcomes of endothelial keratoplasty safety-basket suture for management of difficult cases. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2019; 6 (54): 746–50. doi: 10.1016/j.cjco.2019.04.013
22. Masket S, Fram NR. Safety-basket suture for management of malpositioned posterior chamber intraocular lens. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2013; 39 (11): 1633–5. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.08.038
23. Berger O, Kruman J, Vasquez-Perez A, Allan BD. Safety-Net suture for aphakic Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2022; 6 (41): 789–91. doi: 10.1097/ICO.0000000000002923
24. Lord RK, Price FW, Price MO, Werner L, Mamalis N. Histology of posterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. 2006; 9 (25): 1093–6. doi: 10.1097/01.ico.0000230322.21332.20
25. Оганесян О.Г., Ченцова Е.В., Погорелова С.С. Трансплантация десцеметовой мембраны с эндотелием на глазу с артиридофакией. *Российский медицинский журнал*. 2015; 21 (3): 52–3. [Oganessian O.G., Chentsova E.V., Pogorelova S.S. Transplantation of Descemet membrane with endothelium on the eye with artiridophakia. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 2015; 21 (3): 52–3 (In Russ.)]. doi: 10.17816/rmj38287
26. Оганесян О.Г., Макаров П.В., Грдиканян А.А., Гетадарян В.Р. Трансплантация десцеметовой мембраны с эндотелием в осложненных клинических ситуациях. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24 (3): 129–34. [Oganessian O.G., Makarov P.V., Grdikanyan A.A., Getadaryan V.R. Transplantation of Descemet's membrane with endothelium in complicated clinical situations. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 2018; 24 (3): 129–34 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2106-2018-24-3-129-134

Вклад авторов в работу: А.В. Терешенко — концепция, дизайн и редактирование обзора; С.К. Демьянченко, Я.М. Трифаненкова, А.А. Луговая — сбор и обработка данных литературы; А.М. Гелястанов, Ю.Д. Ерина — написание обзора, А.Н. Паштаев, К.И. Катмаков — редактирование обзора.

Author's contribution: A.V. Tereshchenko — concept, design and editing of the review; S.K. Demyanchenko, Y.M. Trifanenkova, A.A. Lugovaya — literature data collection and processing; A.M. Gelyastanov, Yu.D. Erina — writing the review, A.N. Pashtaev, K.I. Katmakov — editing the review.

Поступила: 02.06.2023. Переработана: 25.08.2023. Принята к печати: 26.08.2023

Originally received: 02.06.2023. Final revision: 25.08.2023. Accepted: 26.08.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Святослава Федорова, д. 5, Калуга, 248007, Россия

² Медицинский институт ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», ул. Степана Разина, д. 26, Калуга, 248023, Россия

Александр Владимирович Терешенко — д-р мед. наук, директор филиала¹, профессор кафедры хирургии², ORCID 0000-0002-0840-2675

Сергей Константинович Демьянченко — канд. мед. наук, заведующий отделением оптико-реконструктивной и рефракционной хирургии¹

Юлия Дмитриевна Ерина — врач-офтальмолог¹

Яна Михайловна Трифаненкова — врач-офтальмолог¹

Аслан Мухтарович Гелястанов — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹ ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

Алексей Николаевич Паштаев — д-р мед. наук, научный сотрудник Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, пр-т Тракторостроителей, д. 104, Чебоксары, 428028, Россия

Константин Игоревич Катмаков — канд. мед. наук, врач-офтальмолог ФГБОУ «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Крупской, д. 28, Смоленск, 214019, Россия

Анна Анатольевна Луговая — канд. мед. наук, доцент кафедры глазных болезней

Для контактов: Александр Владимирович Терешенко, nauka@mntk.kaluga.ru

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Center, Kaluga branch, 5, Svyatoslav Fedorov St., Kaluga, 248007, Russia

² Medical Institute, K.E. Tsiolkovsky Kaluga State University, 26, Stepan Razin St., Kaluga, 248023 Russia

Aleksandr V. Tereshchenko — Dr. of Med. Sci., director of branch¹, professor of chair of surgery², ORCID 0000-0002-0840-2675

Sergey K. Demyanchenko — Cand. of Med. Sci., head of the department of optical reconstructive and refractive surgery¹

Yuliya D. Erina — ophthalmologist¹

Yana M. Trifanenkova — ophthalmologist¹

Aslan M. Gelyastanov — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist¹

S. Fyodorov Eye Microsurgery Center, 59a, Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia

Aleksey N. Pashtaev — Dr. of Med. Sci., researcher

S. Fyodorov Eye Microsurgery Center, Cheboksary branch, 10, Traktorstroiteley Ave., Cheboksary, 428028, Russia

Konstantin I. Katmakov — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist

Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., Smolensk, 214019, Russia

Anna A. Lugovaya — Cand. of Med. Sci., associate professor of chair of eye diseases

For contacts: Aleksandr V. Tereshchenko, nauka@mntk.kaluga.ru



Памяти профессора Абдул-Гамида Давудовича Алиева (1948–2024 гг.)

доктора медицинских наук, заведующего кафедрой офтальмологии Дагестанской государственной медицинской академии, консультанта ГБУ НКО «Дагестанский центр микрохирургии глаза», главного офтальмолога Минздрава Республики Дагестан и Минздрава России по Северо-Кавказскому федеральному округу

13 апреля 2024 г. трагически оборвалась жизнь известного отечественного офтальмолога — профессора Абдул-Гамида Давудовича Алиева. Вместе с А.-Г.Д. Алиевым ушла из жизни его любимая супруга и замечательный детский врач-офтальмолог Патимат Мусаевна Нурудинова.

Абдул-Гамид Давудович Алиев родился 18 июля 1948 г. в селении Чох Гунибского района Дагестанской АССР. В 1966 г. он с золотой медалью окончил школу и поступил на лечебно-профилактический факультет Дагестанского государственного медицинского института, который с отличием закончил в 1972 г. и начал карьеру врача-офтальмолога.

В 1980 г. А.-Г.Д. Алиев под руководством профессора Н.И. Сергиенко в Одесском НИИ глазных болезней им. академика В.П. Филатова защитил кандидатскую диссертацию. В 1988 г. был избран на должность заведующего кафедрой офтальмологии с курсом усовершенствования врачей Дагестанской государственной медицинской академии, где работал до последнего дня.

В 1993 г. в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца при научном консультировании профессора Э.С. Аветисова и профессора Ю.З. Розенблюма Абдул-Гамид Давудович написал и успешно защитил докторскую диссертацию «Аберрация оптической системы глаза в норме и патологии и ее роль в процессе зрительной деятельности».

18 июля 2002 г. профессор А.-Г.Д. Алиев был назначен директором ГБУ НКО «Дагестанский Центр Микрохирургии глаза».

Профессор Абдул-Гамид Давудович Алиев — основатель офтальмологической школы в республике Дагестан, им создана современная система последипломного образования и повышения профессиональной квалификации врачей-офтальмологов Дагестана. Научно-практические исследования А.-Г.Д. Алиева были посвящены клинической

аберрологии оптической системы глаза, изучению влияния качества оптической системы глаза на зрительные функции при различных оптико-реконструктивных вмешательствах и патологических состояниях.

Профессор А.-Г.Д. Алиев — автор 3 монографий, более 500 научных работ и учебно-методических пособий для практических врачей-офтальмологов, более 40 патентов РФ на изобретения и полезные модели. Он долгие годы возглавлял Дагестанское отделение Общества офтальмологов России, был членом редакционных коллегий и редакционных советов ведущих федеральных периодических офтальмологических изданий: «Российского офтальмологического журнала», «Вестника офтальмологии», «Национального журнала Глаукома», «Офтальмохирургии» и др.

Достижения профессора А.-Г.Д. Алиева отмечены высокими государственными наградами, ему были присвоены почетные звания: «Отличник здравоохранения СССР», «Заслуженный врач Республики Дагестан», «Народный герой Дагестана», «Лауреат Государственной премии Республики Дагестан», «Лауреат международной премии им. академика С.Н. Федорова».

Выражаем глубокое и искреннее соболезнование родным и близким Абдул-Гамида Давудовича Алиева и его супруги, всем его коллегам.

Прекрасный врач, высококомпетентный ученый и педагог, доброжелательный и открытый человек, он навсегда останется в нашей памяти

Коллектив кафедры офтальмологии Дагестанской государственной медицинской академии, ГБУ НКО «Дагестанский центр микрохирургии глаза», администрация и коллектив ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России